

Luteína y zeaxantina en suero de sujetos control y pacientes con catarata senil: relación con la función visual y efecto de la suplementación con luteína*

B. Olmedilla, F. Granado, I. Blanco, C. Herrero

Resumen

Con el objeto de estudiar las concentraciones séricas de luteína y zeaxantina en pacientes con catarata senil y su relación con la función visual, en 138 pacientes con catarata senil y 110 controles se determinaron las concentraciones de luteína y zeaxantina en suero mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se exploró la función visual en todos los pacientes y en diez de ellos fueron randomizados para suplementar su dieta con luteína (15 mg) o placebo, 3 veces / semana hasta un máximo de 2 años. La presencia de cataratas se asoció con mayores concentraciones séricas de luteína y zeaxantina (Odds Ratio 1,8 [IC_{95%} 1,1-3,1] y 2,2 [IC_{95%} 1,3-3,7], respectivamente) aunque el análisis logístico sólo asoció concentraciones altas de zeaxantina en pacientes menores de 61 años. La agudeza visual no mostró correlación con las concentraciones de luteína o zeaxantina en suero pero la suplementación con luteína elevó las concentraciones en suero por encima del percentil 95 de referencia en población española y los parámetros de función visual mostraron una mejoría significativa en los sujetos suplementados. No se observaron efectos secundarios tras la suplementación. En conclusión, aunque las concentraciones séricas de luteína y zeaxantina no se correlacionaron con la función visual en pacientes con catarata senil, la suplementación con luteína sitúa sus concentraciones en el intervalo alto de su distribución en población española y se asoció con una mejoría en la función visual.

Palabras clave: luteína, cataratas, estudio de suplementación, HPLC, función visual.

Summary: Lutein and zeaxanthin in serum from control subjects and senile cataract patients: relationship with visual function and effect of lutein supplementation

Lutein and zeaxanthin were measured in serum of 138 patients with age-related cataract and 110 controls by a quality controlled HPLC method. In patients, visual function was also assessed and ten patients were included in a randomized, double-blind supplementation study to receive either lutein (15 mg) or placebo, 3 times per week for up to 2 years. The presence of cataracts was associated with higher levels of lutein and zeaxanthin (Odds Ratio 1,8 [CI_{95%} 1,1-3,1] y 2,2 [CI_{95%} 1,3-3,7] respectively) although in a logistic model, only high levels of zeaxanthin were associated in subjects <61 years. Visual acuity was unrelated with lutein and zeaxanthin serum levels but lutein supplementation raised serum lutein levels above 95th centile concentrations in reference population and, simultaneously, an improvement in visual tests was observed in supplemented subjects. No significant side effects were observed in these subjects. In conclusion, despite serum concentrations of lutein and zeaxanthin were unrelated to visual function in patients with age-related cataracts, supplementation with lutein placed serum concentrations in the upper interval of the distribution in Spanish population and it was associated with an improvement in visual function.

Keywords: lutein, cataracts, supplementation study, HPLC, visual function.

INTRODUCCION

Las cataratas constituyen un importante problema de salud siendo responsables de alrededor de 30-50 millones de casos de ceguera en el mundo. La presencia de cataratas aumenta con la edad y provoca una pérdida de la agudeza visual constituyendo una de las principales razones de discapacidad en las personas de edad avanzada. La opacificación del cristalino, o cataratogénesis, es un proceso multifactorial que puede ser iniciado o promovido por el daño oxidativo y donde determinados nutrientes, tales como la vitamina E y los carotenoides, debido a su capacidad antioxidante pueden ejercer un papel protector reduciendo el daño oxidativo en estos tejidos (1-4).

En distintas zonas del ojo humano (cristalino, retina) se ha descrito la presencia de determinados carotenoides así como de α - y γ -tocoferol (5-8). En comparación con el suero, luteína y zeaxantina son prácticamente los únicos carotenoides presentes en la retina y la mácula (5, 9, 10) y el cristalino (7, 8) mientras que otros carotenoides mayoritarios del suero no son detectables o están en trazas (α -caroteno, β -caroteno, licopeno y β -criptoxantina) (7-9). Cabe destacar, además, que las concentraciones de estos carotenoides (luteína, zeaxantina) así como de retinoides y tocoferoles presentan variaciones significativas entre cristalinos contralaterales (8). Esta acumulación selectiva de luteína y zeaxantina parece relacionarse con barreras específicas de transporte de estos carotenoides desde el plasma hacia el cristalino (7) proporcionando, además, plausibilidad biológica para un potencial papel de estos compuestos en la función visual y enfermedades oculares.

Por otro lado, se ha descrito que ingestas elevadas y concentraciones altas de vitaminas antioxidantes (ej. luteína en plasma) se han asociado con un menor riesgo de cataratas y, a

Unidad de Vitaminas. Sección de Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

*Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrado en Gijón el 9,10 y 11 de octubre de 2002.

su vez, sujetos con un consumo bajo de frutas y verduras presentan mayor riesgo de desarrollar cataratas (11). Sin embargo, la existencia de una asociación específica entre riesgo de cataratas y nutrientes específicos sigue siendo controvertida. Aunque una elevada ingesta de hortalizas ricas en luteína (11-16) y carotenoides totales (12) se ha asociado con menor riesgo de cataratas, otros estudios que cuantifican ingestas dietéticas (autoevaluadas) de nutrientes antioxidantes han proporcionado resultados no concordantes, posiblemente debido a imprecisiones en la determinación del estatus de carotenoides y tocoferoles basados en ingestas autoevaluadas (17) y a la falta de biomarcadores fiables para medir el estatus nutricional en tejidos (ej. ocular) a largo plazo (18).

En este sentido, las concentraciones de tocoferoles y carotenoides en sangre reflejan de manera más exacta el nivel de nutrientes disponibles para los tejidos, son independientes de los errores asociados a los métodos dietéticos y tienen en cuenta la variabilidad biológica entre sujetos en la utilización de los nutrientes, incluidas diferencias en la tasa de absorción (13, 17). Así por ejemplo, concentraciones altas de luteína y otros carotenoides (α -caroteno y β -criptoxantina) se han asociado, de manera significativa, con un menor riesgo de esclerosis nuclear en hombres fumadores (13) mientras que se han descrito asociaciones marginales para luteína y β -criptoxantina y riesgo de catarata nuclear en personas mayores de 65 años (17).

La concentración de carotenoides en la retina (fundamentalmente luteína y zeaxantina, referidos como pigmentos maculares) se han utilizado como una medida a largo plazo de las concentraciones de carotenoides en tejidos y han demostrado estar inversamente relacionadas con la densidad del cristalino, lo que sugiere que la luteína y la zeaxantina u otros factores dietéticos relacionados pueden retrasar el aumento de densidad óptica del cristalino asociado a la edad (18).

El objetivo del presente estudio fue 1) determinar el estatus sérico de luteína y zeaxantina en pacientes con catarata senil y su comparación con un grupo de sujetos sin cataratas, ajustados por edad y sexo; 2) estudiar la relación entre concentraciones séricas de luteína y zeaxantina con parámetros clínicos de la función visual y 3) evaluar el efecto de la suplementación a largo plazo con antioxidantes sobre las concentraciones en suero y la función visual en estos pacientes.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes.- Se incluyeron un total de 138 pacientes (48 hombres, 89 mujeres; edad $70 \pm 10,6$ años, mediana 72 años) diagnosticados de catarata senil (uni- o bilateral; total de 191 ojos evaluados) atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. Las cataratas fueron clasificadas según criterios clínicos y basados en las medidas de agudeza visual (AV; escala decimal) en cada ojo de los pacientes: Grado I (incipiente; AV: 0,7-1), grado II (moderada, AV: 0,5-0,6), grado III (avanzada, AV: 0,3-0,4) y grado IV (quirúrgico, AV $< 0,2$). La localización de las cataratas era variable incluyendo subcapsular posterior (53%), nuclear (27%), capsular (3%) y cortical (17%) con un tiempo de evolución entre 0,3-10 años.

Como sujetos control se incluyeron un total de 110, (49 hombres; 61 mujeres; edad 53 ± 8 años, mediana 52), aparentemente sanos y que fueron seleccionados a partir de un grupo más numeroso de sujetos con los que se establecieron las con-

centraciones séricas de referencia de estos compuestos en la población española (19).

En 87 pacientes (63%), coincidiendo con la toma de muestra y la revisión oftalmológica, se obtuvo un cuestionario general sobre hábitos dietéticos, consumo de tabaco, uso de suplementos vitamínicos y minerales, presencia de otras patologías y tratamientos. La condición más prevalente en estos pacientes fue la hipertensión (26%), seguido de la diabetes mellitus (9%) e hiperlipemia (6%) mientras que sólo un 8% informó tomar suplementos de vitaminas (sin carotenoides) y el 6% seguían tratamiento con corticoterapia. Asimismo, del total de pacientes, 43 (31%) fueron seleccionados para participar en un estudio de suplementación con distintos antioxidantes aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo (20). De ellos, 26 sujetos rehusaron participar debido, fundamentalmente, a su inclusión próxima en listas quirúrgicas para la extracción de cataratas, quedando sólo 17 sujetos. Asimismo, 2 sujetos fueron finalmente excluidos debido a la falta de cumplimiento por lo que los datos que se presentan se refieren a 5 sujetos que suplementaron su dieta con cápsulas conteniendo luteína ($n=5$, mujeres) y 5 que recibieron placebo (500 mg aceite de maíz, $n=5$, 3 mujeres y 2 hombres). Los criterios de inclusión en este estudio fueron la presencia de cataratas (grado II y III) mientras que criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades metabólicas (hipocalcemia, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo), uso de suplementos de vitaminas/minerales, terapia anticoagulante y/o participación en otro estudio de intervención. El estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité de Ética de Ensayos Clínicos del Hospital Puerta de Hierro y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Protocolo de suplementación: Las cápsulas fueron suministradas por Quest International (Unilever, Vlaardingen, The Netherlands) y el análisis por HPLC del contenido (tras hidrólisis) mostró la siguiente composición por cápsula: 12 mg de all-trans-luteína, 3 mg de 13/15-cis-luteína y 3,3 mg de α -tocoferol sin presencia detectable de zeaxantina (cápsulas de luteína); 0,06 mg de α -tocoferol y 0,23 mg de γ -tocoferol (cápsulas placebo). La suplementación consistió en la toma de 3 cápsulas/semana sin ninguna otra modificación de los hábitos de dieta o estilo de vida de los sujetos. Los sujetos recibían las cápsulas cada tres meses coincidiendo con la revisión oftalmológica, la toma de muestras de sangre y la entrevista personal donde también se evaluaba el grado de cumplimiento (contaje de cápsulas). La media de permanencia en el estudio fue de 26 meses (intervalo 12-36 meses) con un cumplimiento superior al 80%.

Evaluación de la función visual: El efecto de la suplementación sobre la función visual se evaluó mediante pruebas diagnósticas, tanto estáticas como dinámicas, de uso rutinario en la práctica clínica: Prueba de la agudeza visual con letras Snellen (valores de Snellen, con y sin corrección; escala decimal a 6 m); Prueba de la sensibilidad al deslumbramiento a intensidad baja, media y alta (300, 2500 y 10.000 *foot-candles* [f_c]) y, en algunos sujetos, al final del estudio se realizó la Prueba de las cartas de sensibilidad a los contrastes de Regan (96, 50, 25 y 11%).

Análisis de muestras de suero: El análisis de luteína y zeaxantina en suero se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (19) y la calidad de los datos se contrastó a través de la participación en el QA Fat-soluble Vita-

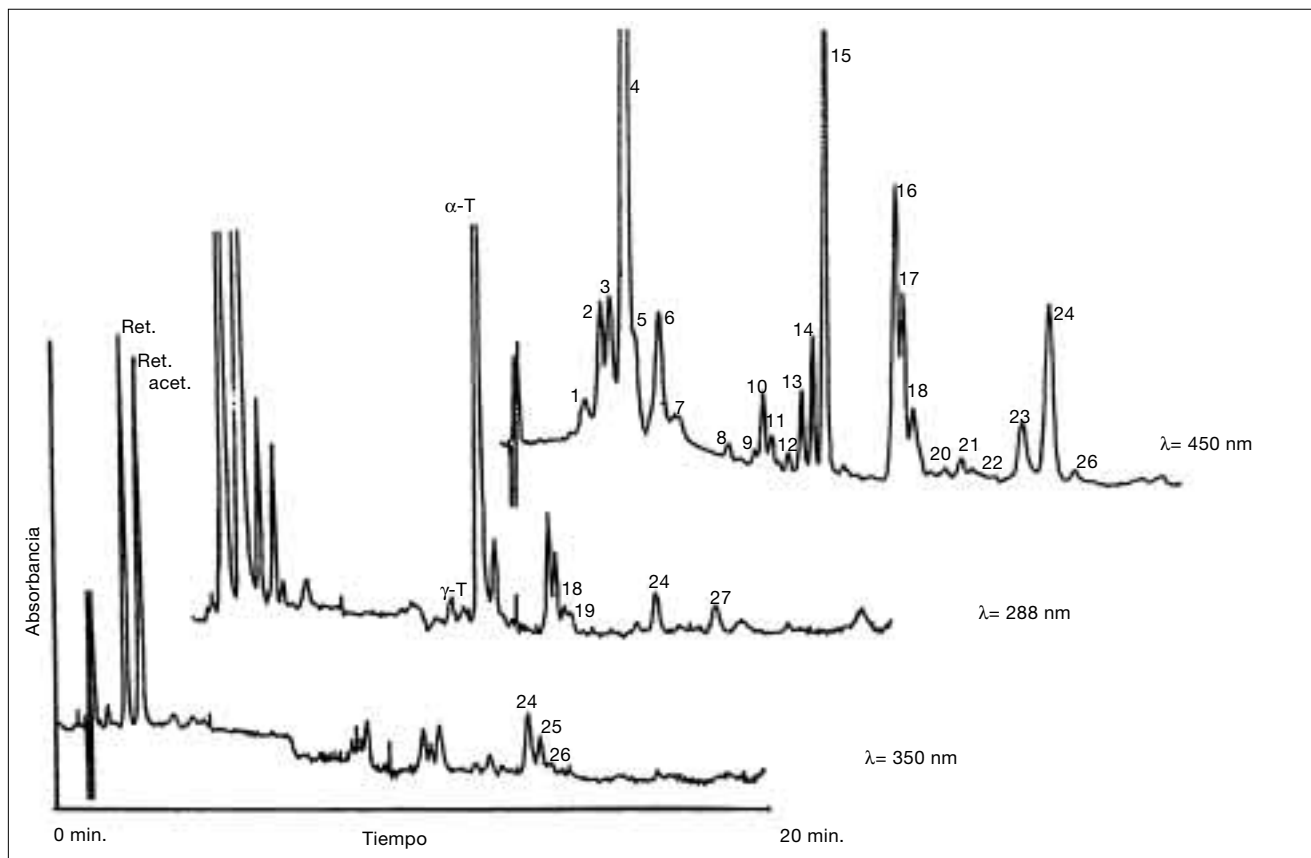


Figura 1 Cromatograma de suero humano obtenido según las condiciones descritas en Material y Métodos. 1) ϵ,ϵ -caroten-3,3'-diona; 2) 3'-OH- ϵ , ϵ -caroten-3-ona; 3) 3-OH- β,ϵ -caroten-3'-ona; 4) (all-E)-Luteína; 5) (all-E)-Zeaxantina; 6) (13-Z)-luteína; 7) ζ (13-Z) zeaxantina?; 8) No identificado; 9) No identificado; 10) (all-E)-Anhidroluteína I; 11) (all-E)-Anhidroluteína II; 12) No identificado; 13) No identificado; 14) (all-E)- α -criptoxantina; 15) (all-E)- β -criptoxantina; 16) (all-E)-licopeno; 17) (9-Z)- ó (5-Z)-licopeno; 18) (13-Z)-licopeno; 19) (15-Z)-licopeno; 20) Neurosporeno; 21) γ -caroteno; 22) ϵ , ϵ -caroteno; 23) (All-E)- α -caroteno; 24) (all-E)- β -caroteno; 25) Fitoflueno; 26) 13-cis- β -caroteno; 27) Fitoeno; Ret: Retinol; Ret.Acet.: Acetato de retinilo (estándar interno); α -T: α -tocoferol; γ -T: γ -tocoferol.

mins Assurance Programme (NIST, USA). Se utilizó 0,5-1 mL de suero junto con 0,5-1 mL de etanol, conteniendo acetato de retinilo como estandar interno, y extrayéndose con 1-2 mL de hexano/diclorometano (5:1) dos veces. Las fases orgánicas se juntan y evaporan a sequedad para ser reconstruidas e inyectadas en el cromatógrafo. Las muestras se analizan utilizando una columna Spheri-5-ODS (Applied Biosystems) y fase móvil de acetonitrilo/ metanol (85/15) y acetonitrilo/diclorometano/metanol (70/20/10) y elución en gradiente lineal desde minuto 5 al 20, flujo de 1,8 mL/min y detección UV-VIS a 450 nm. La precisión del método muestra unos coeficientes de variación intra e interdiarios de <1% y <5% para luteína, respectivamente. Bajo estas condiciones cromatográficas más de veinte carotenoides pueden ser analizados de forma simultánea incluyendo luteína, zeaxantina, 13/15 cis-luteína y tres cetocarotenoides (ver figura 1). El perfil bioquímico y hematológico de los sujetos también se monitorizó coincidiendo con las visitas de revisión.

Análisis estadístico: Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para todos los compuestos analizados, utilizando pruebas no-paramétricas (*U* de Mann-Whitney y *T* de Wilcoxon) en aquellos casos que no mostraron una distribución normal. Se evaluaron las diferencias en la distribución de sexos y estacional en la toma de muestras entre grupos (χ^2) mediante ANOVA de una vía. Se calcularon correlaciones

(Spearman) entre la edad, las concentraciones de magnitudes (carotenoides individualizados, vitamina A y E) agudeza visual (escala visual) así como la utilización de modelos de regresión logística incluyendo aquellas variables (carotenoides, vitamina A y E) que podían estar, potencialmente, relacionadas con la presencia de cataratas. Asimismo, utilizando las concentraciones en suero como variables continuas, se establecieron valores discriminantes en la mediana de las distribuciones del grupo total (controles y pacientes). Dado que la edad es el principal determinante de la presencia de cataratas, se construyeron dos modelos de acuerdo al valor discriminante de 61 años. Este valor de edad representa el valor promedio de las medianas de ambos grupos y también es considerado el momento a partir del cual comienza una aceleración en la opacificación del cristalino y una disminución de la sensibilidad luminosa diferencial en el campo visual y en la densidad óptica de pigmentos maculares (21). El sexo fue considerado como una variable independiente en todos los modelos mientras que la distribución estacional de las muestras se introdujo como variable independiente y factor de interacción. En el estudio de suplementación, los cambios en las concentraciones en suero se estudiaron mediante análisis de la varianza con medidas repetidas. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS (versión 8.0). El grado de significación se estableció a $P < 0,05$.

Tabla I. Características de los sujetos a la entrada en el estudio.

	Pacientes				Controles				P
	P	V	O	I	P	V	O	I	
Número	138				110				NS
Hombres/Mujeres	48/89				49/61				
Edad (años): Intervalo	41-79				40-90				
Media (s)	70 (11)				53 (8)				
Mediana	72				52				
	P	V	O	I	P	V	O	I	
Distribución estacional de las muestras	42	17	39	40	49	21	22	17	<0,01
Grado de catarata	IV				I, II, III				
Agudeza visual (AV), escala decimal	(AV<0,2) 55%				(AV>0,2) 45%				
	Mediana (intervalo)								OR (IC 95%) ¹
Luteína (µmol/L)	0,25 (0,06- 0,87) ***				0,20 (0,07-0,61)				1,8 (1,1- 3,1)
Zeaxantina (µmol/L)	0,07 (0,01-0,23) *				0,06 (0,02- 0,28)				2,2 (1,3- 3,7)

*P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 (U Mann-Whitney)

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza

¹ Valores discriminantes: Valores de la mediana para el total de los sujetos (controles+pacientes).

Valor de referencia: Intervalo superior. P: primavera; V: verano; O: otoño; I: invierno.

RESULTADOS

Entre grupos, no hubo diferencias significativas en la distribución de sexos aunque sí se observaron en la distribución por edades ($P<0,001$) (Tabla I). También se observaron diferencias en la época de toma de muestras ($P=0,008$) con una mayor proporción de pacientes evaluados en invierno/otoño que en verano. Sin embargo, al ajustar por esta variable, las diferencias significativas entre grupos sólo se observaron en otoño (luteína $P<0,001$; zeaxantina $P=0,006$). Entre grupos, tanto luteína como zeaxantina mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla I).

La presencia de cataratas se asoció con mayores concentraciones séricas de luteína y zeaxantina (Odds Ratio 1,8 [IC_{95%} 1,1-3,1] y 2,2 [IC_{95%} 1,3-3,7] respectivamente (Tabla II). La estratificación por edad mostró luteína y zeaxantina relacionadas con cataratas en personas menores de 61 años mientras que en el análisis logístico sólo concentraciones elevadas de zeaxantina fueron asociadas con la presencia de cataratas y en sujetos menores de 61 años (Tabla II). Por otro lado, aunque en pacientes con cataratas bilaterales la agudeza visual de ambos ojos estaba correlacionada ($r=0,48$, $P<0,001$), no se observaron correlaciones parciales ni de Spearman significativas entre agudeza visual y concentraciones séricas de luteína y zeaxantina, independientemente de considerarlas como variables continuas o cuando se establecieron valores discriminantes respecto al grado de catarata /agudeza visual ($\pm 0,2$).

La suplementación con luteína provocó un aumento de sus concentraciones en sangre situándose por encima del percentil 95 (luteína $>0,44$ µmol/L) (19) en nuestra población, mientras que no se observaron cambios en el grupo placebo (Tabla III). Estas concentraciones se mantuvieron a lo largo del estudio en aquellos sujetos con un cumplimiento de más del 80% sin observarse efectos secundarios clínicos, bioquímicos o hematológicos significativos atribuibles a la suplementación.

La agudeza visual era similar en ambos grupos a la entrada del estudio. La suplementación con luteína provocó una mejoría en la agudeza visual en ambos ojos y de forma paralela al

Tabla II. Asociación entre la presencia de cataratas y las concentraciones séricas basales de luteína y zeaxantina.

	P*	OR (IC _{95%})	
Luteína			
Sin ajuste	0,001	1,8 (1,1-3,1)	
Edad < 61 años	0,010	3,0 (1,3-7,0)	
Edad > 61 años	NS	1,3 (0,5-3,4)	
Zeaxantina			
Sin ajuste	0,05	2,2 (1,3-3,7)	
Edad < 61 años	0,008	3,1 (1,3-7,4)	
Edad > 61 años	NS	1,4 (0,5-3,8)	
ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ¹			
	OR	IC _{95%} para OR	P
Edad < 61 años			
Zeaxantina	4,11	1,22-13,8	0,02

* [χ^2]¹ Ajustado por sexo y distribución estacional de las muestras.

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio

incremento de las concentraciones de luteína (figura 2), mientras que en el grupo placebo no se observó ningún cambio en la función visual. La agudeza visual en ambos ojos mejoró en todos los sujetos que recibieron luteína alcanzando una mejoría de 0,4-0,5 (escala decimal). Este cambio fue clínicamente significativo a los 3-6 meses de iniciar el estudio alcanzando valores de agudeza visual próximos a 1 en la mayoría de los sujetos antes de cumplir un año del inicio de la suplementación. Comparado con los registros a la entrada, la sensibilidad al contraste, a distintas intensidades, también mejoró en aquellos sujetos suplementados con luteína sin observarse cambios en el grupo placebo. Asimismo, exámenes oftalmológicos mostraron que la progresión de la cataratas se estabilizó en cuatro de los cinco pacientes que tomaron luteína y uno de los cinco del grupo placebo.

Tabla III. Concentraciones de luteína en suero alcanzadas durante el estudio de suplementación¹.

A la entrada	Luteína (µmol/L)				
	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
0,31± 0,21	0,54± 0,31*	0,65± 0,32*	0,78± 0,38*	0,50± 0,25*	0,63± 0,17*
	Intervalo de referencia ¹ Mediana (Percentil 5- 95)		Referencia		
Población española	0,18 (0,09 – 0,44)		19		

¹ Intervalos de referencia para mujeres. (*) $P < 0,005$ (ANOVA) frente valores a la entrada en el estudio.

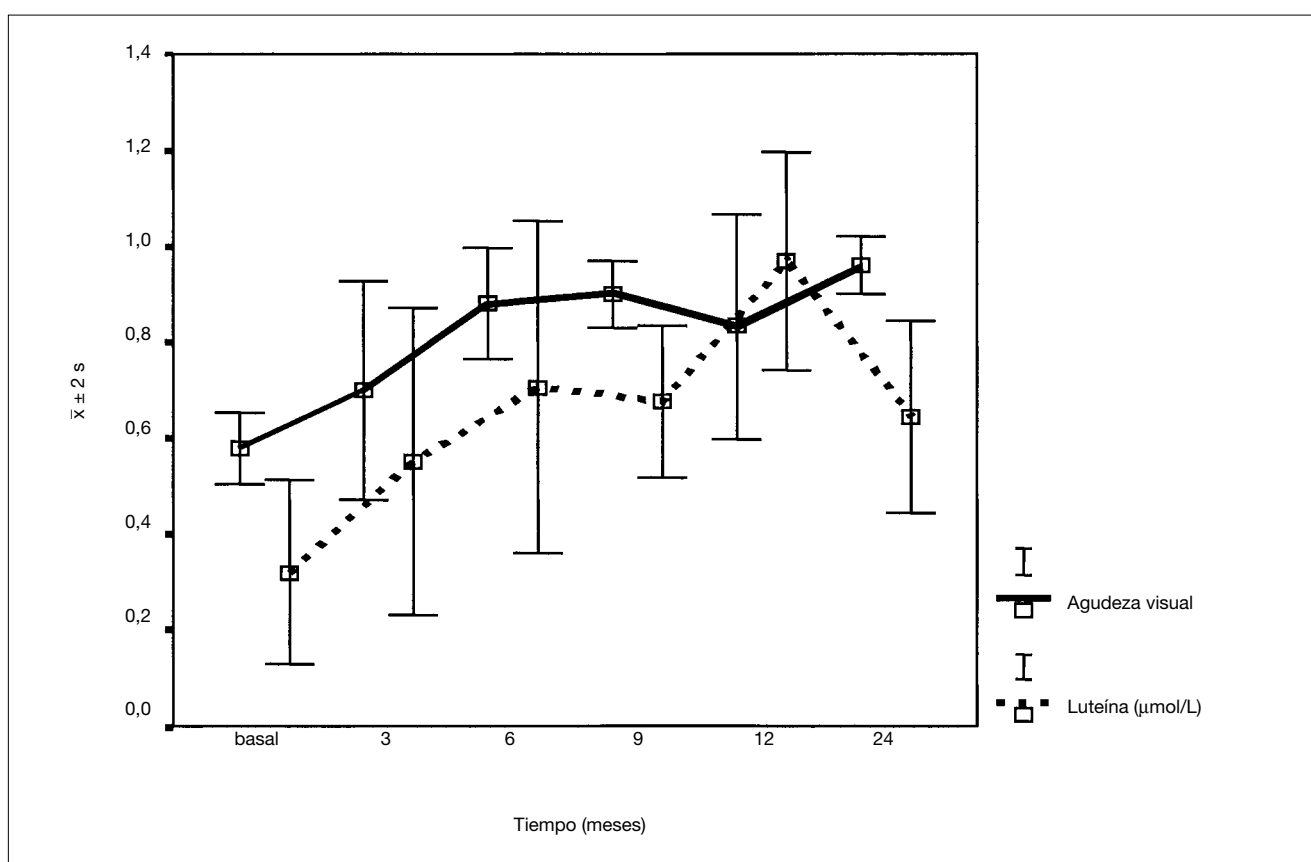


Figura 2. Evolución de las concentraciones de luteína en el suero y promedio de la agudeza visual (escala decimal; evaluación individual de los ojos con catarata) en los sujetos suplementados con luteína.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio caso-control, aunque quizás inesperados, son consistentes con datos descritos en otros estudios donde no se observó asociación entre concentraciones elevadas de luteína /zeaxantina en suero o ingesta y una menor prevalencia de cataratas (13, 17). Sin embargo, la distribución diferente de carotenoides en suero entre distintas poblaciones /grupos puede estar relacionada con artefactos analíticos, sesgos en el muestreo así como diferencias intrínsecas entre las poblaciones (22). En el presente estudio, aunque los resultados obtenidos no parecen deberse a sesgos analíticos, dado que ambos grupos se analizaron utilizando el mismo método con control de calidad y tanto pacien-

tes como controles se analizaron en orden aleatorio, hay que reseñar las diferencias en la distribución de toma de muestras entre ambos grupos. Dado que en nuestro país se han descrito variaciones estacionales tanto en la ingesta como en las concentraciones séricas de carotenoides (23, 24) y debido a que las concentraciones séricas reflejan la ingesta a corto plazo, la diferente distribución estacional de las muestras entre grupos puede explicar las diferencias observadas en las concentraciones séricas de luteína y zeaxantina así como las asociaciones observadas con la presencia de cataratas. Asimismo, coincidiendo con lo descrito por otros autores, las asociaciones entre carotenoides individuales y la presencia de cataratas pueden resultar significativas dependiendo del grupo «diana» (ej. edad avanzada), lo que también podría explicar, en parte, nuestros

resultados dada la diferente distribución de edad en ambos grupos. Como cabría esperar, la edad fue el principal determinante de la presencia de cataratas en los modelos de regresión logística observándose distintas asociaciones al estratificar los grupos por edad y así, concentraciones elevadas de zeaxantina se asociaron con mayor riesgo de cataratas en sujetos con menos de 61 años.

Tanto luteína como zeaxantina estaban presentes en mayor concentración en sujetos con cataratas. Ambos carotenoides son los predominantes en cristalino y retina, proporcionando un perfil específico en el ojo, lo que se ha atribuido a la presencia de sistemas de transporte específicos (7). De esta manera, es posible también que las concentraciones séricas elevadas en estos sujetos pudieran reflejar una actividad disminuida de estos sistemas en sujetos con cierta edad con cataratas al igual que se ha descrito para otros sistemas antioxidantes (SOD, glutatión peroxidasa) en cristalinos con cataratas (25). En este sentido, se ha descrito que la densidad óptica de los pigmentos maculares está directamente relacionada con la sensibilidad visual en sujetos mayores (> 64 años) sugiriendo un efecto dependiente de la edad, (21) y que una disminución simultánea en ambos (densidad del pigmento macular y sensibilidad visual) se presentan en sujetos con edad avanzada (21).

Un hecho a destacar en el presente estudio es la asociación con concentraciones de zeaxantina pero no de luteína en sujetos menores de 61 años. En la mayoría de los estudios que evalúan la ingesta y las concentraciones en suero de carotenoides, específicamente luteína y zeaxantina no son estudiados individualmente debido a la falta de datos en las Tablas de Composición de Alimentos y al hecho de que ambos carotenoides son difíciles de resolver bajo las condiciones cromatográficas empleadas normalmente. El hecho de que sólo zeaxantina muestre estas asociaciones es importante debido a una serie de hechos diferenciales entre ambos; a) luteína y zeaxantina no se encuentran de forma simultánea en la mayoría de verduras y frutas; b) al contrario que la luteína, la zeaxantina es principalmente aportada por frutas; c) las concentraciones relativas de ambos carotenoides pueden reflejar el aporte en la dieta aunque es claramente distinta en algunos tejidos donde ejercen actividad biológica (ej. retina); d) la mayoría de la zeaxantina presente en retina es de origen no dietético (meso-zeaxantina) siendo probablemente el resultado de la conversión a partir de luteína en el propio tejido.

Relación con la función visual

En el presente estudio, no se observaron asociaciones entre las concentraciones séricas de luteína y zeaxantina y la agudeza visual en sujetos con cataratas en general ni cuando se consideraron valores discriminantes en las concentraciones en suero o según el grado de evolución de las cataratas. Se ha sugerido que el efecto protector de algunos carotenoides puede estar relacionado con un efecto «umbral», a partir del cual estos compuestos podrían ejercer su actividad biológica, o que este efecto sería relevante en la progresión y no en la aparición de la catarata (13). En este sentido, nuestros resultados serían consistentes con un potencial efecto protector umbral a concentraciones bajas aunque no podemos descartar que esta falta de asociación entre las concentraciones séricas y la agudeza visual se relacione con otros factores no controlados en este estudio, incluido el tipo de catarata (localización) o la diferente susceptibilidad de los sujetos.

Suplementación con luteína y función visual

La suplementación con luteína mejoró la función visual de los pacientes, efecto observado en ambos ojos independientemente de la localización y el grado de la catarata, lo que sugiere que a pesar de las diferencias contralaterales descritas en la concentración de estos compuestos (8), la función visual en ambos ojos responde a modificaciones dietéticas. Las concentraciones séricas alcanzadas en nuestro estudio son similares a las descritas en otros trabajos tras suplementar la dieta con determinados alimentos ricos en luteína y zeaxantina (espinacas, maíz) y en los cuales se observó un incremento en la densidad óptica de los pigmentos maculares (18, 26). Así, es posible que en los pacientes de nuestro estudio se haya producido un incremento en la densidad óptica de los pigmentos maculares lo que podría explicar el mejor rendimiento en las pruebas de función visual en estos sujetos.

Asimismo, en este estudio se observó que el intervalo de tiempo para obtener una respuesta fisiológica (mejora de la función visual) fue evidente a partir de la 1ª-2ª visita (3-6 meses), lo que también coincide con el tiempo necesario descrito para observar cambios en la densidad del pigmento macular en la retina (21). Por otro lado, una vez terminado el estudio de suplementación, algunos sujetos fueron evaluados a los 3 meses observándose un descenso en las concentraciones de luteína en suero pero manteniendo la agudeza visual en valores próximos a los obtenidos durante la suplementación, lo que es consistente con un efecto a largo plazo de estos carotenoides en tejidos «diana».

Consideraciones clínicas

En comparación con el presente ensayo, dosis mayores de luteína por periodos de tiempo variable se han mostrado eficaces para incrementar la densidad óptica de pigmentos maculares (21, 26, 27). El presente trabajo muestra que dosis menores, alcanzables por la dieta (5-7 mg luteína/día), y utilizadas hasta 3 años son capaces de alcanzar y mantener concentraciones de luteína en suero similares a las alcanzadas en otros estudios y asociadas a un incremento sustancial de la densidad de los pigmentos maculares. El protocolo utilizado, además, se ha mostrado eficaz mejorando la función visual en estos pacientes, evaluados por pruebas oftalmológicas estáticas y dinámicas, lo que podría relacionarse con un efecto directo sobre la mácula.

Se ha sugerido que la densidad del pigmento macular podría considerarse un indicador útil de la salud ocular dado que se correlaciona con la conservación de la claridad del cristalino y la sensibilidad de la retina aunque esta evidencia asociativa puede deberse a otros factores tales como la pérdida celular durante el envejecimiento lo que reduce el pigmento macular y la sensibilidad visual, pérdida de fotorreceptores, menor eficacia en la fototransducción, función alterada de neuronas, etc. (18). Asimismo, la densidad óptica del pigmento macular también puede ser un marcador de otros estilos de vida relacionados y, de hecho, se correlaciona con las concentraciones de luteína y zeaxantina en suero las cuales son a su vez buenos marcadores del consumo de frutas y verduras. Por otro lado, parece ser que las diferencias en la densidad del pigmento macular entre sujetos se mantienen durante periodos de tiempo relativamente largos siempre y cuando la no haya cambios importantes en la dieta (21) y por tanto, la determinación de las concentraciones séricas de luteína y zeaxantina podría considerarse como un indicador relacionado con la densidad del

pigmento macular que, a su vez, es un marcador del estado de la retina.

En el presente estudio, la aparente contradicción entre los resultados del estudio caso-control y de suplementación evidencia las inconsistencias entre estudios con distinto diseño experimental y, muy probablemente, el hecho de que estamos midiendo distintos fenómenos dentro del mismo proceso de enfermedad; la exposición a corto plazo a factores dietéticos y el de un nutriente sobre una función fisiológica (visual) y cuya modificación en la dieta puede ser potencialmente relevante para objetivos clínicos o estilo de vida relacionado con la enfermedad.

Sin embargo, los resultados presentados deben ser interpretados con cautela. Aunque los marcadores biológicos (luteína en suero) y funcionales con relevancia clínica (agudeza visual, sensibilidad al contraste) muestran cambios paralelos durante la suplementación, el número de sujeto evaluados es muy reducido y por tanto los resultados deben ser confirmados en grupos mayores. No obstante, los resultados presentados también son prometedores en el sentido de que una ingesta de luteína a dosis alcanzables por la dieta y por periodos de tiempo de hasta 3 años no parecen provocar efectos secundarios significativos incluido la presencia de formas ester de luteína en suero (28), hiperqueratosis, carotenodermia o alteraciones del perfil bioquímico y hematológico, a la vez que puede ejercer efecto beneficiosos sobre la función visual. Sin embargo, más allá de la plausibilidad biológica, de la creciente evidencia sobre un papel beneficioso de la luteína (y zeaxantina) en enfermedades oculares asociadas a la edad y del hecho de que la utilización de luteína como terapia adyuvante en estos pacientes es tentadora, hoy día el uso indiscriminado e incontrolado de estos suplementos no es recomendable y debe ser evitado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la Dra. M. Vaquero (Servicio de Oftalmología, Hospital Puerta de Hierro) por la evaluación clínica de los pacientes y a Teresa Motilla (ATS) y Pilar Martínez (ATS) por su colaboración en la extracción de muestras.

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 95/1254)

Correspondencia:
B. Olmedilla
bolmedilla.hpth@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFIA

1. Varma S.D. Scientific basis for medical therapy of cataracts by antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 335S-345S.
2. Jacques PF, Taylor A. En: Bendich A; Butterworth CE, Eds. *Micronutrients in Health and in Disease Prevention*. Marcel Dekker, Inc. p. 359-381, 1991.
3. Taylor A. En: Sauberlich, HE; Machlin, LJ. eds. *Beyond deficiency: New views on the function and health effects of vitamins*. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669: 111-124.
4. Bunce GE. Nutrition and eye disease of the elderly. *J Nutr Biochem* 1994; 5: 66-77.
5. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res* 1985; 1:531-35
6. Alvarez RA, Liou GY, Fong SL. Levels of α - and γ -tocopherol in human eyes: Evaluation of the possible role of IRBP in intraocular a-tocopherol transport. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 481-7.
7. Bates CJ, Chen SJ, MacDonald A, Holden R. Quantitation of vitamin E and a carotenoid pigment in cataractous human lenses and the effect of a dietary supplement. *Int J Vit Nutr Res* 1996; 66: 316-21.
8. Yeum KJ, Taylor A, Tang G et al. Measurement of carotenoids, retinoids and tocopherols in human lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2.756-61.
9. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC et al. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 850-5.
10. Handelman GJ, Snodderly DM, Adler AJ et al. Measurement of carotenoids in human and monkey retinas. *Methods Enzymol* 1992; 213: 220-31.
11. Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM. Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *BMJ* 1992; 305: 335-9.
12. Jacques PF, Chylack LT. Epidemiologic evidence of a role for the antioxidant vitamins and carotenoids in cataract prevention. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 352S-355S.
13. Mares-Perman JA, Brady WE, Klein BE et al. Serum carotenoids and tocopherols and severity of nuclear and cortical opacities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 276-88.
14. Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Food and nutrient intake and risk of cataract. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 41-6.
15. Chasan-Traber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, et al. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 509-16.
16. Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Traber L, Spiegelman D et al. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr* 1999; 90: 517-24.
17. Lyle B, Mares Perlman JA, Klein BEK, Palta M, Bowen P, Greger JL. Serum carotenoids and tocopherols and incidence of age related nuclear cataract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 272-7.
18. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM. Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 499-504.
19. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martínez E, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Reference levels of retinol, a-tocopherol and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clin Chem* 1997; 43: 1.066-71 .
20. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not a-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: A 2-y double-blind, placebo controlled pilot study. *Nutrition* 2003; 19: 21-4.
21. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older individuals: Association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 397-406.
22. Sharpless K, Duester DL. Population distributions and intralaboratory reproducibility for fat-soluble vitamin-related compounds in human serum. *Anal Chem* 1995; 67: 4.416-22.
23. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Seasonal and sex-related variations in serum levels of six carotenoids, retinol and a-tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 106-10.
24. Granado 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; 50: 246-50.
25. Fecondo JV, Augusteyn RC. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the human cataractous lens. *Exp Eye Res* 1983; 36: 15-23.
26. Johnson E, Hammond BR, Yeum KJ et al. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1.555-62.
27. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore L, Sprague K. A one year study of the macular pigment: The effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997; 65: 57-62.
28. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martínez E, Blanco I. Lutein ester in serum after lutein supplementation in humans. *Brit J Nutr* 1998; 80: 445-50.