

Artículo de revisión

Estrés oxidativo en las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2: mecanismos moleculares y perspectivas terapéuticas

Oxidative stress in microvascular complications of type 2 diabetes mellitus: molecular mechanisms and therapeutic perspective

Jheremy Teodoro-Maza ^{1, a}, Zharick Trujillo-Villanueva ^{1, a}, Ximena Unyen-Castañeda ^{1, a}, Zarella Valverde-Maya ^{1, a}, Jimy Vasquez-Flores ^{1, a}

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú.

^a Estudiante de Medicina Humana

Recibido: 10 agosto. Aceptado: 15 agosto 2026. Publicado online: 24 agosto 2026.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un problema creciente de salud pública por la frecuencia y gravedad de sus complicaciones microvasculares. Esta revisión analiza el papel del estrés oxidativo (EO), sus fuentes celulares, las vías metabólicas activadas por la hiperglucemia y su relación con la retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética (ND) y neuropatía diabética (NPD). La evidencia revisada indica que la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO), activación de las vías del poliol, hexosaminas y proteína cinasa C (PKC), así como la señalización mediada por productos finales de glicación avanzada (AGEs), convergen en inflamación, disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, hipoxia y fibrosis. Asimismo, biomarcadores de daño oxidativo y estrategias dirigidas a fortalecer la defensa antioxidante muestran utilidad potencial, aunque requieren validación clínica. En conclusión, el EO constituye un nexo fisiopatológico central y una posible diana terapéutica para prevenir la progresión del daño microvascular en la DM2.

Palabras clave: Estrés Oxidativo; Diabetes Mellitus Tipo 2; Especies Reactivas de Oxígeno; Retinopatía Diabética; Nefropatías Diabéticas; Neuropatías Diabéticas.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a growing public health problem due to the frequency and severity of its microvascular complications. This review analyzes the role of oxidative stress (OS), its cellular sources, the metabolic pathways activated by hyperglycemia, and their relationship with diabetic retinopathy (DR), diabetic nephropathy (DN), and diabetic neuropathy (NPD). The reviewed evidence indicates that the overproduction of reactive oxygen species (ERO), activation of the polyol, hexosamine, and protein kinase C (PKC) pathways, as well as signaling mediated by advanced glycation end products (AGEs), converge in inflammation, endothelial dysfunction, increased vascular permeability, hypoxia, and fibrosis. Likewise, biomarkers of oxidative damage and strategies aimed at strengthening antioxidant defenses show potential clinical utility, although they require further validation. In conclusion, OS constitutes a central pathophysiological link and a potential therapeutic target for preventing the progression of microvascular damage in T2DM.

Keywords: Oxidative Stress; Diabetes Mellitus, Type 2; Reactive Oxygen Species; Diabetic Retinopathy; Diabetic Nephropathies; Diabetic Neuropathies.



1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un problema creciente de salud pública debido a su frecuencia y al desarrollo progresivo de complicaciones crónicas que comprometen distintos órganos. Más allá de la alteración del metabolismo de la glucosa, la hiperglucemia persistente favorece un entorno metabólico, inflamatorio y vascular que contribuye al deterioro funcional y estructural de los tejidos [1].

El estrés oxidativo (EO) ha sido reconocido como un mecanismo fisiopatológico central en la progresión de la DM2. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), junto con la disminución de la capacidad antioxidante celular, altera la homeostasis redox y promueve daño molecular, inflamación y disfunción endotelial. Asimismo, la hiperglucemia activa vías metabólicas como la de los polioles, hexosaminas, proteína cinasa C (PKC) y los productos finales de glicación avanzada (AGES), cuyos efectos convergen en el deterioro progresivo de la microcirculación [1,2].

La persistencia de estas alteraciones puede mantener el daño vascular incluso después de mejorar el control glucémico, fenómeno denominado memoria metabólica. Por ello, el EO no debe considerarse únicamente una consecuencia de la hiperglucemia, sino, vínculo entre el descontrol metabólico y la aparición de complicaciones microvasculares. Su estudio también resulta crucial para la identificación de biomarcadores tempranos y posibles dianas terapéuticas destinadas a limitar la progresión del daño tisular [1,2].

La presente revisión se centra en la retinopatía diabética (RD), la nefropatía diabética (ND) y la neuropatía diabética (NPD), debido a que constituyen las principales expresiones clínicas del daño microvascular asociado con la DM2. Aunque comparten mecanismos relacionados con el desequilibrio redox, la inflamación y la disfunción endotelial, cada una afecta estructuras específicas: la microvasculatura retiniana, la barrera de filtración glomerular y los nervios periféricos, respectivamente [3-5].

2. Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica con el objetivo de recopilar y analizar la evidencia disponible sobre el papel del EO en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la DM2.

La búsqueda bibliográfica se efectuó de manera manual utilizando las bases de datos PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y SciELO, seleccionadas por su relevancia en el ámbito biomédico. Para la estrategia de búsqueda se emplearon términos MeSH y palabras clave en inglés, entre ellas: "Type 2 Diabetes Mellitus", "Oxidative Stress", "Diabetic Retinopathy", "Diabetic Nephropathy", "Diabetic Neuropathy", "Reactive Oxygen Species", "Advanced Glycation End Products (AGEs)" y "Protein Kinase C", combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados principalmente entre 2015 y 2025, disponibles en texto completo y escritos en inglés o español. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios duplicados y publicaciones que no abordaran específicamente los mecanismos fisiopatológicos del EO relacionados con la DM2.

La información obtenida fue analizada y organizada de forma temática, integrando los principales mecanismos moleculares implicados en el EO, la resistencia a la insulina, los biomarcadores de daño oxidativo, las complicaciones microvasculares y las estrategias terapéuticas descritas en la literatura.

3. Desarrollo

Mecanismos moleculares.

Bases bioquímicas del EO y homeostasis redox

El EO se desarrolla cuando la velocidad de generación de ERO excede la capacidad de los sistemas de defensa antioxidante para neutralizarlas, alterando la homeostasis redox celular [1,6]. Entre las principales ERO se incluyen el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical peroxilo ($ROO^{\bullet}$) y el radical hidroxilo ($^{\bullet}OH$). En condiciones fisiológicas, estas moléculas participan en la señalización y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis biológica; sin embargo, cuando su producción supera la capacidad de los mecanismos antioxidantes — integrados por antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, como las vitaminas A, C y E, el glutatión, el ácido α -lipoico, los carotenoides y minerales como cobre, zinc, manganeso y selenio— se rompe el equilibrio redox y se establece un estado de EO [1,6]. Este exceso de ERO favorece efectos citotóxicos sobre biomoléculas y tejidos, un mecanismo clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina y de las complicaciones crónicas de la DM2 [1].

Fuentes de ERO en DM2

En la DM2, el EO se origina principalmente a partir de vías interrelacionadas: la cadena de transporte de electrones mitocondrial (CTEM), el sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (Nox) y la vía dimetilarginina asimétrica (ADMA)–óxido nítrico sintasa (ONS) [1,6]. En condiciones fisiológicas, la fosforilación oxidativa mitocondrial utiliza Nicotinamida Adenina Dinucleótido fosfato (NADH) y dinucleótido de flavina y adenina educida ($FADH_2$) para transferir electrones a través de CTEM y reducir el oxígeno a agua, generando el gradiente de protones necesario para la síntesis de ATP. No obstante, la hiperglucemia incrementa el flujo de glucosa hacia el ciclo de Krebs, eleva la producción de NADH y $FADH_2$ y sobrecarga la CTE, favoreciendo la transferencia incompleta de electrones al oxígeno molecular y, en consecuencia, la generación excesiva de $O_2^{\bullet-}$ y otras ERO, con la consiguiente alteración de la homeostasis redox celular [1].

De manera paralela, el sistema Nox constituye una fuente enzimática relevante de ERO al utilizar NADPH como donador de electrones para producir $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 contribuyendo al daño microvascular progresivo [1]. A ello se suma la acumulación de ADMA, un inhibidor endógeno de la NOS, cuya elevación en la diabetes se relaciona con un desequilibrio entre su síntesis y degradación, en parte por la inhibición de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) inducida por la hiperglucemia. El aumento de ADMA reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) y promueve el desacoplamiento de la eNOS, que deja de producir ON y pasa a generar una fuente adicional de $O_2^{\bullet-}$ y peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$), amplificando así el EO, la inflamación y la disfunción endotelial características de la diabetes [6].

Vías metabólicas activadas por la hiperglucemia.

La hiperglucemia crónica incrementa el ingreso y metabolismo intracelular de glucosa en los tejidos susceptibles a las complicaciones diabéticas. El aumento del flujo glucolítico y del ciclo de Krebs genera una elevada producción de NADH y FADH₂, incrementando la actividad de la CTEM. Cuando la capacidad de transferencia electrónica es superada, se favorece la fuga de electrones hacia el oxígeno molecular, generando O₂•⁻ y otras ERO. Esta sobreproducción mitocondrial de ERO constituye un evento inicial que relaciona la hiperglucemia con la activación de rutas metabólicas perjudiciales (Figura 1) [1,2,7].

El exceso de ERO produce daño oxidativo en el ADN, activando la poli (ADP-ribosa) polimerasa 1. La activación excesiva de esta enzima consume NAD⁺ y provoca la inhibición de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, alterando el flujo glucolítico. Como consecuencia, se acumulan intermediarios metabólicos como glucosa, fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, los cuales son desviados hacia cuatro vías principales relacionadas con el daño diabético: la vía de polioles, la vía de hexosaminas, PKC y la formación de AGEs (Figura 1) [1,2,7].

Vía de los polioles

En la vía de los polioles, la enzima aldosa reductasa (AR) convierte el exceso de glucosa en sorbitol. El exceso de glucosa es convertido en sorbitol mediante la enzima AR utilizando NADPH como cofactor. Posteriormente, el sorbitol es transformado en fructosa por acción del sorbitol deshidrogenasa, generando NADH. La activación persistente de esta ruta favorece la acumulación intracelular de sorbitol, altera el equilibrio NADH/NAD⁺ y disminuye la disponibilidad de NADPH para la regeneración del glutatión reducido (GSH). Esta reducción de la capacidad antioxidante favorece la acumulación de ERO y el daño oxidativo en tejidos como retina, riñón, nervios periféricos y endotelio vascular (Figura 1) [1,10].

PKC

La acumulación de intermediarios glucolíticos derivados de la hiperglucemia incrementa la síntesis de diacilglicerol (DAG), un activador fisiológico de diferentes isoformas de la PKC, principalmente PKC-β y PKC-δ. La activación de PKC aumenta la producción de ERO mediante la Nox, reduce la biodisponibilidad de ON y favorece la expresión de mediadores relacionados con inflamación y alteración vascular como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), endotelina-1 (ET1) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Estos cambios promueven vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, fibrosis y deterioro progresivo de la microcirculación diabética (Figura 1) [1,2,7].

Vía de las hexosaminas

El exceso de fructosa-6-fosfato generado durante la glucólisis es desviado hacia la vía de las hexosaminas, donde es convertido en glucosamina-6-fosfato y posteriormente en UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc). La acumulación de este metabolito favorece modificaciones anormales de proteínas mediante O-GlcNAcación, alterando la expresión de genes y factores de transcripción relacionados con inflamación y fibrosis. Esta vía promueve la producción de componentes de matriz

extracelular, contribuyendo al engrosamiento de membranas basales, expansión mesangial y disfunción endotelial asociada a las complicaciones microvasculares (Figura 1) [1,7].

Formación de AGEs y eje AGE-RAGE

La hiperglucemia persistente favorece la acumulación de dicarbonilos reactivos como metilglioxal (MG), glioxal y 3-desoxiglucosona, los cuales reaccionan con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos formando AGEs. Estos compuestos modifican proteínas estructurales como colágeno, laminina y fibronectina, alterando la matriz extracelular y aumentando la rigidez vascular. Además, los AGEs interactúan con el receptor de AGEs (RAGE) presente en células endoteliales, mesangiales, podocitos, pericitos, macrófagos y células de Schwann. Esta activación estimula la Nox, incrementa la producción de ERO y activa vías inflamatorias como Factor nuclear kappa beta (NF-κB), favoreciendo la liberación de citocinas y manteniendo un ciclo de EO e inflamación persistente (Figura 1) [1,8,9].

Las vías metabólicas activadas por la hiperglucemia no actúan de manera independiente, sino que convergen en mecanismos comunes como el incremento del EO, la activación de procesos inflamatorios y la alteración de la función endotelial. La sobreproducción de ERO, la disminución de los sistemas antioxidantes, la reducción de la biodisponibilidad de ON y la acumulación de matriz extracelular favorecen el deterioro progresivo de la microcirculación, contribuyendo al desarrollo de complicaciones como RN, ND y NPD. (Figura 1) [1,7,8].

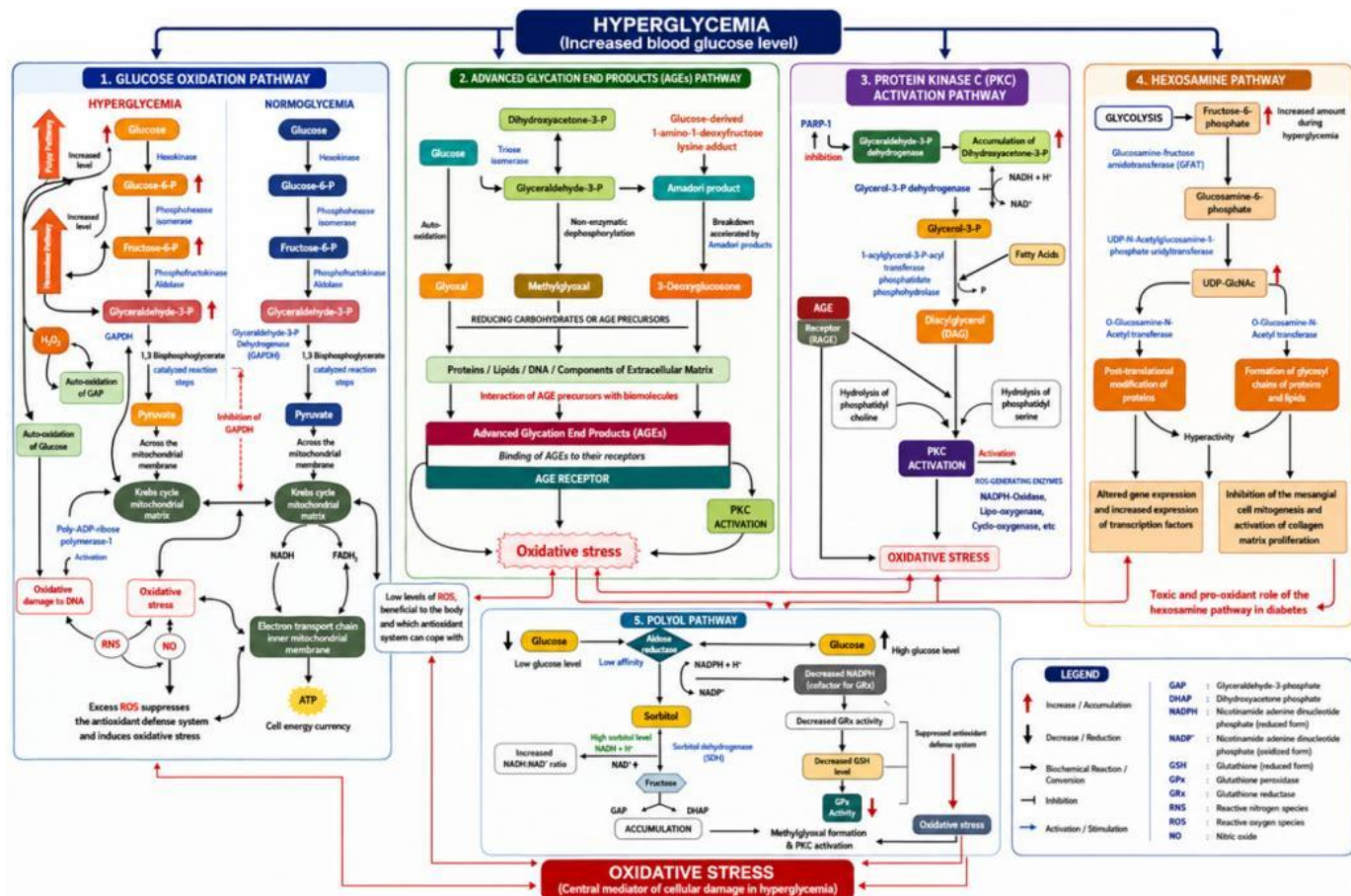


Figura 1. Integración de las vías implicadas en la hiperglucemia diabética que causan EO.

Fuente: Ighodaro [7].

EO, señalización de la insulina y disfunción función de células β

Resistencia a la insulina inducida por estrés

El EO constituye uno de los principales mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de resistencia a la insulina durante la DM2. La hiperglucemia crónica incrementa la producción excesiva de ERO, principalmente a nivel mitocondrial, generando un desequilibrio entre los procesos oxidantes y los sistemas antioxidantes celulares. Este incremento de eRO provoca alteraciones en proteínas, lípidos y vías de señalización intracelular, afectando la respuesta normal de los tejidos frente a la insulina y favoreciendo la progresión de la enfermedad metabólica [1].

En condiciones fisiológicas, la unión de la insulina a su receptor de membrana induce la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina 1 y 2 (IRS-1 e IRS-2), lo que desencadena la activación de la vía fosfatidilinositol 3-cinasa/proteína cinasa B (PI3K/Akt). Esta cascada de señalización promueve la movilización de vesículas que contienen el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) hacia la membrana plasmática, principalmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo, facilitando así la entrada de glucosa a las células. Sin embargo, el exceso de eRO altera esta señalización mediante modificaciones de IRS-1, disminuyendo la activación de la vía PI3K/Akt y reduciendo la translocación de GLUT-4. Como consecuencia, disminuye la captación periférica de glucosa, lo que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina [1,7].

Las ERO activan vías relacionadas con la inflamación y el estrés celular, como la quinasa N-terminal de c-Jun (JNK), la

proteína cinasa activada por mitógenos p38 (MAPK p38), la PKC y la quinasa β del inhibidor del NF- κ B (IKK- β). La activación de estas moléculas favorece la fosforilación inhibitoria de IRS-1, lo que disminuye la transmisión de la señal de la insulina y promueve el desarrollo de resistencia a la insulina. De esta manera, la acumulación de glucosa y el incremento de las ERO establecen un ciclo perjudicial: la hiperglucemia aumenta el EO y este, a su vez, intensifica la alteración de la sensibilidad a la insulina [7,6].

Por ello, el EO no representa únicamente una consecuencia secundaria de la hiperglucemia, sino un mecanismo activo que participa en la pérdida progresiva de la respuesta celular a la insulina, afectando principalmente tejidos dependientes de GLUT-4 y favoreciendo la aparición de complicaciones metabólicas asociadas a la DM2 [1].

Disfunción de las células β pancreáticas

En las células β pancreáticas, el EO desempeña un papel crítico en el deterioro progresivo de la secreción de insulina. El aumento de las ERO favorece la activación de vías inflamatorias como NF- κ B y estimula la producción de citocinas proinflamatorias, generando un ambiente perjudicial dentro de los islotes pancreáticos [2,7]. Este proceso induce alteraciones en la expresión génica, estrés del retículo endoplásmico y activación de mecanismos apoptóticos que reducen progresivamente la masa funcional de las células β [1]. La resistencia a la insulina causada por alteraciones en la vía IRS-1/PI3K/Akt y la disminución de GLUT-4, junto con la pérdida progresiva de la función de las células β pancreáticas, representan mecanismos interrelacionados que mantienen la hiperglucemia en la DM2 [1,2,7].

Tabla 1. Caracterización molecular de biomarcadores y regulación por oligoelementos en la DM2

Biomarcador	Variabilidad Glucémica	Origen y Datos Relevantes (Sangre/Orina)	Asociación con Enfermedades	Autores que lo mencionan
8-hidroxi-2'-desoxiguanosina	Daño oxidativo al ADN (nuclear y mitocondrial). Se eleva ante fluctuaciones de glucosa.	Orina: Principal vía de excreción. Refleja el daño genotóxico sistémico.	ND: Predictor de lesión renal. RD: Daño en células ganglionares. NPD: Degeneración mitocondrial.	[2] [11], [1], [12]
MG-H1 (AGE Dominante)	Estrés glicativo por Metilglioxal. AGE más reactivo.	Origen: 68% formación endógena, 32% dieta. Orina: Aumento de +2053 nmol/mmol ante dieta alta en AGEs.	ND: AGE dominante en insuficiencia renal. NPD: Daño en mielina.	[8], [7]. [14]
Malondialdehído (MDA)	Peroxidación lipídica (daño a membranas). Significativamente elevado en diabetes descompensada.	Se encuentra en plasma y tejidos hepáticos como producto de oxidación de ácidos n-6.	RD: Daño en membranas retinales. ND: Marcador de severidad. NPD: Apoptosis nerviosa.	[2], [11], [1], [13], [12]
8-isoprostanos	Oxidación de fosfolípidos. Correlación directa con la amplitud de excursiones glucémicas VEG.	Orina: Marcador muy confiable de peroxidación lipídica sistémica.	Marcador clave de daño endotelial por variabilidad glucémica.	[11], [12]
3-nitrotirosina	Estrés nitrosativo (daño por peroxinitrito). Elevada durante cambios rápidos de glucosa.	Indica nitración proteica y daño endotelial específico.	Anomalías en conducción nerviosa. Apoptosis de células ganglionares.	[2], [11].
Nε-carboximetilisina	Glicación y oxidación combinada. Ligado a inflamación y rigidez vascular.	Orina: Aumento de +121.5 nmol/mmol. Localizado en vasos sanguíneos dañados.	ND: Engrosamiento de membrana basal. NPD: Polineuropatía inflamatoria.	[8], [11].
Pentosidina	Glicoxidación crónica y formación de enlaces cruzados en colágeno.	Se encuentra en colágeno de piel y plasma. Marcador de daño a largo plazo.	RD: Asociado específicamente con la severidad de la RDP.	[8].
VEGF	Inducido por EO y el eje AGE-RAGE.	Plasmático y tisular de angiogénesis patológica.	Principal responsable de neovascularización y ruptura de barrera retinal.	[2], [14] [12]
Molécula de lesión renal 1/ Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos	Daño tubular renal temprano. Elevados por inflamación inducida por variabilidad de glucosa.	Orina: Altamente sensibles incluso antes que la creatinina.	Marcador precoz de ND.	[12]
SOD, la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx)	Defensa antioxidante enzimática. Niveles disminuidos por hiperglucemia persistente.	Localizados intracelularmente; su caída deja al tejido vulnerable al ROS.	Su deficiencia acelera la progresión de las tres complicaciones.	[2], [11], [1], [13], [12], [7]
Glutatión (GSH)	Principal antioxidante no enzimático. Agotado por la vía del poliol.	Buffer redox intracelular.	NPD: Su agotamiento está ligado a la pérdida de sensibilidad y dolor.	[11], [7], [1], [13], [12]
Glioxalasa 1 (Glo1)	Enzima que detoxifica el metilglioxal.	Su expresión se reduce en diabetes, permitiendo el estrés dicarbonílico.	ND: Su caída es un driver fundamental de la enfermedad renal crónica.	[8], [7]
N2-(1-carboxietil)-2'-desoxiguanosina	Glicación del ADN mediada por metilglioxal.	Orina: Se eleva drásticamente tras dietas altas en AGEs.	Genotoxicidad: Refleja el daño al ADN en órganos con alta tasa metabólica (riñón).	[8]
Pirralina	AGE de origen exclusivamente dietético.	Orina: Sirve para diferenciar AGEs de la dieta vs. formación interna.	Diagnóstico: Permite ajustar la carga de AGEs en estudios clínicos.	[8]

Nota. Elaboración propia

Zinc y Magnesio como cofactores protectores.

El zinc actúa como un factor protector crítico cuya deficiencia se asocia con un aumento del 17% en el riesgo de diabetes; el Zinc induce la translocación nuclear del factor nuclear eritroide 2 relacionado al factor 2 (Nrf2), el cual comanda la transcripción de la subunidad catalítica de la glutamato-cisteína ligasa para la biosíntesis *de novo* de GSH [19,15]. Además, el Zinc es indispensable para la estabilidad estructural de la SOD y estimula la síntesis de metalotioneínas, proteínas ricas en cisteína que funcionan como potentes antioxidantes de sacrificio [19,15,13]. Por su parte, el Magnesio se correlaciona positivamente con la actividad de la SOD; su deficiencia exacerba la toxicidad de los radicales libres y la peroxidación lipídica, siendo un predictor de enfermedad vascular relacionada con la edad [15].

Riesgo pro-oxidante del exceso de Hierro

Metales de transición como el hierro presentan un elevado potencial citotóxico en condiciones de desbalance metabólico. El exceso de hierro libre cataliza la conversión de H_2O_2 en $\bullet OH$ mediante la reacción de Fenton, promoviendo la insulinoresistencia y el daño estructural irreversible en el endotelio vascular y el parénquima hepático [15,11,21,20].

Mecanismos comunes de daño microvascular

La hiperglucemia crónica desencadena alteraciones moleculares que, aunque afectan distintos órganos, convergen en un mismo patrón de lesión microvascular. La activación sostenida de la formación de AGEs, la vía del poliol, PKC y la vía de la hexosamina incrementa la producción de ERO, desencadenando EO, inflamación, disfunción endotelial y remodelado vascular, mecanismos compartidos en la RD, ND y NDP (22–24,9,21).

La disfunción endotelial constituye uno de los eventos más tempranos y se caracteriza por la disminución de la biodisponibilidad de NO debido al aumento de ADMA, inhibidor de la eNOS, y al desacoplamiento de esta enzima por la oxidación de su cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). Como resultado, disminuye la síntesis de NO y aumenta la producción de $O_2\bullet^-$, perpetuando el EO, la vasoconstricción y el daño vascular (21,25–28).

El exceso de ERO activa NF- κB , induciendo la expresión de citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y moléculas de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), lo que favorece el reclutamiento leucocitario y mantiene un estado de inflamación crónica que acelera la lesión de la microcirculación (21,9,29–31).

Paralelamente, la activación de PKC- β y del eje AGE-RAGE altera las uniones estrechas del endotelio e incrementa la expresión del VEGF, aumentando la permeabilidad capilar y favoreciendo el edema. A su vez, la vía de la hexosamina y mediadores profibróticos como TGF- β 1 y ET-1 estimulan el depósito de colágeno tipo IV, fibronectina y laminina, provocando el engrosamiento de la membrana basal y limitando el intercambio de oxígeno y nutrientes (22–24,9,32–34).

La reducción de la perfusión tisular induce hipoxia crónica y estabiliza el factor inducible por hipoxia-1 α (HIF-1 α), que incrementa la expresión de VEGF. Aunque inicialmente es un mecanismo compensador, en la diabetes favorece una angiogénesis desorganizada con vasos inmaduros y permeables. Finalmente, la activación persistente de PKC, AGE-RAGE y TGF- β 1 promueve fibrosis y remodelado vascular mediante el depósito excesivo de matriz extracelular, culminando en la obliteración de la microcirculación y la pérdida irreversible de la función de órganos como la retina, el riñón y los nervios periféricos (23,24,9,32–36).

RD

La RD es la complicación microvascular más frecuente de la DM2 y una de las principales causas de ceguera irreversible en adultos. Actualmente se considera una enfermedad neurovascular, en la que la hiperglucemia sostenida induce alteraciones simultáneas en la microvasculatura, las neuronas y las células gliales de la retina. El EO, la inflamación crónica y la disfunción endotelial comprometen la integridad de la unidad neurovascular retiniana, favoreciendo el aumento de la permeabilidad vascular, la isquemia y la angiogénesis patológica [23,24,9,32,36–39].

Esta se clasifica en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RDNP se manifiesta por microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, manchas algodinosas y edema macular, mientras que la RDP representa la fase avanzada, caracterizada por neovascularización patológica, hemorragia vítrea, fibrosis y desprendimiento traccional de retina, responsables de la mayor parte de los casos de pérdida visual severa [37,38,43–45].

La apoptosis de los pericitos constituye uno de los eventos más tempranos de la lesión microvascular. La activación de PKC- δ y del eje AGE-RAGE incrementa el EO y desencadena mecanismos apoptóticos que reducen progresivamente estas células, esenciales para la estabilidad capilar y el mantenimiento de la barrera hematorretiniana (BHR). La pérdida de pericitos favorece la formación de microaneurismas, la dilatación capilar y el aumento de la permeabilidad vascular, considerados los primeros hallazgos clínicos de la enfermedad [23,24,9,32,37–41].

La progresión del daño se caracteriza por la ruptura de la BHR, consecuencia de la alteración de proteínas de las uniones estrechas, ocludina, claudina-5 y zónula ocludens 1 (ZO-1), inducida por EO la inflamación y la activación de PKC. La sobreexpresión de VEGF amplifica este proceso, promoviendo la extravasación de plasma, proteínas y lípidos hacia la retina y dando origen al edema macular diabético, principal causa de pérdida visual en las fases no proliferativas [24,32,37,38,41–43].

La pérdida de pericitos, el engrosamiento de la membrana basal y la oclusión progresiva de los capilares reducen la perfusión retiniana, generando hipoxia crónica. Esta condición estabiliza HIF-1 α , que induce la expresión de VEGF, mientras que la activación de NF- κB incrementa simultáneamente la producción de citocinas proinflamatorias y factores angiogénicos, perpetuando el daño vascular. La sobreexpresión sostenida de VEGF impulsa la transición hacia la RDP, caracterizada por la formación de neovasos inmaduros, altamente permeables y propensos a la ruptura, lo que favorece hemorragias vítreas,

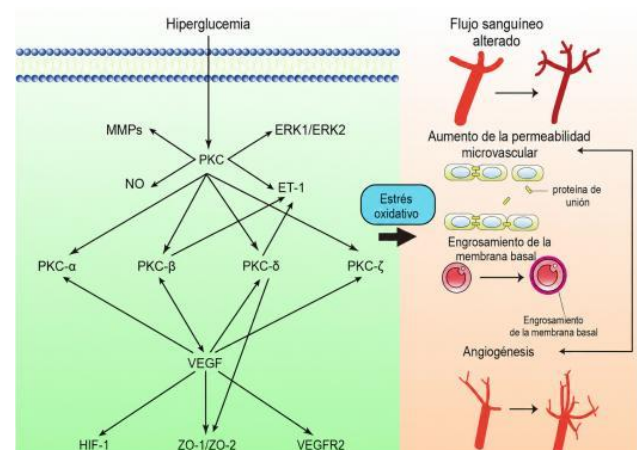


Figura 2. Activación de la PKC inducida por la hiperglucemia y sus efectos en la disfunción microvascular diabética en RD.

Fuente: Pan D, Xu L, Guo M [46].

ND

La ND se inicia con hiperfiltración glomerular, una alteración precoz que puede preceder a la albuminuria. La hiperglucemia aumenta la reabsorción de glucosa y Na^+ a través de Cotransportador de glucosa-sodio 2 (SGLT2), disminuyendo el Na^+ que alcanza la mácula densa y alterando la retroalimentación túbulo-glomerular. Como consecuencia, se produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente mediada por el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), elevando la presión intraglomerular y la TFG. Paralelamente, la hiperglucemia favorece la formación de DAG/OAG/PMA, que activa la PKC y sus distintas isoformas. Esta activación estimula la producción de ERO mediante NOX2/NOX4/NOX5 y modula vías como VEGF y ERK1, además de favorecer la señalización de TGF- β 1 y CTGF. La persistencia de estos mecanismos genera estrés mecánico y oxidativo sobre el endotelio, mesangio y podocitos, estableciendo un microambiente proinflamatorio y profibrótico que favorece el daño glomerular progresivo [4,12,22,47,48].

La albuminuria constituye uno de los primeros marcadores de lesión renal y refleja la alteración progresiva de la barrera de filtración glomerular. La hiperfiltración sostenida y el exceso de ERO, junto con la activación de PKC, alteran el glicocáliz endotelial y afectan las proteínas del diafragma de filtración, especialmente nefrina, aumentando la permeabilidad glomerular al paso de albúmina. La alteración de la expresión de nefrina y de su ARNm contribuye a la pérdida de integridad de los podocitos y al borramiento de sus pedicelos. Asimismo, la sobrecarga de albúmina en el túbulo proximal induce respuestas inflamatorias y profibróticas que amplifican el daño renal y favorecen su progresión [4,12,22,47–49].

La progresión de la lesión se caracteriza por expansión mesangial, resultado de la activación de las células mesangiales por la hiperglucemia, el EO y las vías dependientes de PKC. La señalización de TGF- β 1 y CTGF, junto con la activación de quinasa regulada por señales extracelulares 1 (ERK1), estimula la síntesis y acumulación de matriz extracelular, principalmente fibronectina y colágeno IV, mientras que las alteraciones en el metabolismo del ácido hialurónico (AH) contribuyen a la

remodelación de la matriz mesangial. La acumulación progresiva de estos componentes altera la arquitectura glomerular, reduce la superficie efectiva de filtración y favorece la lesión podocitaria. Como consecuencia, se desarrollan glomerulosclerosis, obliteración capilar y pérdida progresiva de nefronas, con disminución de la TFG y evolución hacia enfermedad renal crónica [4,12,22,47–49].

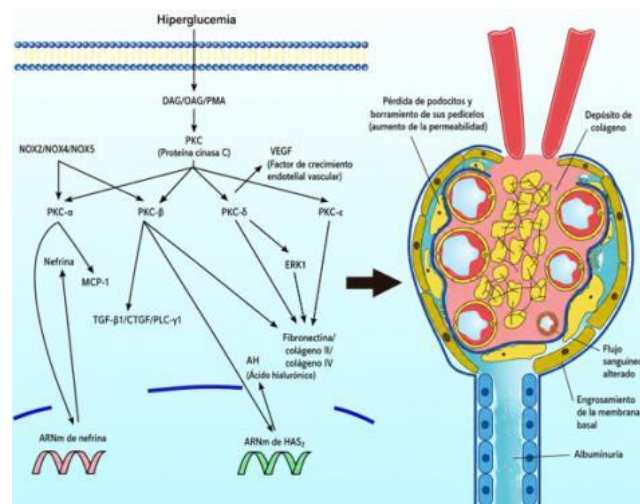


Figura 3. Mecanismos mediados por PKC en las complicaciones microvasculares diabéticas

Fuente: Pan et al. [46].

PKC en la ND. DAG, diacilglicerol; OAG, oleoil acetil glicerol; PKC, proteína quinasa C; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos-1; TGF- β 1, factor de crecimiento transformante β 1; CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo; PLC- γ 1, fosfolipasa Cy1; HAS2, hialuronano sintasa 2; HA, ácido hialurónico; ERK1, quinasa regulada por señales extracelulares 1; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; NOX, NADPH oxidasa.

ND

La ND es la complicación neurológica más frecuente de la diabetes mellitus y resulta de la interacción entre alteraciones metabólicas y microvasculares inducidas por la hiperglucemia crónica. El exceso de glucosa incrementa la producción de ERO y activa vías como la de los polioles, AGEs y PKC, generando EO persistente que daña las neuronas y el endotelio del *vasa nervorum*. Este daño ocasiona engrosamiento de la membrana basal, disminución del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia, comprometiendo el metabolismo energético neuronal y favoreciendo la disfunción mitocondrial, eventos que inician la lesión axonal y la degeneración progresiva de las fibras nerviosas [5,50,51].

La persistencia del EO y la isquemia endoneurial deterioran el transporte axonal por disminución de ATP, provocando degeneración axonal distal que afecta inicialmente las fibras más largas y explica el patrón clínico ascendente y simétrico característico de la enfermedad. Simultáneamente, la lesión de las células de Schwann induce desmielinización segmentaria y disminución de la velocidad de conducción nerviosa. Como resultado, se comprometen fibras sensitivas, motoras y autonómicas, manifestándose con parestesias, dolor neuropático, pérdida de la sensibilidad protectora, debilidad muscular y disfunción autonómica [5,50,51].

La progresión de la ND se perpetúa por un estado de neuroinflamación crónica, en el que la activación de NF- κ B

incrementa la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Esta respuesta amplifica el daño sobre neuronas, células de Schwann y el vasa nervorum, limitando la regeneración nerviosa y favoreciendo la pérdida irreversible de fibras nerviosas. En consecuencia, aumentan las alteraciones sensitivas y autonómicas, así como el riesgo de úlceras, infecciones y amputaciones de las extremidades inferiores, consolidando al EO como un mecanismo central en la fisiopatología y progresión de la ND [5,50,51].

Intervenciones Terapéuticas

Inductores de la Glo1

Los inductores de la Glo1 representan una estrategia terapéutica avanzada que frena el ED, debido a la acumulación anormal de MG y ocasiona la acumulación de ERO y compuestos dicarbonílicos reactivos. La Glo1 es la enzima limitante del sistema citoplasmático de la glioxalasa, cuya función es metabolizar el MG, un precursor clave AGE, en condiciones normales, la Glo1 utiliza GSH y transforma el MG en S-D-lactoilglutión, posteriormente es transformado en D-lactato por la glioxalasa 2. En la diabetes y la enfermedad renal crónica, se produce una regulación a la baja de la Glo1. Esta deficiencia enzimática dispara el ED, el cual dañando el proteoma dicarbonílico modificando residuos funcionales de arginina en las proteínas, provocando su inactivación y disfunción tisular [8].

Fitoquímicos: *Vaccinium* y *Alhagi maurorum*

Fitoquímicos del género *Vaccinium* (Arándanos)

El género *Vaccinium* es reconocido por su alta concentración de antocianinas (ANT), las cuales actúan como potentes antioxidantes y protectores microvasculares, se han identificado más de 35 glucósidos de ANT en este género, incluyendo cianidina, malvidina y delfinidina responsables de sus efectos terapéuticos. La suplementación con extractos de *Vaccinium* aumenta significativamente la actividad de SOD, el GPx y CAT. Específicamente, las antocianinas del arándano elevan los niveles de GSH y los niveles de ARNm (ARN mensajero) de Nrf2, lo que potencia la defensa celular contra el EO en la retina [13].

Alhagi maurorum (Camel Thorn)

El extracto de AM es rico en flavonoides y compuestos fenólicos (como rutina, quercetina y ácido gálico) que juegan un papel vital en la reversión del daño oxidativo hepático, la administración de extractos acuosos y etanólicos, logra restaurar la actividad de SOD, GPx y GST a niveles cercanos a los de sujetos sanos, debido a la capacidad de sus componentes para neutralizar radicales libres y proteger a las enzimas de la inactivación por glicación [13].

En la DM2, los niveles de GSH disminuyen drásticamente debido a su uso constante para combatir ERO; el tratamiento con *A. maurorum* eleva significativamente el GSH en el tejido hepático, normaliza la actividad de la glutatión reductasa (GR), la cual suele estar aumentada de forma compensatoria en estados diabéticos, además de la restauración enzimática, esta planta ofrece hepatoprotección al reducir las transaminasas alanina aminotransferasa (ALT), y aspartato aminotransferasa (AST) y mejorar el perfil lipídico, disminuyendo el colesterol LDL y VLDL mediante la acción del componente lupeol. [13].

4. Discusión

El EO, posee un mecanismo fisiopatológico que conlleva a múltiples vías que desencadenan daño en los tejidos, en las complicaciones microvasculares, de esa manera el EO se marca como el punto de convergencia de las vías del poliol, hexosaminas, PKC y el eje AGE-RAGE. Estas rutas se originan mediante intermediarios diferentes, todas reducen la biodisponibilidad de NO y promoviendo inflamación, disfunción endotelial, hipoxia y fibrosis. Las ERO intensifican estas mismas vías, formando circuitos de retroalimentación que pueden mantener el daño aun después de mejorar la glucemia. Esta convergencia explica por qué bloquear una sola ruta puede resultar insuficiente y respalda intervenciones tempranas que combinen control glucémico con protección endotelial y redox [1-4].

La hiperglucemia sostenida favorece la acumulación progresiva de AGEs y la activación de mecanismos inflamatorios y profibróticos. En cambio, las fluctuaciones glucémicas podrían generar episodios agudos de producción de ERO que no quedan reflejados completamente por la HbA1c. Los F2-isoprostanos y otros productos oxidativos podrían complementar la evaluación del promedio glucémico, aunque no son específicos de variabilidad también dependen de la inflamación, el metabolismo lipídico y la función renal. Por esa razón la monitorización de las oscilaciones glucémicas puede aportar información adicional, pero su valor pronóstico independiente todavía requiere validación clínica [1,2,8].

El MDA, los F2-isoprostanos, la 8-OHdG, los aductos derivados del metilglioxal y la ADMA representan diferentes dimensiones del daño lipídico, genotóxico y endotelial. Su principal utilidad es la identificación lesión subclínica o pacientes con mayor riesgo de progresión. Sin embargo, la heterogeneidad de las muestras, técnicas analíticas, poblaciones y función renal dificulta la comparación entre estudios. La ausencia de puntos de corte validados impide su empleo como pruebas diagnósticas independientes; actualmente deben considerarse biomarcadores de investigación o posibles componentes de paneles combinados [6,8].

La activación de PKC, AGE-RAGE, NADPH oxidasa y NF- κ B es compartida por la retina, el riñón y el nervio periférico, pero el fenotipo depende de la célula principalmente afectada. En la retina, la pérdida de pericitos y la ruptura de la barrera hematorretiniana producen edema, isquemia y neovascularización; en el riñón, la lesión de podocitos y células mesangiales conduce a albuminuria y fibrosis; mientras que en el nervio periférico, el daño de la vasa nervorum, los axones y las células de Schwann ocasiona degeneración y desmielinización. Por tanto, una diana molecular común no garantiza una respuesta terapéutica uniforme en los tres órganos [3,4,5,46].

5. Conclusiones

El estrés oxidativo (EO) constituye un nexo fisiopatológico central que vincula la hiperglucemia crónica con el desarrollo y la progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. La evidencia revisada confirma que la sobreproducción de ERO y la activación de vías metabólicas perjudiciales (polioles, PKC, hexosaminas y AGEs) convergen en un estado de inflamación y disfunción endotelial que compromete la integridad microvascular.

En este contexto, biomarcadores de daño lipídico,

genotóxico y endotelial —como el MDA, los F2-isoprostanos, la 8-OHdG y la ADMA— emergen como herramientas con un potencial significativo para la detección temprana de lesiones subclínicas. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica rutinaria sigue limitada por la marcada heterogeneidad en las técnicas analíticas, la diversidad de las poblaciones estudiadas y la ausencia de valores de referencia estandarizados.

Hacia el futuro, es imperativo el desarrollo de estudios multicéntricos que permitan validar el valor diagnóstico y pronóstico de estos indicadores mediante metodologías uniformes y el establecimiento de puntos de corte precisos. Asimismo, la investigación debe trascender la simple medición de niveles oxidativos para enfocarse en ensayos clínicos que evalúen estrategias terapéuticas dirigidas a modular el equilibrio redox (como los inductores de Glo1 o compuestos antioxidantes específicos). El objetivo final debe ser demostrar beneficios tangibles sobre desenlaces clínicos relevantes, logrando una protección efectiva de los órganos diana más allá de la reducción aislada de biomarcadores de estrés.

Contribución de autores

J.T.M.: conceptualizó, analizó los datos, redactó y revisó la versión final. **Z.T.V.:** conceptualizó, diseñó la metodología, analizó los datos, redactó y revisó la versión final. **X.U.C.:** conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó y revisó la versión final. Además, actuó como autora corresponsal. **Z.V.M.:** conceptualizó, diseñó la metodología, analizó los datos, redactó y revisó la versión final. **J.V.F.:** conceptualizó, diseñó la metodología, analizó los datos, redactó y revisó la versión final.

Financiamiento: El presente trabajo no recibió financiamiento externo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimiento: Expresamos nuestro sincero agradecimiento al Dr. Hugo Aurelio Alpaca Salvador, docente del curso de Metabolismo y Nutrición, por su orientación, acompañamiento académico y valiosas enseñanzas durante la elaboración del presente trabajo. Asimismo, agradecemos a la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa por contribuir a nuestra formación profesional. Finalmente, reconocemos el compromiso, la responsabilidad y el esfuerzo de cada integrante del grupo, cuyo trabajo colaborativo hizo posible el desarrollo de esta revisión.

Referencias bibliográficas

1. Yarıbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. doi:10.1155/2020/8609213.
2. Zhang L, Yang M, Qin S, Han L, Cheng W. Hyperglycemia-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in diabetes microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1164925. doi:10.3389/fendo.2023.1164925.
3. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*.

2020;37:101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799.

4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116.
5. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1.
6. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21;14:1183586. doi: 10.3389/fendo.2023.1183586. PMID: 37152974; PMCID: PMC10160678.
7. Ighodaro OM. Vías moleculares asociadas con el estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:656-662. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>
8. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(4):803-813. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>
9. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Taylor & Francis Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14. doi:10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
10. Yan L-J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. <http://dx.doi.org/10.1002/ame2.12001>
11. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res*. 2020;2020:7489795. doi: 10.1155/2020/7489795
12. Huang H, Luo Y, Wang Q, Zhang Y, Li Z, He R, Chen X, Dong Z. *Vaccinium* as Potential Therapy for Diabetes and Microvascular Complications. *Nutrients*. 2023;15(9):2031. doi: 10.3390/nu15092031.
13. Sheweita SA, Mashaly S, Newairy AA, Abdou HM, Eweda SM. Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats: role of *Alhagi maurorum* extracts. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5264064. doi: 10.1155/2016/5264064.
14. Lee J, Yun JS, Ko SH. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2022;14(15):3086. doi: 10.3390/nu14153086.
15. Sun M, Yan G, Sun S, Li X, Sun W, Wang Y. Malondialdehyde and Zinc May Relate to Severity of Microvascular Complications in Diabetes: A Preliminary Study on Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Northeast China. *Clin Interv Aging*. 2024;19:1141-1151. doi: 10.2147/CIA.S464615.
16. Linkens AMA, Houben AJHM, Niessen PM, Wijckmans NEG, de Goei EEC, Van den Eynde MDG, et al. A 4-week high-AGE diet does not impair glucose metabolism and vascular function in obese individuals. *JCI Insight*. 2022;7(6):e156950. doi: 10.1172/jci.insight.156950.
17. Waris S, Winkhofer-Roob BM, Roob JM, Fuchs S, Sourij H, Rabbani N, et al. Increased DNA Dicarbonyl Glycation and Oxidation Markers in Patients with Type 2 Diabetes and Link to Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:915486. doi: 10.1155/2015/915486.

18. Liu J, Li C, Chen W, He K, Ma H, Ma B, et al. Relationship between Serum Asymmetric Dimethylarginine Level and Microvascular Complications in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2019;2019:2941861. doi: 10.1155/2019/2941861.
19. Cortese MM, Suschek CV, Wetzel W, Kröncke KD, Kolb-Bachofen V. Zinc protects endothelial cells from hydrogen peroxide via Nrf2-dependent stimulation of glutathione biosynthesis. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(12):2002-2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.013.
20. Alqasoumi SI, Al-Rehaily AJ, AlSheikh AM, Abdel-Kader MS. Evaluation of the Hepatoprotective effect of *Ephedra foliate*, *Alhagi maurorum*, *Capsella bursa-pastoris* and *Hibiscus sabdariffa* Against Experimentally Induced Liver Injury in Rats. *Nat Prod Sci*. 2008;14(2):95-99.
21. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
22. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Nature*. 2005;434(7035):813-820. doi:10.1038/nature03521.
23. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188. doi:10.1152/physrev.00045.2011.
24. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res*. 2010;106(8):1319-1331. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.
25. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med*. 2006;38(2):126-136. doi:10.1080/07853890600585711.
26. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
27. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113(13):1708-1714. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
28. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Münzel T. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):187. doi:10.3390/ijms20010187.
29. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):433-442. doi:10.1681/ASN.2007091048.
30. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107. doi:10.1038/nri2925.
31. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171-3182. doi:10.1210/jc.2008-2534.
32. Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:160-180. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.04.003.
33. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998;352(9123):213-219. doi:10.1016/S0140-6736(98)01346-4.
34. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:395-423. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130250.
35. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. doi:10.1016/j.cell.2012.01.021.
36. Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(1):18-53. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.11.001.
37. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-136. doi:10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
38. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012. doi:10.1038/nrdp.2016.12.
39. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-1239. doi:10.1056/NEJMra1005073.
40. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018;61(1):29-38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8.
41. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.02.001.
42. Semeraro F, Cancarini A, Dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease. *J Diabetes Res*. 2015;2015:582060. doi:10.1155/2015/582060.
43. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):893-899. doi:10.2337/dc13-2002.
44. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simó R, Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156-186. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.08.001.
45. Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
46. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:973058. doi:10.3389/fendo.2022.973058.
47. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-336. doi:10.1038/s41581-020-0256-y.
48. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18.
49. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular

mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2333-2340.

50. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042.
51. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(10):573-583. doi:10.1038/nrneurol.2011.137