

LUTEÍNA Y MICRONUTRIENTES EN LA PREVENCIÓN DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

INTRODUCCIÓN

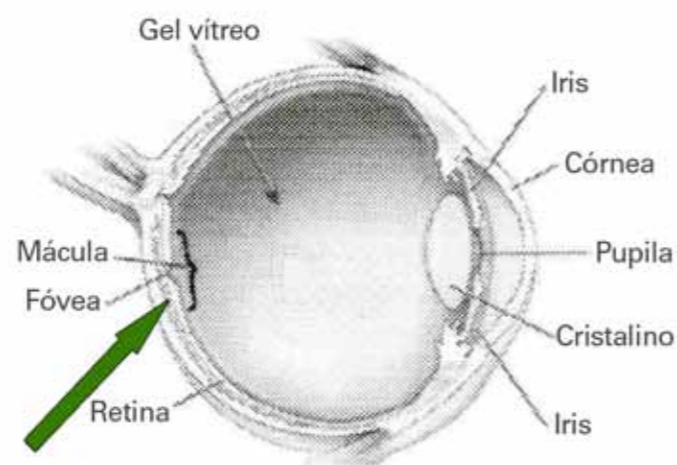
El posible papel beneficioso de la dieta o de sus componentes en la prevención y desarrollo de diversas enfermedades crónicas o degenerativas se empezó a estudiar sistemáticamente desde hace varias décadas, dando lugar a que diversos tipos de estudios diesen resultados concordantes para algunos componentes, lo cual, permitió avanzar en su investigación, e iniciar los estudios de intervención con componentes de la dieta (ej. vitaminas, minerales y otros no nutrientes) identificados como responsables de los efectos beneficiosos. La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las enfermedades para las que, en los últimos años, se han abierto interesantes expectativas mediante la utilización de componentes de los alimentos.

El establecimiento de causalidad en la etiología o desarrollo de enfermedades es relativamente fácil cuando se trata de enfermedades carenciales, ya que la ausencia o presencia de un compuesto de la dieta da lugar o elimina la enfermedad, pero en el caso de enfermedades crónicas o

degenerativas (ej. DMAE) el estudio es mucho más complicado ya que en la dieta intervienen multitud de componentes, la enfermedad crónica es en general multifactorial y la susceptibilidad de los individuos a desarrollarla es diferente. Por ello, la valoración de los posibles componentes beneficiosos de la dieta mediante ensayos utilizando los tradicionales objetivos clínicos (prevención y curación), no es factible por muchas razones, entre

las que están el elevado número de componentes de la dieta a estudiar, el hecho de que el impacto de una dieta o de uno de sus componentes sobre nuestro organismo depende de el tiempo de utilización (no sólo de la cantidad), también a que las enfermedades crónicas tienen un periodo de latencia muy largo y son de origen y desarrollo multifactorial y finalmente a que cada factor implicado muestra una gran variabilidad interindividual.

FIGURA 1: ESQUEMA DE UN OJO, INDICANDO LA ZONA QUE SE ENCUENTRA AFECTADA EN LA DMAE Y LA ZONA DONDE SE ENCUENTRAN LUTEÍNA Y ZEAXANTINA



LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La DMAE es una enfermedad que afecta a la mácula (figura 1) produciendo pérdida de la visión central y es la principal causa de ceguera legal, irreversible, en población mayor de cincuenta años en el mundo occidental, pero a pesar de ello, es una enfermedad bastante desconocida por la población. Este desconocimiento impide poner en práctica una serie de medidas que permitan evitar factores de riesgo y prevenir esta enfermedad, especialmente entre aquellos que presentan una predisposición genética a padecerla o debido a la edad avanzada.

En general hay dos manifestaciones: la forma seca o atrófica (la más frecuente, el 85 - 90% de los casos), que puede ser el resultado de un adelgazamiento de los tejidos maculares debido a la edad, de una sedimentación del pigmento de la mácula, o de una combinación de ambos procesos, y la forma húmeda o exudativa o neovascular (la más grave), en la que crecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina, que permiten salida de sangre y fluidos, que provoca la muerte celular de células de la retina y crea puntos de pérdida en la visión central. La forma seca de la degeneración macular en sus inicios provoca a menudo una visión ligeramente borrosa, pero a medida que la enfermedad progresa el centro de la visión se hace más borroso y esta zona va aumentando. Si solamente está afectado uno de los ojos es posible que no aparezcan síntomas. En la degeneración macular húmeda, las líneas rectas

pueden aparecer como onduladas y producirse rápidamente pérdida de visión central.

El origen de la DMAE es multifactorial y sobre su etiología hay diversas hipótesis, en general no excluyentes, como son la hipótesis oxidativa, el deterioro de la membrana de Bruch, la insuficiencia vascular (en la circulación coroidal) y la hipótesis genética.

La retina es una zona muy susceptible al estrés oxidativo, desequi-

contrarrestado por abundantes mecanismos de defensa existentes en la retina, como son los basados en las enzimas con actividad antioxidante (ej. catalasa, peroxidasa y minerales implicados en estas enzimas, como son el zinc, selenio, manganeso y cobre), así como en diversos compuestos de origen dietético: vitaminas (ej. E, C y carotenoides con actividad de provitamina-A), carotenoides (ej. luteína, zeaxantina), y varios minerales



librio entre producción de radicales libres y de los medios naturales de defensa, ya que la retina tiene un elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados, una elevada exposición a la luz, a la presencia de procesos de fagocitosis (en el epitelio pigmentario de la retina) y a la elevada actividad metabólica que desarrolla ya que está muy vascularizada. La mácula es la zona de la retina con mayor concentración de fotorreceptores, muy sensibles al daño oxidativo, que ante el exceso de radicales libres pueden dar lugar a un deterioro progresivo del epitelio pigmentario de la retina. Por otra parte, el estrés oxidativo puede ser

(que forman parte de enzimas).

En el origen de la DMAE, en general, están implicados muchos factores de riesgo, algunos de ellos modificables, como son los factores ambientales (ej. tabaco, luz solar), algunos componentes de la dieta y aspectos cardiovasculares (ej. hipertensión, hipercolesterolemia), la obesidad, y otros no modificables, como son la edad y los genéticos (historia familiar; se ha identificado un cromosoma asociado con susceptibilidad aumentada a esta enfermedad).

Hasta ahora sólo hay tratamientos, de eficacia limitada (fotocoagulación con láser y terapia fotodinámica), para ayudar a prevenir la pérdida severa de

visión solamente en la forma neovascular de la enfermedad (forma húmeda), pero no se dispone de tratamiento para la forma más frecuente, la seca o atrófica. Si a la falta de tratamiento añadimos el aumento de la expectativa de vida, es de esperar que la incidencia y prevalencia de esta enfermedad aumente considerablemente, según indica la OMS se triplicará en los próximos veinticinco años, con el correspondiente impacto negativo en la calidad de vida y el elevado gasto sanitario que esta enfermedad provoca en los que la padecen (ej. roturas de huesos producidas por caídas provocadas por la escasa visión). Por otra parte, debido a la escasa información que tiene la sociedad sobre esta enfermedad, la actuación sobre factores de riesgo que podrían disminuirla es bastante escasa.

RELACIÓN ENTRE LA DIETA / NUTRICIÓN Y LA DMAE

La búsqueda de una relación entre la alimentación y el estado de salud o enfermedad es tan antigua como la humanidad y para entender su complejidad, sobre todo cuando se trata de enfermedades de origen o desarrollo multifactorial, su estudio se aborda mediante diversos enfoques (estudios epidemiológicos, en animales de experimentación, estudios de intervención, etc). Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa entre esta enfermedad y diversos componentes de la dieta, entre los que se encuentran los carotenoides, algunas vitaminas y minerales. El estudio de Seddon et al (1994) evaluó a relación entre la ingesta dietética de carotenoides y vitaminas A, E y C respecto a la DMAE neovascular y concluyó que un aumento en el consumo de alimentos ricos en ciertos carotenoides, en concreto de aquellos con hoja de color verde oscuro, podían disminuir el riesgo de desarrollar DMAE neovascular.

Dentro de este contexto, el estudio de la relación dieta y salud se puede resumir en una "cadena de sucesos"

en la que partiendo del estudio de los alimentos o de sus componentes (valorando la ingesta o la cantidad de algunos de sus componentes en sangre) se finaliza con la estimación del objetivo clínico (salud o enfermedad) o de calidad de vida (figura 2). Debido a la dificultad de valorar los posibles componentes de la dieta sobre la salud o enfermedad, como se ha indicado en la introducción, es cada vez más importante definir y utilizar marcadores biológicos adecuados dentro del proceso de cada enfermedad, que son, objetivos sustitutivos o intermedios de hechos clínicos y que pueden ser utilizados, en este contexto, en el campo de la nutrición. En concreto, respecto a la DMAE, en el esquema de figura 2, la potenciación de una función podría ser la de la función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste y test de deslumbramiento) y en cuanto a una modificación del proceso de la enfermedad, podría ser valorado por ejemplo en función de cambios en las drusas (depósitos hialinos situados entre el epitelio pigmentario retiniano y la membrana de Bruch); finalmente, el objetivo final sería un mejor pronóstico de la enfermedad o un menor riesgo de padecerla.

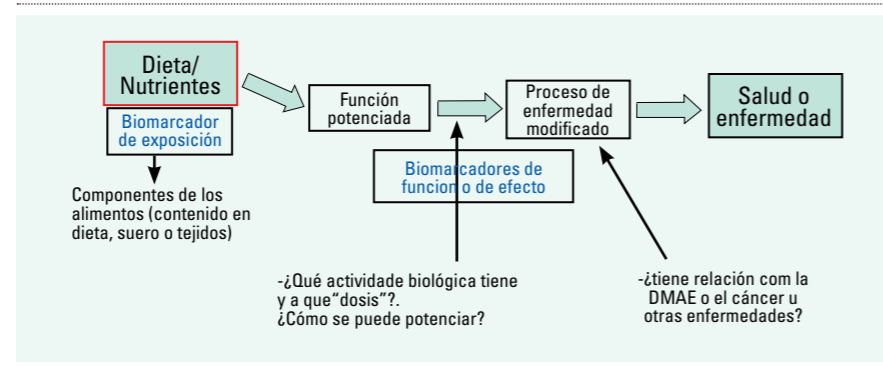
ESTUDIO AREDS (AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY): INTERVENCIÓN CON MICRONUTRIENTES EN PACIENTES CON DMAE

En base a los resultados de diversos estudios epidemiológicos que

identificaron algunos componentes de la dieta (algunas vitaminas, minerales y carotenoides), así como a la falta de tratamientos y de medios para su prevención, así como a la plausibilidad biológica (presencia de ciertos componentes de la dieta en la retina donde tienen actividad biológica), a principios de la década de los 90 se inició el primer estudio de intervención a gran escala, el estudio AREDS, que representó una nueva y esperanzadora expectativa en la DMAE ya que demostró que mediante la administración de micronutrientes se podría modificar positivamente el curso de la enfermedad. En este estudio, entre 1992 y 1998, se incluyeron más de 3500 personas con DMAE, en estadios tanto iniciales como avanzados, a las que se le suministraron vitaminas C, E, b-caroteno y Zn, durante un período de tiempo medio de 6,3 años. El objetivo fue valorar los efectos de elevadas dosis de suplementos de vitaminas C (500 mg), E (400UI), b-caroteno (15 mg) y Zn (80mg) sobre la progresión (como valoración objetiva) y la agudeza visual (resultado más "subjetivo").

En este estudio se establecieron cuatro grupos: a) antioxidantes (vitamina C, vitamina E, β-caroteno), b) zinc, c) antioxidantes y zinc, d) placebo. Todos estos compuestos tienen importantes papeles en el metabolismo humano, pero debido a que el organismo no los sintetiza, los debe obtener de la dieta. Sin embargo, a partir de la dieta no es posible ingerir las cantidades suministradas en el estudio AREDS,

FIGURA 2 - ESQUEMA DE LA RELACIÓN DIETA / NUTRICIÓN Y ENFERMEADES CRÓNICAS.



que fueron mucho más elevadas a las habitualmente ingeridas en la dieta media (tabla 1) e incluso superiores a los límites máximos establecidos para el zinc actualmente; aunque la cantidad aportada de zinc coincidía con la considerada como el máximo diario admisible sin efectos secundarios conocidos cuando se llevó a cabo el estudio (IOM). En relación con las dosis utilizadas en el AREDS, hay que considerar que los resultados están posiblemente basados en efectos farmacológicos de estos micronutrientes más que en sus efectos nutricionales.

TABLA 1 - CANTIDADES DE ANTIOXIDANTES Y DE ZINC (MG/DÍA) APORTADAS EN EL ESTUDIO AREDS

| | Estudio AREDS | DRI | ULa |
|------------|---------------|----------|-------|
| Vitamina C | 500 | 90b, 75c | 2.000 |
| Vitamina E | 400 | 15 | 1.000 |
| b-caroteno | 15 | | |
| zinc | 80 | 11b, 8c | 40 |

a = UL actuales, emitidas con posterioridad al estudio AREDS.
b = dosis de ingesta recomendadas para hombres, y c para mujeres.

Los resultados del estudio AREDS fueron publicados en el año 2001, mostraban beneficios de la suplementación para personas con estadios avanzados de la enfermedad, pero no para aquellas en estadios iniciales (hay que tener en cuenta que estas categorías de la enfermedad progresan lentamente). El grupo con mejores resultados fue el que tomó la mezcla de compuestos antioxidantes y zinc, obteniéndose una reducción del 25% en el riesgo de progresión de esta enfermedad durante cinco años de seguimiento en el estudio, y también un menor riesgo de disminuir la agudeza visual.

Como conclusión del estudio, los autores indicaron que en base a los resultados obtenidos, las personas mayores de 55 años deberían revisar sus ojos para determinar el riesgo de desarrollar DMAE y aquellos que tuvieron drusas intermedias y extensas, o atrofia geográfica no central en uno o los dos ojos, o aquellos con DMAE avanzada o con pérdida de visión de un ojo, deberían considerar tomar suplementos con antioxidantes y zinc como los utilizados en este estudio.

Sin embargo, posteriormente, en base al avance en el conocimiento científico sobre zinc y β-caroteno, componentes de la formulación utilizada en el estudio AREDS y sobre la luteína, carotenoide no disponible comercialmente cuando se realizó este estudio, sus promotores

e investigadores plantearon un nuevo estudio incorporando nuevos componentes (estudio AREDS-2). Actualmente, la dosis máxima para la ingesta de zinc (sin efectos adversos conocidos es, según el Institute of Medicine (IOM), 40 mg/día) y respecto a la ingesta de β-caroteno, como consecuencia de los resultados adversos (aumento del cáncer de pulmón en personas de elevado riesgo) obtenidos en varios estudios (ej. el ATBC) al suplementar la dieta de fumadores con b-caroteno, el IOM en sus recomendaciones considera

TABLA 2 - ESTUDIOS CONTROLADOS Y RANDOMIZADOS CON MICRONUTRIENTES EN LA DMAE

| Ensayos controlados y Randomizados | Nutrientes incluidos | Efecto observado |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| AREDSa | Vitaminas C y E, b-caroteno, Zn | Resultado positivo (en combinación) |
| ATBC | Vitamina E, b-caroteno | No efecto |
| VECAT | Vitamina E | No efecto |
| Visaline® en DAME Zinc en DMA | Vitamina C, E, b-caroteno, bufenina | No efecto |
| Zinc en DMAE (2a ojo) | Zinc Luteína, antioxidantes | Efecto positivo No efecto |
| LAST b | Luteína, antioxidantes | Efecto positivo |
| Estudio en cataratas y DMAE (HUPH) a | Luteína, tocoferol, placebo | Efecto positivo (con luteína) |
| Luteína/Zeax, & Omega-3 En mayores de 60 años | Luteína, zeaxantina, Omega-3 | Estudio fase I (sept. 2005) |

HUPH: Hospital Universitario Puerta de Hierro.
a = publicado en 2001; b publicado en 2004.

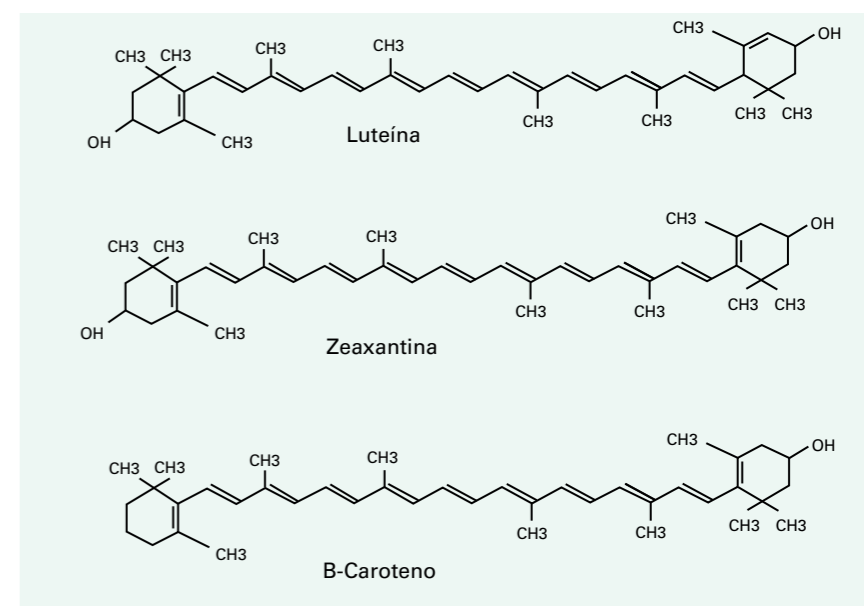
que el β-caroteno no debería ser consumido en forma de suplementos a la dieta por personas fumadoras.

Otros estudios llevados a cabo con componentes de la dieta, mediante ensayos controlados y randomizados, que tenían como objetivo (primario o secundario) el estudio de la DMAE se muestran en la tabla 2.

LUTEÍNA Y ZEAXANTINA: EN LA DIETA, SANGRE Y RETINA

Desde hace casi un par de décadas, diversos estudios epidemiológicos han mostrado como la luteína

FIGURA 3 - ESTRUCTURA DE LOS CAROTENOIDES UTILIZADOS EN ESTUDIOS EN RELACIÓN CON DMAE



ína (valorada en general junto con zeaxantina) en suero y en ingesta está específicamente asociada con un menor riesgo de enfermedades oftalmológicas asociadas al envejecimiento, como son las cataratas y la degeneración macular, enfermedades que constituyen un importante problema de salud pública, debido a la disminución de la agudeza visual y la consiguiente disminución en la calidad de vida en personas ancianas.

La luteína es un pigmento vegetal que, junto con el β -caroteno, es uno de los carotenoides más ampliamente distribuidos en frutas y hortalizas, que consideradas como parte de una dieta variada, nos aportan el 95% de los carotenoides que ingerimos. Los carotenoides se encuentran en nuestro organismo tanto en sangre como en tejidos y proceden de la dieta ya que nuestro organismo no lo sintetiza de novo, aunque sí pueden modificar la estructura de algunos durante el metabolismo. Hay unos 40- 50 carotenoides disponibles en la alimentación para ser absorbidos, metabolizados o utilizados por el organismo humano, pero solo son 5-6 los mayoritarios en sangre y de ellos, sólo luteína y zeaxantina se encuentran en la retina. En la mácula, la zona central, se acumula preferentemente zeaxantina, mientras que la luteína se encuentra en una mayor cantidad que zeaxantina en las zonas periféricas, con una distribución definida en cuanto a posición y concentración en la mácula (constituyen el pigmento macular). En la retina también están presentes el a-tocoferol (vitamina E), evitando la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en retina.

En general, la luteína es más abundante en el suero que la zeaxantina (en una proporción de 3:1), mientras que la zeaxantina y la mesozeaxantina se acumulan en mayor cantidad que la luteína en la retina (en una proporción 2: 1). Mientras que en la mácula, esta relación llega a valores de hasta 1:1 lo que muestra un modelo específico de distribución

desde la zona central hasta la más excéntrica.

En suero la concentración de luteína en población española está entre 8-15 $\mu\text{g}/\text{dl}$, siendo el centil 95 de nuestra población, 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Si se aporta luteína de forma extra a la dieta habitual de personas normolipémicas, la concentración de luteína no suele sobrepasar los 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

La estructura química de la luteína se muestra junto con la de su isómero estructural zeaxantina en la figura 3. Ambos son derivados

| Estrategia | Dieta equilibrada | Aplicabilidad | Seguridad | Coste |
|---|-------------------|----------------------------------|------------------------------|------------|
| ↑ Consumo F y V Ricos en luteína | Compatible | Salub publica | Si | Bajo |
| ↑ contenido luteína en alimento | Compatible | Salud publica y grupos de riesgo | Si (faltan pruebas) | Medio-bajo |
| Optimización industrial para ↑ su retención y biodisponibilidad | Compatible | Salud publica | Si | Bajo |
| Alimentos funcionales o enriquecidos | Compatible | Grupos riesgo | Faltan pruebas | Bajo |
| Suplementos | Compatible | Grupos. ↑ riesgo | Si, a las dosis Recomendadas | Bajo |

dihidroxiados del α -caroteno y β -caroteno, respectivamente, tienen dos grupos hidroxilados en los anillos terminales de la molécula (son xantofilas), y el hecho de tener los anillos beta terminales sustituidos, hace que no tengan actividad provitamínica-A, y les confiera una mayor polaridad, lo cual determina en parte, sus características específicas durante la absorción, transporte, metabolismo y almacenamiento en tejidos. La luteína se puede encontrar en forma libre, unida a proteínas, o esterificada como mono o diéster.

En base a análisis realizados por Olmedilla, Granado y colaboradores en alimentos españoles y en datos sobre consumo de alimentos a nivel nacional, estadísticas de comercialización y de compra, la ingesta media de luteína por persona y día en la población española a partir de frutas y verduras frescas es de 0.5 mg luteína / día, con pocas variaciones Estacionales (entre 0.44 - 0.57 mg / persona / día) y de 0,1 mg zeaxantina/

p/día. Sin embargo, estas cantidades pueden ser mayores cuando se calcula en la ingesta real de personas de forma individualizada (ej. en un estudio europeo, la ingesta de un grupo de 80 españoles mostró una mediana de 3,25 mg/d (rango. 1,75 -4,34).

Los alimentos que contribuyen fundamentalmente a la ingesta de luteína en España son: espinacas, acelgas y naranja; en cambio a la ingesta de zeaxantina los principales en nuestro país son naranja, patatas y espinacas.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA LUTEÍNA EN LA RETINA

La presencia de luteína /zeaxantina en la mácula encaja en algunas de las principales hipótesis etiológicas que existen en relación con la DMAE, y especialmente con la denominada hipótesis oxidativa y la hipótesis de la insuficiencia vascular. Los mecanismos de acción pueden ser físicos, actuando como filtros de luz azul (el espectro de absorción máximo de la luteína coincide con la zona azul del espectro visible) y mejorando la resolución visual mediante la reducción de la aberración cromática, y también actúan por medio de mecanismos químicos, ya que tienen una destacada capacidad antioxidante, necesaria para contrarrestar la elevada producción de radicales libres en esa zona de la retina donde existe un elevado daño foto-oxidativo, ya que protegería frente a las reacciones fotoquímicas producidas por diversos factores tal como se ha descrito al exponer el

origen de la DMAE en un apartado anterior. Ambos mecanismos no son excluyentes.

Además, existe una elevada plausibilidad biológica para el papel de la luteína y zeaxantina en relación con DMAE, ya que se encuentran justo en la zona afectada por la enfermedad y ejercen una actividad biológica relevante en esta patología.

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN CON LUTEÍNA EN PACIENTES CON DMAE

Cuando se inició el estudio AREDS, en 1992, el mayor estudio de intervención hasta ese momento relacionando nutrientes y DMAE, no se encontraban comercialmente disponibles luteína y zeaxantina, pero sí había información importante (epidemiológica y sobre posibles mecanismos de acción) que permitía pensar en iniciar estudios de intervención con luteína (en población en riesgo). Entre ellos, se puede mencionar el hecho de la distribución espacial que tienen ambos carotenoides en la retina, la identificación de la mesozeaxantina, como la principal forma de zeaxantina en la retina (de origen no dietético sino que se forma en el tejido ocular a partir de la luteína), la identificación de proteínas de unión específicas para luteína en la retina, la identificación de cetocarotenoides (en suero y en retina), considerados metabolitos potenciales de la actividad antioxidante in vivo de la luteína.

Por otra parte, aunque la luteína ha sido utilizada esporádicamente y de forma experimental desde la década de los años 1951 en pacientes con enfermedades oculares y en la protección de la función visual, los resultados fueron desiguales y difícilmente comparables debido a la disparidad de pacientes y de las formas y pautas de administración. A medida que se fueron aplicando, a sujetos control, protocolos similares para objetivos definidos, se observó que en la mayoría de los sujetos, la

suplementación con luteína provocaba un aumento de las concentraciones de luteína en suero y en la mácula (medida por la densidad del pigmento macular) en un período de tiempo similar y esto se produce a la vez que se presentaba la mejoría en indicadores clínicos relacionados con la enfermedad (agudeza visual), lo que nos da información sobre las dosis, período de tratamiento y métodos para valorar la eficacia.

En el primer estudio de intervención con luteína realizado en pacientes con cataratas o con DMAE, fue publicado en 2001 y en el se incluyeron 17 pacientes con cataratas y 5 con DMAE, que durante un período de más de dos años tomaron luteína (15 mg, 3 veces /semana).

El estudio con cataratas incluyó tres grupos: con luteína, con vitamina E (100 mg, 3 veces/semana) y con placebo. La cantidad de 15 mg luteína, 3 veces a la semana, equivale a ca. 7 mg/día, que es similar a la cantidad contenida en 100g de espinacas. El objetivo oftalmológico fue la función visual (mediante tests estáticos, como la agudeza visual, y test dinámicos, como son el de sensibilidad al contraste y el de deslumbramiento). El número de pacientes fue pequeño, pero la duración de la intervención bastante larga, ya que para los pacientes con cataratas fue de 13 meses y la de los pacientes con DMAE de 26 meses.

Se realizaron visitas de control cada tres meses, en las que se midieron la concentración de luteína en sangre y la función visual.

Los pacientes que tomaban luteína mostraron una mejoría en diversos parámetros de la función visual (agudeza visual, test de deslumbramiento y sensibilidad al contraste), pero no aquellos pacientes que recibieron vitamina E (100 mg, 3 veces / semana) o placebo.

No se observaron efectos colaterales en parámetros bioquímicos, hematológicos, ni coloración de la piel (la carotenodermia es un efecto

reversible y frecuente ante la elevada ingesta de carotenoides).

Respecto a las concentraciones de luteína en sangre, se alcanzaron niveles por encima del centil 95 de nuestra población de referencia ($> 0.44 \mu\text{mol}/\text{l} = 25 \mu\text{g}/\text{dl}$) en los primeros 3-6 meses; aumentó la concentración de luteína, 13-cis-luteína y cetocarotenoides (estos últimos han sido descritos como metabolitos oxidativos de la luteína formados in vivo).

En este estudio, la mejoría de la función visual puede relacionarse con un efecto directo sobre la retina (mácula) independiente de la progresión de la catarata. En estos pacientes no se determinó la densidad del pigmento macular, pero los niveles alcanzados de luteína en suero, así como el tiempo necesario para alcanzar estos niveles, fueron similares a los descritos por otros autores anteriormente, en sujetos control, en los que observaron un aumento paralelo de la densidad de PM en retina.

Antes de la publicación de los resultados que se acaban de mencionar, obtenidos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, comenzó el estudio LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) de intervención con luteína en sujetos con DMAE atrófica (o seca). Estudio prospectivo de 12 meses, controlado con placebo que fue realizado entre 1999 y 2000, en un grupo de 90 hombres que se dividieron en tres grupos, unos tomaron 10 mg luteína/día, el segundo grupo tomó 10 mg luteína/día junto con una fórmula que incluía un amplio rango de vitaminas y minerales, y un tercer grupo placebo. El objetivo del estudio era evaluar el efecto de luteína sólo o luteína en combinación con otros antioxidantes (vitaminas y minerales) sobre la función visual y los síntomas de la DMAE. Las variables a medir fueron la densidad del pigmento macular, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

Los resultados, publicados en 2004, mostraron que en los grupos que tomaron luteína hubo un aumento de densidad pigmento macular, una mejoría en la agudeza visual y en la sensibilidad al contraste. En cuanto a la progresión de la enfermedad, no hubo avance de la DMAE durante los 12 meses de estudio en ninguno de los tres grupos.

El estudio LAST tuvo una duración relativamente corta para poder observar un avance en esta enfermedad y además los hombres que finalizaron el estudio fueron relativamente pocos (quedaron 30 sujetos por grupo) para poder observar alguna diferencia significativa entre ellos. No pudiéndose saber por tanto, si la luteína o este compuesto en unión con otros antioxidantes pudiera ser más eficaz para evitar la progresión de la DMAE. Al igual que en el AREDS, la agudeza visual de los que tomaron Zn junto con antioxidantes fue mejor que en aquellos que sólo tomaron luteína.

El estudio LAST apoya la idea de que ciertos signos como la metamorfopsia, la dificultad de recuperación tras el deslumbramiento o la sensibilidad al contraste disminuida, y signos de alteraciones en el fotorreceptores-epitelio pigmento de la retina, que son característicos de la DMAE, aparecen bastante antes de los signos oftalmoscópicos, cuando hasta un 80% del complejo fotorreceptores-epitelio del pigmento está dañado. Por ello, en ausencia de curación, actualmente, cualquier intervención terapéutica que retrase el tiempo de pérdida de visión central podría tener un significativo impacto sobre la calidad de vida.

ESTUDIOS EN CURSO SOBRE DMAE

En base a lo anteriormente expuesto, el pasado 2006 se inició el estudio AREDS-2 (Age-Related Eye Disease Study 2), un ensayo multicéntrico y randomizado, para valorar el efecto de elevadas dosis

de luteína (10mg/d), zeaxantina (2mg/d), ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (ácido docosahexanoico (DHA)(350 mg/d) y ácido eicosapentanoico (EPA) (650mg/d)) en pacientes con DMAE y con cataratas (ca. 4000 sujetos, entre 50 y 85 años). Los participantes se distribuyen en cuatro grupos: a) luteína y zeaxantina; b) DHA y EPA; c) luteína, zeaxantina, DHA y EPA; d) placebo. El objetivo principal es valorar el efecto de estos compuestos sobre la progresión de la DMAE hacia formas avanzadas.

Recientemente, se ha publicado un estudio sobre el efecto de la ingesta simultánea de luteína (12 mg/día) y DHA (ácido docosahexanoico) (800 mg/día) y placebo, durante cuatro meses, en mujeres entre 60 y 80 años, valorando el efecto sobre la concentración de luteína y de DHA en suero y sobre la densidad del pigmento macular. Los resultados han mostrado que la suplementación con luteína aumenta la densidad del pigmento macular de forma excéntrica, mientras que la suplementación con DHA provoca un aumento en la zona central, además, la combinación de DHA y de luteína provoca un efecto combinado. El DHA facilita la acumulación de luteína en sangre.

Hasta la fecha hay resultados de estudios de intervención con luteína sobre la progresión y síntomas de la DMAE, pero todavía no se ha podido valorar el efecto sobre su prevención.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS DEL APORTE EXTRA DE LUTEÍNA, ZEAXANTINA, Y OTROS MICRONUTRIENTES, EN LA DMAE

La luteína puede aumentar la densidad del pigmento macular (constituido por luteína y zeaxantina) y mejorar la agudeza visual y sensibilidad al contraste en la mayoría de las personas que la ingieren, y por tanto mejorar la calidad de vida. Aunque no en todos los sujetos, tras

un aumento de luteína en la ingesta, se logra un aumento del pigmento macular y de la función visual.

Las cantidades diarias de luteína en la ingesta que han sido asociadas con un mejor pronóstico o disminución de riesgo de la DMAE en estudios epidemiológicos, es de 6 mg de luteína al día (a partir de alimentos). La ingesta de luteína (valorada junto con zeaxantina) en la dieta media europea es de ca. 3 mg/día. Por otra parte, los estudios de intervención con luteína con objeto de aumentar la densidad del pigmento macular se han realizado bien mediante dieta rica en luteína (por ej. mediante el consumo de 60g espinacas / día, 150g maíz / día) como mediante suplementos de luteína (30 mg/día, durante ca. 4 meses, y cantidades de inferiores de hasta ca. 3 mg/día), lográndose en la mayoría de los sujetos de forma simultánea al aumento de la concentración en suero. A este respecto, Shao y Hartcock han publicado en 2006 un artículo en el que valoran el nivel de riesgo de la ingesta de luteína, tanto la aportada por la dieta como por suplementos, indicando que 20 mg/día, es la máxima cantidad a la cual no están descritos efectos adversos. Sin embargo, en opinión de Granado y Olmedilla, estudios de intervención utilizando 15 mg luteína/ día han mostrado, como efectos secundarios (reversibles al disminuir la cantidad ingerida), la aparición de carotenodermia y de ésteres de luteína en suero (no presentes en suero en condiciones normales de ingesta, y que no tienen significado fisiológico conocido).

En base a la gran información generada en los últimos años, según publicaron Granado y Olmedilla recientemente, la ingesta de luteína debería ser la que permitiese alcanzar en sangre una concentración en el rango entre 0,6 y 1,05 $\mu\text{mol/L}$ (34 – 60 μg luteína /dl suero), para procurar un efecto beneficioso sobre la función visual, asegurar una disponi-

bilidad “adecuada” en tejidos (ej. en mácula) y unos niveles asociados con efectos beneficiosos, sin riesgo de posibles efectos secundarios, como son la carotenodermia y la aparición de luteína en formas esterés en sangre, que aunque no conllevan un riesgo conocido, no son situaciones fisiológicas normales.

Aunque el conocimiento sobre luteína y zeaxantina en el metabolismo humano ha aumentado considerablemente en la última década, todavía quedan bastantes aspectos por investigar con más detalle, como son, por citar sólo algunos, los relacionados con: a) la biodisponibilidad de estos compuestos, controlando la dosis, la forma en la que es aportada (fuentes dietéticas naturales, alimentos de nueva formulación, extractos) y tiempos de exposición; b) las interacciones que un aporte extra de luteína o zeaxantina pueden provocar en otros componentes minoritarios de la dieta beneficiosos para la salud, como pueden ser por ej. el DHA, las vitaminas C y E y otros carotenoides, mediante ensayos clínicos bien controlados; c) valorar si la mejoría en la función visual obtenida con el aporte de luteína se mantiene a lo largo del tiempo o si disminuye como consecuencia de una adaptación del tejido ocular; d) profundizar en el estudio de biomarcadores de función visual validados tanto analítica como biológicamente.

En este contexto, hay que recordar que la cantidad de micro-

nutrientes en suero no refleja su concentración en tejidos. Así, a elevados niveles de ingesta, los niveles en suero alcanzarán un “techo”, aunque la absorción y captación por parte de los tejidos todavía continúe (de forma competitiva o no), lo que puede dar lugar a modificaciones en los procesos metabólicos de los que el micronutriente aportado podría



ser sólo un “marcador” pero no el responsable directo del efecto. Las posibles interacciones (sinérgicas o antagónicas) entre los componentes de la dieta tanto a nivel de absorción como de captación por tejidos, pueden dar lugar a que el aumento del aporte en un componente de la dieta actúe en detrimento de otros componentes minoritarios que puede que sean esenciales en pequeñas cantidades y cuyo metabolismo puede verse afectado, sobre todo considerando las intervenciones a largo plazo, ya que, aunque los procesos metabólicos se pueden compensar

de diversas formas (ej. disminuyendo la absorción, aumentando la eliminación, sustituyendo un mineral por otro en la composición de enzimas, vaciando depósitos), no sabemos por cuanto tiempo podrían, estas compensaciones metabólicas, mantenerse sin provocar ningún efecto colateral o no deseable. Finalmente habría que considerar la utilización

de marcadores para controlar los aportes de compuestos, que aunque presentes en la dieta, se aportan en cantidades superiores de forma habitual o prolongada.

Para conseguir un aumento en el aporte dietético de luteína se pueden seguir diversas estrategias tal como se muestra en la tabla 3, en la cual se indica el posible ámbito de aplicación así como el nivel de seguridad que puede conllevar. Desde un punto de vista nutricional, en primer lugar habría que mencionar las recomendaciones para la población general insistiendo en una

dieta equilibrada y rica en frutas y hortalizas, incluyendo tanto de color verde, rojo-anaranjado, como amarillo. Dado que los efectos de la dieta son acumulativos, sería una recomendación prudente y segura, ya que simultáneamente aportaría otros fitoquímicos con potenciales efectos positivos en la prevención de la enfermedad.

Del resto de las estrategias dietéticas mencionadas en la tabla, algunas son seguras y aplicables de forma comunitaria, mientras que otras aplicaciones serían sólo de interés para grupos con elevado riesgo de enfermedad. Por otra parte, para una cierta proporción de sujetos con riesgo elevado de enfermedades (ej. predisposición genética), que presenten una de-

manda nutricional especial (ej. síndromes de malabsorción) o tengan enfermedad ocular que comprometa la función visual (ej. DMAE, cataratas, retinitis pigmentosa), sería útil la utilización de alimentos fortificados y de suplementos de luteína, ya que probablemente disminuirían la discapacidad y mejoraría la calidad de vida.

Asumiendo que la luteína muestra una fuerte especificidad por la retina, aumenta la densidad del pigmento macular, mejora la función visual (agudeza, contraste, sensibilidad) y, por tanto, la calidad de vida, un aumento en la ingesta de luteína puede ser una opción para pacientes con DMAE o para aquellas personas que tienen riesgo de padecer daño macular asociado

a la edad, bien por tener más de 50 años, o una baja densidad del pigmento macular y escasa función visual. Es importante recordar que hay que tener cierta precaución con las dosis muy elevadas de luteína o de cualquier otro micronutriente (u otros no nutrientes de la dieta) ya que, a largo plazo y en el contexto de prevención o disminución de riesgo de enfermedades crónicas, suele ser más beneficioso el aporte sistemático de pequeñas cantidades que el aporte de cantidades elevadas durante periodos cortos de tiempo.

** Olmedilla Alonso B. - Doctora en Farmacia. Diplomada en Metodología de Investigación en Clínica. Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Anteriormente, facultativo responsable de la Unidad de Vitaminas del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.*

Bibliografía

- 1- Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch. Ophthalmol.*, 2001;119: 1417-1436.
- 2- AREDS-2 (Age-Related Eye Disease Study 2) <http://www.areds2.org/>
- 3- ATBC. The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1029-35.
- 4- Barlett H; Eperjesi, F. Age-related macular degeneration and nutritional supplementation: a review of randomised controlled trials. *Ophthalmic and Physiol.Optics*, 2003; 23: 383-99.
- 5- CIDEMA (Centro de Información sobre la Degeneración Macular)(www.cidema.net). Apartado postal 572 de Madrid- 28080.
- 6- Granada, F; Olmedilla, B; Blanco, I; Rojas Hidalgo, E. Major fruit and vegetable contributors to the main serum carotenoids in the Spanish diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996; (246-250).
- 7- Granada, F; Olmedilla, B; Blanco, I. Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *Brit. J. Nutr.*, 2003; 90: 487-502.
- 8- Granada, F; Blázquez, S; Olmedilla, B. Changes in carotenoid intake from fruit and vegetables in Spanish population over the period 1964 - 2004. *Public Health Nutr*. 2007; 10:1018-1023;10.1017/S1368980007662314.
- 9- Granada-Lorenzo, F; Olmedilla-Alonso, B. Risk assessment of lutein and lycopene. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, 2007; 47: 327-328.
- 10- Institute of Medicine (IOM), National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids (DRI) Nat. Acad. Press, Washington DC, USA, 2000.
- 11- Johnson, EJ; Neuringer, M; Russell, RM; Schaleh, W; Snodderly, DM. Nutritional manipulation of primate retinas. III: Effects of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophylls-free monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 692-702.
- 12- Khachik, F; Beecher, GR; Goli, MB; Lusby, WR; Smith, JC. Separation and identification of carotenoids and their oxidation products in the extracts of human plasma. *Anal. Chem.* 1992; 64: 2111-2122.
- 13- Olmedilla, B; Granada, F; Blanco, I; Gil Martínez, E; Rojas Hidalgo, E. Contenido de carotenoides en verduras y frutas de mayor consumo en España. Instituto Nacional de la Salud (INSALUD). Secretaría General. Madrid, julio 1996.
- 14- Olmedilla, B; Granada, F; Blanco, I. Carotenoides y salud humana. Fundación Española de Nutrición (F.E.N.). Serie Informes (nº 11). ISBN:84-930544-2-9. Madrid, septiembre 2001. [Http://www.fen.org.es/qs_publicaciones_ficha.asp?COD=16](http://www.fen.org.es/qs_publicaciones_ficha.asp?COD=16)
- 15- Olmedilla, B; Granada, F; Blanco, I; Vaquero, M; Cajigal, C. Lutein in patients with cataracts and age-related macular degeneration: a long-term supplementation study. *J.Sci. Food Agric*, 2001; 81: 904-909
- 16- Olmedilla, B; Granada, F; Southon, S.; Wright, A.J.A.; Blanco, I; Gil-Martínez, E; Van den Berg, H; Corridan, B; Roussel, A.M.; Chopra, M; Thurnham, D.I. Serum concentrations of carotenoids, vitamins A, E, and C, in control subjects from five European countries. *Brit. J. Nutr.* 2001; 85: 227-238.
- 17- Olmedilla, B; Granada, F; Blanco, I; Vaquero, M. Lutein, but not a-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2 years double blind placebo-controlled pilot study. *Nutrition* 2003;19: 21-24.
- 18- O'Neill, M.E.; Carroll, Y; Corridan, B.; Olmedilla, B; Granada, F; Blanco, I; Van den Berg, H; Hininger, I; Rousell, A.M.; Chopra, M; Southon, S; Thurnham, D.I. A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Brit. J. Nutr.* 2001; 85: 499-507.
- 19- Richer, S; Stiles, W; Statkute, L; et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*, 2004; 75: 216-230.
- 20- Shao, A; Hatcock, JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.* 2006; 45: 289-298.
- 21- Seddon, JM; Ajani, UA; Sperduto, RD; et al for the Eye Disease Case-Control Study Group. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA*, 1994; 272: 1413- 1420.