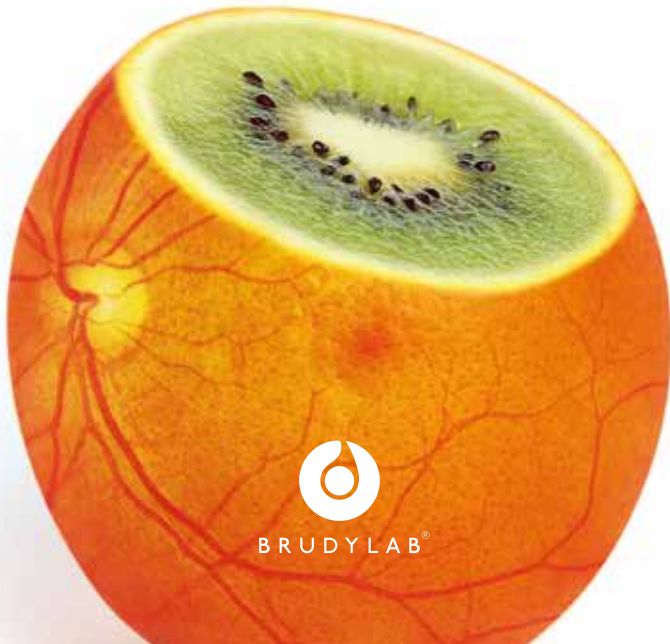


MARÍA DOLORES PINAZO-DURÁN
ELENA BENDALA-TUFANISCO

GUÍA SOBRE
ALIMENTACIÓN
EN LAS ENFERMEDADES
DE LA
RETINA

93 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología
Zaragoza, 20-23 Septiembre 2017



BRUDYLAB®

MARÍA DOLORES PINAZO-DURÁN
ELENA BENDALA-TUFANISCO

GUÍA SOBRE
ALIMENTACIÓN
EN LAS ENFERMEDADES
DE LA
RETINA

93 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología
Zaragoza, 20-23 Septiembre 2017



BRUDYLAB®

Edición:

BRUDYLAB S.L.
Riera de Sant Miquel, 3 2º 4ª
08006 Barcelona

Iniciativa y coordinación:

María Dolores Pinazo-Durán
Elena Bendala-Tufanisco

Diseño y maquetación:

DISENIUS

Impresión:

LITOGAMA

ISBN: 978-84-697-4909-8

© Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, y el alquiler o préstamo público sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright* que son todos y cada uno de los autores que aparecen en los capítulos que constituyen esta obra coordinada por las Dras. Pinazo-Durán y Bendala-Tufanisco.



Índice

PRÓLOGO

*Prof. Dr. Santiago Grisolia García.
Marqués de Grisolia. Presidente Consell Valencià de Cultura.
Premio Príncipe de Asturias de las Ciencias. Catedrático
Emérito de Bioquímica de la Universidad de Kansas, Kansas
City (USA). Fundador de los Premios Rey Jaime I*

Prólogo **9**

PREFACIO

*Prof. Dra. María Dolores Pinazo-Durán.
Profesor de Oftalmología, Facultad de Medicina y
Odontología de la Universidad de Valencia. Director de la
Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" /
FISABIO, Valencia. Presidente de la Sociedad de Investigación
en Retina y Ciencias de la Visión (SIREV -antes SIRCOVA-)*

Prefacio **11**

CAPÍTULO I. LA ALIMENTACIÓN Y LA NUTRICIÓN

*Dra. María D. Pinazo-Durán, Dr. Juan J. Salazar Corral, Dr.
José García-Medina, Dr. Vicente Zanón-Moreno, Dr. Jorge
Raga Cervera, Dra. Elena Salobrar García-Martín y Dr. José
M. Ramírez Sebastián*

| | |
|--|----|
| Concepto de Alimentación | 15 |
| Concepto de Nutrición | 15 |
| La ciencia de los alimentos | 17 |
| Requerimientos nutricionales | 17 |
| Recomendaciones nutricionales | 17 |
| Necesidades alimentarias en distintas edades | 19 |
| Nutrientes para las enfermedades crónicas, infecciosas, metabólicas, degenerativas y cáncer | 20 |
| Resumen del capítulo | 21 |
| Referencias bibliográficas | 22 |

**CAPÍTULO II.
COMPOSICIÓN DE
LOS ALIMENTOS**

Dr. José J. García-Medina y Dra. Mónica del Río Vellosillo

| | |
|---|----|
| Los hidratos de carbono. Concepto. Clasificación. Propiedades | 26 |
| Los lípidos. Concepto. Clasificación. Propiedades | 26 |
| Las proteínas. Concepto. Clasificación. Propiedades | 27 |
| El agua. Su importancia para la vida | 28 |
| Resumen del capítulo | 28 |
| Referencias bibliográficas | 29 |

**CAPÍTULO III.
VALOR ENERGÉTICO
DE LOS ALIMENTOS**

Dra. Elena Bendala-Tufanisco y Dr. Santiago Grisóla García

| | |
|--|----|
| Conceptos generales sobre necesidades energéticas | 31 |
| Las calorías recomendadas en relación al peso y estatura | 32 |
| Necesidades energéticas en situaciones especiales | 32 |
| Tablas de composición de los alimentos | 33 |
| Resumen del capítulo | 34 |
| Referencias bibliográficas | 35 |

**CAPÍTULO IV.
LAS VITAMINAS,
CAROTENOIDES Y
MINERALES**

Dra. Begoña Olmedilla Alonso

| | |
|---|----|
| Las vitaminas y su importancia para la salud | 37 |
| Los carotenoides | 38 |
| Los minerales | 39 |
| Fuentes de vitaminas, carotenoides y minerales y requerimientos diarios | 40 |
| Efectos no deseados. Interacciones con alimentos o con fármacos | 41 |
| Resumen del capítulo | 44 |
| Referencias bibliográficas | 45 |

**CAPÍTULO V.
LOS ÁCIDOS GRASOS
ESENCIALES**

Dra. Ana I. Ramírez-Sebastián, Dra. Rosa de Hoz, Dra. Blanca Rojas, Dr. Jaime Borrás y Dr. Lisardo Boscá-Gomar

| | |
|-------------------------------|----|
| Definición | 49 |
| Las familias de ácidos grasos | 49 |
| Importancia para la salud | 51 |

| | |
|---|----|
| Fuentes de ω -3 y de ω -6 | 51 |
| Interacciones de los AG esenciales con fármacos y alimentos | 52 |
| Referencias bibliográficas | 53 |

**CAPÍTULO VI.
LA DIETA
MEDITERRÁNEA Y
LAS ENFERMEDADES
DE LA RETINA**

Dr. Vicente Zanón-Moreno, Dra. Silvia M Sanz-González, Dr. Alejandro Fernández-Montero y Dr. Javier Moreno-Montañés

| | |
|--|----|
| Definición de dieta mediterránea | 57 |
| Alimentos fundamentales en la dieta mediterránea | 57 |
| Influencia de la dieta mediterránea en las enfermedades oculares | 58 |
| Resumen del capítulo | 59 |
| Referencias bibliográficas | 61 |

**CAPÍTULO VII.
LOS ALIMENTOS
PARA EL PACIENTE
CON RETINOPATÍA
DIABÉTICA**

Dra. Maribel López-Gálvez, Dra. Lucía Manzanar, Dra. Silvia M. Sanz-González y Dra. María D. Pinazo-Durán

| | |
|--|----|
| Dieta equilibrada para el paciente diabético. ¿Cuántas comidas? | 65 |
| Recomendaciones diarias de vitaminas, minerales y oligoelementos para el diabético | 65 |
| Cómo preparar los alimentos | 67 |
| El ejercicio físico para el paciente con RD | 69 |
| Qué deben evitar los pacientes con RD | 69 |
| Resumen del capítulo | 70 |
| Referencias bibliográficas | 70 |

**CAPÍTULO VIII.
RECOMENDACIONES
DIETÉTICAS EN
PACIENTES CON
ENFERMEDADES
HEREDITARIAS DE LA
RETINA**

Dra. Rosa M. Coco Martín, Dra. Isabel Pinilla, Dra. Elena Milla y Dra. María D. Pinazo-Durán

| | |
|--|----|
| La vitamina A | 76 |
| La vitamina E | 80 |
| Ácido Docosahexaenoico | 80 |
| Otros estudios con diversos nutrientes | 80 |
| Resumen del capítulo | 81 |
| Referencias bibliográficas | 81 |

**CAPÍTULO IX.
ALIMENTACIÓN
Y DIETAS PARA
LOS PACIENTES
CON OCLUSIONES
VASCULARES
RETINIANAS**

*Dr. Francisco J. Hernández-Martínez, Dra. Purificación Piñas,
Dra. Beatriz Ponte Zuñiga y Dra. Silvia M. Sanz-González*

| | |
|--|----|
| Dieta equilibrada para el paciente con diagnóstico de OVR | 85 |
| Recomendaciones diarias de vitaminas, minerales y oligoelementos en el paciente cardiovascular | 86 |
| Cómo cuidar la alimentación de los pacientes con Oclusión Vascular Retiniana | 88 |
| Cómo preparar los alimentos en los pacientes con Oclusión Vascular Retiniana | 88 |
| El ejercicio físico para el paciente con Oclusión Vascular Retiniana | 89 |
| Resumen del capítulo | 90 |
| Referencias bibliográficas | 90 |

**CAPÍTULO X.
LA ALIMENTACIÓN
EN LA
DEGENERACIÓN
MACULAR ASOCIADA
A LA EDAD**

*Dra. Silvia M. Sanz-González, Dr. Jorge Raga Cervera,
Dr. Kian Shoaie Nia, Dr. Vicente Zanón-Moreno, Dr. Rafael
Gimenez Gómez y Dr. Vicente Chaqués Alepuz*

| | |
|--|----|
| Dieta equilibrada para ayudar a prevenir la DMAE | 93 |
| Recomendaciones diarias de vitaminas, minerales y oligoelementos en el paciente con DMAE | 94 |
| Qué hay que incluir en la dieta y qué hay que evitar en un paciente con DMAE | 94 |
| Control de factores de riesgo modificables en pacientes con DMAE | 96 |
| Cómo preparar los alimentos en los pacientes con DMAE | 97 |
| El ejercicio físico para el paciente con DMAE | 97 |
| Resumen del capítulo | 97 |
| Referencias bibliográficas | 98 |

**CAPÍTULO XI.
LOS SUPLEMENTOS
CON ANTIOXIDANTES
Y ÁCIDOS GRASOS
ESENCIALES**

*Dra. Begoña Olmedilla Alonso, Dr. José J. García-Medina
Dr. R. Casaroli Marano y Dra. María D. Pinazo-Durán*

| | |
|---|-----|
| ¿Son necesarios los suplementos con antioxidantes/ ácidos grasos esenciales en los pacientes con enfermedades retinianas? | 103 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| ¿Existe una fórmula perfecta de estos suplementos? | 105 |
| Tomo una, dos, tres pastillas, ¿Qué dosis es la más recomendable? | 105 |
| ¿Deben tomarse sin interrupción, y durante toda la vida? | 106 |
| ¿Los suplementos con antioxidantes/ácidos grasos esenciales tienen efectos adversos? | 107 |
| Resumen del capítulo | 108 |
| Referencias bibliográficas | 111 |

**CAPÍTULO XII.
ACTUALIZACIÓN
SOBRE ENSAYOS
CLÍNICOS CON
ANTIOXIDANTES EN
LAS ENFERMEDADES
RETINIANAS**

Dr. Ricardo Casaroli, Dr. Jose J. García-Medina y Dra. María D. Pinazo-Durán

| | |
|--|-----|
| Los mejores ensayos clínicos con antioxidantes en las enfermedades retinianas | 115 |
| Ensayos clínicos con administración oral de suplementos antioxidantes en pacientes con enfermedades retinianas | 115 |
| Efectos adversos de los suplementos antioxidantes en pacientes con enfermedades retinianas | 120 |
| Resumen del capítulo | 121 |
| Referencias bibliográficas | 122 |

**CAPÍTULO XIII.
ACTUALIZACIÓN
SOBRE INVESTIGACIÓN
CON MODELOS
ANIMALES DE
DEGENERACIÓN
RETINIANA E
INFLUENCIA DE LA
SUPLEMENTACIÓN CON
NEUROPROTECTORES**

Dra Isabel Pinilla, Dra. Laura Campello, Dr. Pedro Lax y Dr. Nicolás Cuenca

| | |
|---|-----|
| Terapias antiapoptóticas en las enfermedades retinianas | 125 |
| Agentes antioxidantes y antiinflamatorios | 127 |
| Eficacia de los factores neurotróficos | 129 |
| Referencias bibliográficas | 130 |

**CAPÍTULO XIV.
EL EJERCICIO FÍSICO
EN ENFERMEDADES
RETINIANAS**

Dra Elena Milla Griñó

| | |
|---|-----|
| Ejercicio físico en las enfermedades retinianas | 140 |
| Resumen del capítulo | 142 |
| Referencias bibliográficas | 142 |

Prólogo

Santiago Grisolia García

Marqués de Grisolia.

Presidente Consell Valencià de Cultura.

Premio Príncipe de Asturias de las Ciencias.

Catedrático Emérito de Bioquímica, Universidad de Kansas. Kansas City, USA.

Fundador de los Premios Rey Jaime I.

En mis 35 años como Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en Kansas City Medical Center, uno de los cursos que siempre mantuve, dada su importancia social, fue el de nutrición. De regreso a España, la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, dedicada a la divulgación científica, y de la que soy Secretario, siempre ha mantenido un curso de nutrición entre sus actividades anuales. En todos ellos he tenido conciencia, incluso antes de que se descubriera la epigenética y la importancia de los nutrientes en el grado de metilación del ácido dexo-sirribonucléico (ADN) y otras modificaciones de las histonas, las proteínas que regulan la expresión de los genes, ya éramos conscientes de la importancia de la alimentación no sólo en la obesidad, sino también en muchas respuestas biológicas.

Quisiera comentar la importancia de los trabajos de Roger Kornberg, hijo de mi buen amigo y compañero de laboratorio en Nueva York cuando ambos trabajábamos con Severo Ochoa, y de su bella esposa Yahli Lorch en la demostración de que el complejo formado por histonas y ADN que hoy llamamos nucleosoma, cuando se coloca en la zona del promotor, impide *in vitro* la expresión de dicho gen. El rumano Michael Grunstein demostró en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) que las histonas son las reguladoras de la actividad genética en las células vivas. Pero la alimentación influye en la actividad de las histonas. Estudios recientes demuestran que los embriones de las gestantes que pasan hambre, producen modificaciones epigenéticas en su genoma que favorecen la tendencia a la obesidad desde la infancia, por una mayor actividad de los genes conservadores de energía.

Y eso sin hablar del microbioma y cómo las bacterias, hongos y quizá incluso virus de nuestro sistema digestivo modulan la utilización de los alimentos.

Constantemente están apareciendo nuevas hormonas y neuropéptidos que regulan el sueño y el apetito. Y parece que incluso la vitamina D es más una hormona que una proteína.

Con todo ello, los conocimientos tradicionales sobre nutrición, y las costumbres tradicionales sobre la bondad de algunos alimentos o la inconveniencia de tomar otros, deben ser analizados desde una rigurosidad científica de la que no hay precedentes. De ahí, la oportunidad de un libro que muestre los conocimientos científicos sobre la importancia de los nutrientes, especialmente en el campo de la oftalmología, un área que no ha sido muy profundamente estudiada por los nutricionistas hasta fechas muy recientes.

Es un placer prorrogar y contribuir en un capítulo de esta "Guía sobre la alimentación en las enfermedades de la retina", que se publica precisamente en el año 2017, declarado Año de la Retina en España. Esta Guía cubre aspectos fundamentales de la salud y la visión, redactados por profesionales de diversas disciplinas, muchos de ellos investigadores de la Red Temática de Investigación Cooperativa OFTARED, y coordinado por las doctoras Pinazo-Durán y Bendala-Tufanisco. Capítulo a capítulo el lector se ve obligado a una profunda reflexión y a un conocimiento mucho más amplio de la nutrición y las enfermedades de la retina.

Espero que el lector disfrute con él tanto como lo hemos hecho los autores durante su edición.

SANTIAGO GRISOLÍA, Valencia, 2017

Prefacio

María Dolores Pinazo-Durán

*Médico Oftalmólogo.
Profesor de Oftalmología,
Facultad de Medicina
y Odontología de la
Universidad de Valencia.
Director de la Unidad
de Investigación
Oftalmológica "Santiago
Grisolia" / FISABIO,
Valencia.
Presidente de la Sociedad
de Investigación en Retina
y Ciencias de la Visión
SIREV (antigua SIRCOVA).*

Los avances en biotecnología han supuesto mejoras extraordinarias en la identificación de factores de riesgo para las enfermedades crónicas y degenerativas, repercutiendo positivamente en el diagnóstico y pronóstico de muchas patologías. Así sabemos que el control de factores de riesgo modificables como la alimentación y el estilo de vida ejerce un efecto beneficioso sobre la salud, que se prolonga en el tiempo. Por eso estamos preparados para prevenir enfermedades llevando una vida sana, en la cual los principales objetivos deben dirigirse a mejorar la dieta, realizar ejercicio y evitar las toxicomanías.

En los países desarrollados la ingesta de macronutrientes a menudo excede las cantidades diarias recomendadas (CDR), con lo que se aporta un exceso de energía que fácilmente induce el sobrepeso y las enfermedades relacionadas con él como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y los problemas osteoarticulares. Estudios poblacionales como el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de los Estados Unidos demuestran que necesitamos mejorar el aporte diario de vitaminas y minerales. El consumo deficiente de nueces, frutas y verduras refleja grandes diferencias entre las ingestas reales y los requisitos (según edad). Por ejemplo, las mujeres tienen más dificultad para cumplir con las CDR de calcio, vitamina D, hierro y yodo, mientras que ambos, hombres y mujeres, están en riesgo de deficiencia de vitaminas B₆, B₁₂ y C.

Los enfoques clásicos para mejora dietética con micronutrientes se basan en el enriquecimiento de alimentos (*superfoods*) y el uso de suplementos dietéticos, incluyendo aquellos que poseen vitaminas antioxidantes, carotenoides y ácidos grasos poliin-

saturados omega-3. Estos últimos se comercializan principalmente para la salud cardiovascular, aunque también ayudan al sistema inmunológico y a la salud visual, como ha sido demostrado en diversos estudios poblacionales y en modelos animales.

Además, la adición de fibra dietética (beta glicanos) a los productos ofrece una alternativa natural y eficiente para el mantenimiento del peso corporal, bien mediante la sensación de plenitud gastrointestinal, reduciendo la absorción de grasas o proteínas o interfiriendo con las hormonas relacionadas con el apetito. Es también conveniente incluir ingredientes convencionales para optimizar nuestra nutrición, incluyendo las plantas y sus derivados. Muchos de los ingredientes obtenidos de las plantas tienen una larga historia en la medicina tradicional, como el ginkgo biloba, el ginseng, la albahaca, el poleo o la manzanilla, entre muchas otras.

La guía pretende aportar información de uso general acerca de los alimentos y las necesidades energéticas en condiciones de salud y de enfermedad. Nos interesa de forma particular la patología retiniana. Se aportan datos para lograr una dieta equilibrada, para elegir los alimentos más apropiados en las distintas enfermedades retinianas y una revisión sobre la función de los suplementos con antioxidantes y ácidos grasos esenciales para el paciente con patología de la retina. Revisamos también el ejercicio físico y su función en la prevención de las patologías retinianas o como coadyuvante del tratamiento de las mismas.

Esta guía está dirigida a profesionales de la salud en medicina de atención primaria y especializada, en particular a los oftalmólogos, y también a los inves-

tigadores en ciencias de la visión y a los afectados de enfermedades retinianas, ya que el optimizar la alimentación puede constituir un muy buen apoyo en el curso de las patologías de la retina.

Doy las gracias a todos los autores que han colaborado en esta obra, a Brudylab® y en especial a su Presidente Sr. Gassó y a su Director General Dr. Borrás, a mi compañera en las tareas de coordinación la Profesora Elena Bendala-Tufanisco, así como a la Red Temática de "Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares" OFTARED, y a la Sociedad de Investigación en Retina y Ciencias de la Visión (SIREV –antigua SIRCOVA-) a las que pertenecen la mayor parte de los colaboradores de esta guía, que pretende ser un referente en la práctica clínica de esta materia.

MARÍA DOLORES PINAZO-DURÁN

Capítulo I.

La alimentación y la nutrición

María D. Pinazo-Durán^{a,b},
Elena Bendala-Tufanisco^{a,c},
Juan J. Salazar Corral^{b,d},
José J. García-Medina^{b,e},
Vicente Zanón-Moreno^{a,b,f},
Jorge Raga Cervera^{a,b},
Elena Salobrar García-
Martin^d, **José M. Ramírez**
Sebastián^{b,d}

a. Unidad Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia”/IFISABIO; y Unidad de Oftalmobiología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia, Valencia.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa OPTARED. Nodos de Valencia y Madrid.

c. Departamento de Fisiología Médica. Universidad Cardenal Herrera, Valencia.

d. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas “Ramón Castroviejo”, Universidad Complutense de Madrid.

e. Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Reina Sofía, y Departamento de Cirugía, Universidad de Murcia.

f. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

Concepto de Alimentación

La alimentación es un proceso mediante el cual los seres vivos consumen diferentes tipos de comida para obtener los nutrientes necesarios para sobrevivir. Estos nutrientes son los que luego se transforman en energía y proveen al organismo vivo de aquellos elementos que requiere para sus funciones. La alimentación es un acto voluntario y por lo general, llevado a cabo ante la necesidad fisiológica o biológica de incorporar nuevos nutrientes y energía para funcionar correctamente y es, por tanto, una de las actividades y procesos más esenciales de los seres vivos, ya que está directamente relacionada con la supervivencia. Una buena alimentación implica no solamente ingerir los niveles apropiados de cada uno de los nutrientes sino obtenerlos en un balance adecuado (1). La alimentación equilibrada, conocida como alimentación completa o saludable, es aquella que contiene un alimento de cada grupo de nutrientes y es ingerido en porciones adecuadas de acuerdo al peso, talla y sexo. Los grupos alimenticios están clasificados en 6 categorías: carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y agua. El ser humano no debe olvidar que una alimentación equilibrada o completa trae como consecuencia la disminución de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades.

Concepto de Nutrición

La nutrición es un conjunto de fenómenos involuntarios que suceden tras la ingesta de los alimentos, es el proceso biológico en el que los organismos asimilan los alimentos necesarios para el funcionamiento, el

crecimiento y el mantenimiento de sus funciones vitales. Este proceso consiste en la digestión, la absorción y el paso a la sangre desde el tubo digestivo de sus componentes o nutrientes, y su asimilación en las células del organismo. El aprovechamiento de estos nutrientes va a mantener el equilibrio homeostático del organismo, tanto en los procesos macrosistémicos (digestión, metabolismo) como en los procesos moleculares (aminoácidos, enzimas, vitaminas, minerales). Como ciencia, la nutrición estudia todos los procesos bioquímicos y fisiológicos que suceden en el organismo para la asimilación de los alimentos y su transformación en energía y en diversas sustancias (2). Lo que también implica el estudio sobre el efecto de los nutrientes sobre la salud y enfermedad de las personas, especialmente en la determinación de una dieta ya que existen grandes evidencias del impacto de la dieta tanto en un desarrollo óptimo, como en la salud y la enfermedad de estas (3).

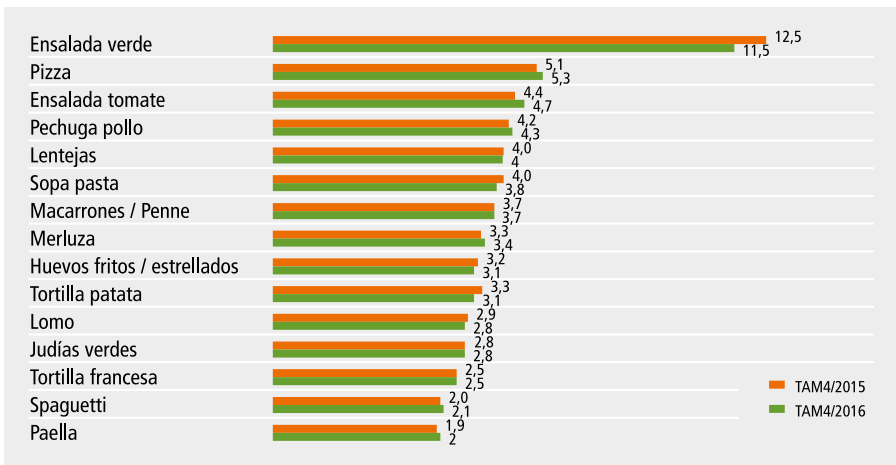


Figura 1. El consumo de alimentos en España. En los hogares españoles, la ensalada verde es el plato más consumido (presente en 11,5% de ingestas), seguido de la pizza (5,3%), ensalada de tomate (4,7%), pechuga de pollo (4,3%), lentejas (4%) y sopa de pasta (3,8%). Además, la merluza, huevos fritos, tortilla de patata y francesa, espaguetti y paella, entre otros, se consideran los platos más consumidos en nuestros hogares. En el informe se aprecia una mejora nutricional entre 2015-2016 en la alimentación de los españoles. Tomado del "Informe del consumo de la alimentación en España, 2016. Gobierno de España" (1).

La ciencia de los alimentos

Dentro de las ciencias de la salud, es evidente la influencia que ejercen las costumbres nutricionales sobre el estado general del individuo. En la actualidad son populares los conceptos de comida rápida, los regímenes dietéticos y el mantenimiento de la imagen corporal que pueden alcanzar límites relacionados con conductas muy peligrosas en el contexto de la alimentación y del ejercicio físico, tales como la anorexia, la bulimia, la vigorexia y la ortorexia, prácticas que arrastran a quien las padecen a comportamientos insalubres y muy graves. La ciencia de los alimentos los analiza desde una perspectiva global, es decir que los alimentos son considerados desde parámetros muy diversos, en relación con la salud, con la higiene y con la seguridad. Uno de los aspectos más interesantes de la ciencia de los alimentos es el estudio de la calidad ya que repercute en el consumo y en la comercialización. El último informe sobre la alimentación en España (1) estipula que el gasto total en alimentación ascendió en 2015 a 99.037 millones de euros y que el gasto en alimentación en los hogares españoles fue de 67.043 millones de euros, habiendo aumentado el precio de los alimentos en un 2,2% respecto al año anterior.

Requerimientos nutricionales

Se definen como la cantidad de energía y nutrientes esenciales que se necesitan para poder mantener un estado nutricional óptimo y para el desarrollo normal de las funciones metabólicas y/o fisiológicas así como la prevención de enfermedades. En este sentido, si dichas cantidades no fuesen las adecuadas (por defecto o exceso), se produciría un riesgo de estado carencial o un efecto adverso.

Recomendaciones nutricionales

Se definen como las cantidades de energía y nutrientes esenciales que cubren los requerimientos nutricio-

nales de la mayoría de individuos sanos. También se entiende como el promedio de cantidades diarias de energía y nutrientes esenciales que ciertas poblaciones deben consumir durante un período de tiempo determinado. Deben expresarse en cantidades de energía y nutrientes (y no por grupos de alimentos, ya que los hábitos de consumo varían entre los distintos colectivos). En general, la cantidad de nutrientes recomendados excede las necesidades nutricionales de la mayoría de las personas. Las tablas 1 y 2 expresan las cantidades diarias recomendadas para vitaminas y minerales, respectivamente, según las edades y el sexo de los individuos.

| | VITAMINAS | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|----------|---------|
| | A µg | B1 mg | B2 mg | B3 mg | B5 mg | B6 mg | B8 µg | B9 µg | B12 µg | C mg | D3 µg | E mg |
| Niños | | | | | | | | | | | | |
| 0-12 meses | 450 | 0.3-0.4 | 0.4-0.6 | 4-8 | 1.8 | 0.3-0.5 | 7 | 40-100 | 0.3 | 50 | 10 | 6 |
| 1-5 años | 300 | 0.7 | 0.8-1 | 6-11 | 2 | 0.5-0.8 | 8 | 100-200 | 0.9-1.5 | 50 | 10 | 6 |
| 6-15 años | 400 | 0.8-1 | 1.2-1.5 | 11-15 | 3-4 | 0.9-1.5 | 20 | 200-400 | 1.5-2 | 55 | 5 | 8 |
| Mujeres | | | | | | | | | | | | |
| 13-19 años | 800 | 0.9-1 | 1.4-1.5 | 15-17 | 5 | 1.6-2.1 | 25 | 400 | 2 | 60 | 5 | 10 |
| 20-39 años | 800 | 0.9 | 1.5 | 15 | 5 | 1.6 | 30 | 400 | 2 | 60 | 5 | 11 |
| 40-59 años | 800 | 0.9 | 1.3 | 14 | 5 | 1.6 | 30 | 400 | 2 | 60 | 10 | 12 |
| > 60 años | 800 | 0.8 | 1.1 | 12 | 5 | 1.6 | 30 | 400 | 2 | 60 | 15 | 12 |
| Hombres | | | | | | | | | | | | |
| 13-19 años | 1000 | 1-1.2 | 1.5-1.9 | 16-18 | 5 | 1.6-2.1 | 30 | 300-400 | 2 | 60 | 5 | 10 |
| 20-39 años | 1000 | 1.2 | 1.8 | 20 | 5 | 1.8 | 30 | 400 | 2 | 60 | 5 | 11 |
| 40-59 años | 1000 | 1.1 | 1.6-1.7 | 19 | 5 | 1.8 | 30 | 400 | 2 | 60 | 10 | 12 |
| > 60 años | 1000 | 1. | 1.4 | 1 | 5 | 1.8 | 30 | 400 | 2 | 60 | 15 | 12 |
| Gestación | | | | | | | | | | | | |
| 2º-3er trimestres | 800 | 0.1 | 0.2 | 2 | 6 | 1.9 | 30 | 600 | 2.2 | 80 | 10 | 3 |
| Lactancia | | | | | | | | | | | | |
| Toda | 1300 | 0.2 | 0.3 | 3 | 7 | 2 | 35 | 500 | 2.6 | 85 | 10 | 5 |

Tabla 1. Cantidades diarias recomendadas para las vitaminas según la edad, el género y situaciones especiales. A: retinol; B1: Tiamina; B2: Riboflavina; B3: Niacina; B5: Ácido Pantoténico; B6: Piridoxina; B8: Biotina; B9: Ácido Fólico; B12: Cobalamina; C: Ácido Ascórbico; D: Colecalciferol; E: Tocoferol.

| | MINERALES | | | | | | | |
|-------------------|-----------|----------|--------|----------|----------|----------|---------|----------|
| | Ca mg | Fe mg | K g | Mg mg | P mg | Se µg | Y µg | Zn mg |
| Niños | | | | | | | | |
| 0-12 meses | 500-600 | 7 | 800 | 60-85 | 125-250 | 10-15 | 35-45 | 3-5 |
| 1-5 años | 800-1000 | 9-12 | 250 | 250-350 | 700-1200 | 30-40 | 90-125 | 15 |
| 6-15 años | | 18 | | 330 | 1200 | 45 | 115 | 15 |
| Mujeres | | | | | | | | |
| 13-19 años | 1000 | 18 | 3100 | 330 | 700 | 45 | 110 | 15 |
| 20-39 años | 800 | 18 | 3500 | 330 | 700 | 50 | 110 | 15 |
| 40-59 años | 800 | 18 | 3500 | 300 | 700 | 55 | 110 | 15 |
| > 60 años | 800 | 10 | 3500 | 300 | 700 | 55 | 110 | 15 |
| Hombres | | | | | | | | |
| 13-19 años | 1000 | 15 | 3100 | 350-400 | 1200 | 40 | 135 | 15 |
| 20-39 años | 800 | 10 | 3500 | 350 | 700 | 50 | 145 | 15 |
| 40-59 años | 800 | 10 | 3500 | 350 | 700 | 70 | 140 | 15 |
| > 60 años | 800 | 10 | 3500 | 35 | 700 | 70 | 140 | 15 |
| Gestación | | | | | | | | |
| 2º-3er trimestres | 600 | 18 | 3500 | 120 | 700 | 60 | 25 | 20 |
| Lactancia | | | | | | | | |
| Toda | 700 | 18 | 3500 | 120 | 700 | 75 | 45 | 25 |

Tabla 2. Cantidades diarias recomendadas para los minerales según la edad, el género y situaciones especiales. Ca: Calcio; Fe: Hierro; K: Potasio; Mg: Magnesio; P: Fósforo; Se: Selenio; Y: Yodo; Zn: Zinc.

Necesidades alimentarias en distintas edades

Es un hecho que las necesidades nutricionales cambian a lo largo de la vida del individuo, y así también cambian las recomendaciones diarias de los niveles de vitaminas y minerales, como se refleja en las tablas 1 y 2. La alimentación saludable debe ser natural, nutritiva y equilibrada, pero teniendo en cuenta que cada etapa evolutiva posee unas peculiaridades que debemos atender, con el fin de comer de forma adecuada. En los recién nacidos y durante los primeros 6 meses de vida se recomienda la lactancia materna, ya que es sufi-

ciente para cubrir los requerimientos nutricionales del lactante, proporcionándole anticuerpos, así como los principios inmediatos (grasas, proteínas y carbohidratos) apropiados para la salud infantil. Las necesidades calóricas del lactante son elevadas, y la leche materna aporta una cantidad suficiente de calorías de calidad. Durante los 3 primeros meses el bebé necesita 120 Kcal/kg de peso, disminuyendo hasta las 105 Kcal/kg de peso hacia los 10 meses. A partir de los seis meses y hasta el año de edad se recomienda seguir dando leche materna que se completará introduciendo alimentos adecuados, sin excesos de grasas saturadas, azúcares simples ni comidas procesadas hasta alcanzar entre 110 y 105 Kcal/ kg de peso. El niño necesita un aporte de proteínas, calcio y hierro elevado, y por esto la dieta debe ser rica en alimentos naturales. En la tabla 3 se resumen los requerimientos energéticos del niño desde el nacimiento hasta los 2 años.

| Edad niño (meses) | Requerimientos energéticos (kcal/kg de peso) |
|-------------------|--|
| 0-3 | 120 |
| 4-6 | 115 |
| 7-9 | 110 |
| 10-12 | 105 |
| 13-24 | 100 |

Tabla 3. Requerimientos energéticos durante el desarrollo.

Nutrientes para las enfermedades crónicas, infecciosas, metabólicas, degenerativas y cáncer

Los trastornos dietéticos pueden influir en la salud tanto por exceso como por defecto. En oftalmología, destacan aquellas enfermedades originadas por aporte insuficiente de determinados nutrientes, entre ellas la deficiencia o carencia de vitamina A (xeroftalmia), nutriente que se encuentra principalmente en la yema de huevo, hígado de mamíferos, aves y peces, leche y mantequilla, o alteraciones de disponibilidad de la vitamina B2 (neuropatías ópticas) nutriente que se adquiere a través del hígado de animales, huevos, leche y derivados y también de algunas frutas y verduras frescas. Individuos que viven en países poco soleados tendrán niveles insuficientes de vitamina D, con alteración en la disponibilidad de calcio y enfermedades derivadas, por lo que deberán vigilarse los niveles sanguíneos de éste y de la 25-hidroxivitamina D (niveles inferiores a 12 ng/ml son demasiado bajos

para los huesos y la salud en general, siendo normales los niveles entre 20-30 ng/ml). Escasos alimentos contienen vitamina D, por lo que algunos lácteos se enriquecen con ella de forma natural. Las mejores fuentes de vitamina D son los pescados como el atún, salmón y caballa. Otras enfermedades sistémicas con repercusión ocular son: la diabetes mellitus (retinopatía diabética, glaucoma, desprendimientos de retina), la hipertensión arterial (retinopatía hipertensiva), dislipemias (oclusiones vasculares retinianas) y la obesidad (4,5). Tanto la diabetes, como la hipertensión arterial o las dislipemias suponen un incremento del riesgo de padecer aterosclerosis, con los subsecuentes trastornos hemodinámicos y afectación de órganos diana, destacando entre ellos el globo ocular. En estos pacientes se debe extremar el control metabólico y cardiovascular para prevenir o retrasar la progresión de las retinopatías. Muchas publicaciones demuestran que la nutrición es uno de los factores modificables en materia de salud. Sin embargo, es fundamental la colaboración del paciente, con una actitud positiva para lograr una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable. Además, aquellos pacientes que padezcan enfermedades crónicas, degenerativas, inflamatorias o cáncer pueden beneficiarse de las modificaciones introducidas en sus costumbres dietéticas para favorecer su estado general (6-9).

Resumen del capítulo

El estilo de vida influye directamente sobre el estado de salud, siendo la alimentación y la nutrición dos aspectos fundamentales para el bienestar general. Por eso, la dieta, y sus componentes en particular son importantes factores de riesgo en relación a diversas enfermedades, entre ellas las oculares (10-13). La evidencia científica ha demostrado el gran efecto que posee la introducción de modificaciones en la dieta sobre la salud. La dieta ha sido relacionada con la prevención de las enfermedades, entre ellas la retino-

patía diabética, retinopatía hipertensiva, oclusiones vasculares retinianas, degeneración macular asociada a la edad o el glaucoma. Sin embargo, en la práctica oftalmológica la función que desempeña una nutrición óptima como profiláctico para disminuir el riesgo de diversas enfermedades oculares requiere mayor atención. En este libro revisamos la evidencia científica sobre la nutrición en las principales enfermedades de la retina, con el objetivo de informar al lector para que pueda realizar personalmente o aconsejar actuaciones adicionales sobre la nutrición y los alimentos en los pacientes oftalmológicos.

Referencias bibliográficas

1. Informe del consumo de la alimentación en España. Ministerio de agricultura, alimentación y medio ambiente del Gobierno de España. 2016. Pp. 1-227.
2. Beauman C, Cannon G, Elmadfa I, Glasauer P, Hoffmann I, Keller M, Krawinkel M, Lang T, Leitzmann C, Lötsch B, Margetts BM, McMichael AJ, Meyer-Abich K, Oltersdorf U, Pettoello-Mantovani M, Sabaté J, Shetty P, Sória M, Spiekermann U, Tudge C, Vorster HH, Wahlqvist M, Zerilli-Marimò M. (2005). The principles, definition and dimensions of the new nutrition science. *Public Health Nutrition*, 8, 695–698.
3. Herman DR, Taylor Baer M, Adams E, Cunningham-Sabo L, Duran N, Johnson DB, Yakes E. (2014). Life Course Perspective: Evidence for the Role of Nutrition. *Matern Child Health J* 18:450–461.
4. Baugreet S, Hamill RM, Kerry JP, McCarthy SN. Mitigating Nutrition and Health Deficiencies in Older Adults: A Role for Food Innovation?. *Food Science*. 2017, 82 (4):848-855.
5. Naude CE, Durao S, Harper A, Volmink J. Scope and quality of Cochrane reviews of nutrition interventions: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2017 Apr 7;16(1):22.

6. Pinazo-Durán MD. La alimentación y la salud (Cap. 1). En: Las bases micronutricionales de la salud ocular. Domenech-Pujades Eds. Barcelona, España. 2009.
7. Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients (Chapter 225). En: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
8. The PLoS Medicine Editors. Improving health by investing in medical education. PLoS Medicine. 2005; 2 (12). article e424.
9. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Arévalo JF, Gallego-Pinazo R, Nucci C. Eclectic Ocular Comorbidities and Systemic Diseases with Eye Involvement: A Review. *BioMed Res Int*. 2016, (2016), Article ID 6215745.
10. J. Pacheco-Cervera, P. Codoner-Franch, R. Simo-Jorda, S. Pons-Vazquez, C. Galbis-Estrada, and M. D. Pinazo-Durán. Reduced retinal nerve fibre layer thickness in children with severe obesity. *Pediatric Obesity*, 2015, 10 (6):448-453.
11. Granado F, Olmedilla B. Risk assessment of lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;47:327-328.
12. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Galbis-Estrada C, Marco-Ramírez C, López-Gálvez MI, Galarreta DJ, Diaz-Llópez M. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 637–652.
13. Chew EY. Nutrition Effects on Ocular Diseases in the Aging Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(14):ORSF42–ORSF47.

Capítulo II.

Composición de los alimentos

Jose J. García-Medina^{a,b,c,d} y
Mónica del Río Velloso^e

a. Departamento de Oftalmología. Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.

b. Departamento de Oftalmología y Optometría, Universidad de Murcia.

c. Unidad de Investigación Oftalmológica Santiago Grisóla / FISABIO, Valencia.

d. Red Temática de Investigación Cooperativa OPTARED. Nodo de Valencia.

e. Departamento de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Las sustancias nutritivas que contienen los alimentos se denominan principios inmediatos. Según aporten o no calorías se clasifican en principios inmediatos calóricos (carbohidratos, grasas y proteínas) o no calóricos (agua, vitaminas y minerales). Los nutrientes pueden ser esenciales (no pueden ser sintetizados por el organismo y deben aportarse desde el exterior), o no esenciales (pueden ser sintetizados por el organismo a partir de sustancias precursoras). Vamos a describir a continuación los principios inmediatos y sus características en la composición de los alimentos (Figura 1). Las vitaminas y minerales se tratarán en diversos capítulos a lo largo de este libro.

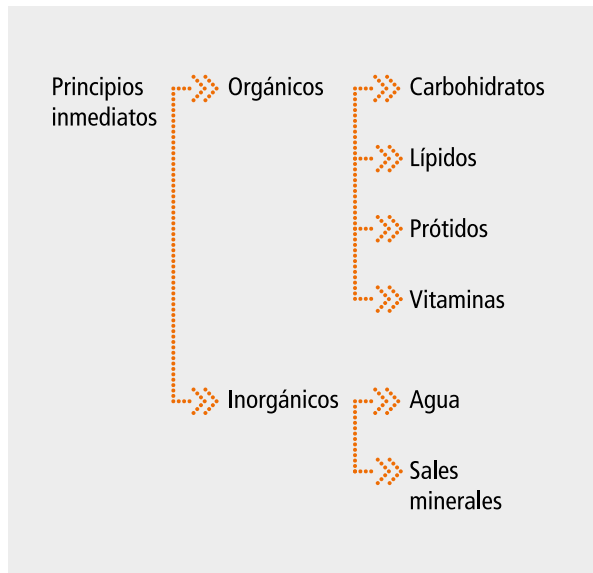


Figura 1. La composición de los alimentos.

Los hidratos de carbono. Concepto. Clasificación. Propiedades

Los hidratos de carbono (o carbohidratos) son las biomoléculas que actúan como principal fuente de energía para la mayoría de los tejidos del cuerpo como el sistema nervioso y la retina. Los carbohidratos de la dieta son de procedencia principalmente vegetal o de sus derivados como el pan, las harinas, patatas, fruta y legumbres. También encontramos carbohidratos de origen animal como el azúcar de la leche o lactosa y sus derivados (galactosa). Los carbohidratos de la dieta, que pueden ser simples (muy rápidamente asimilables) o compuestos (menos rápidamente asimilables), son digeridos y convertidos a glucosa que puede bien ser inmediatamente usada por las células como fuente de energía o bien ser almacenada en forma de glucógeno. Sin embargo existen carbohidratos que son indigeribles (como en el caso de la fibra) que no tienen otro remedio que transitar por el tubo digestivo y ser eliminados con las heces. A pesar de ello la fibra tiene gran importancia pues previene el desarrollo de enfermedades gastrointestinales e intervienen en el control de la diabetes. Se recomienda para una persona adulta sin patologías que los hidratos de carbono supongan entre 50-60% de la dieta.

Los lípidos. Concepto. Clasificación. Propiedades

Los lípidos, también conocidos como grasas, tienen muchas funciones en el organismo. Las grasas son digeridas en el tracto digestivo rindiendo ácidos grasos individuales y colesterol. Tales moléculas tienen una función triple: estructural (formación del citoesqueleto, especialmente la membrana celular, recubrimiento y acolchamiento de ciertos órganos como el globo ocular), reguladora (son precursores de hormonas, transportadoras de vitaminas liposolubles) y energética (aislan del frío y sirven como almacenamiento de ener-

gía a largo plazo). Los ácidos grasos se pueden clasificar en: 1) saturados, cuyo origen es predominante animal (carnes, leche entera, quesos, yema de huevo) y cuyo consumo en exceso se han visto asociado a un aumento del riesgo cardiovascular. 2) mono y poliinsaturados, de procedencia tanto vegetal (aceites vegetales, frutos secos) como animal (pescado azul). Dentro de estos últimos se pueden diferenciar los ácidos grasos omega-3 (que son antiinflamatorios y reducen el riesgo de trastornos cardiovasculares) y omega-6 (con propiedades pro-inflamatorias). El colesterol se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular aunque posee propiedades importantes como parte esencial de las membranas celulares y la bilis. Su cantidad depende del ingerido (abundante en alimentos de origen animal como las vísceras o el huevo) o del producido en el hígado. Se recomienda para una persona adulta sin patologías que los lípidos supongan entre 25-30% de la dieta, principalmente mono y poliinsaturados.

Las proteínas. Concepto. Clasificación. Propiedades

Las proteínas, traducción de la información genética, son biomoléculas grandes que realizan diversas y variadas funciones como mantener la estructura celular (sobre todo en las células musculares) y participar en la función y regulación de los tejidos. Las enzimas son proteínas especializadas que aceleran las reacciones química en las células. Los anticuerpos también son proteínas que intervienen de forma decisiva en el sistema inmune. E incluso las proteínas, en ausencia de hidratos de carbono o lípidos, pueden ser utilizadas como fuente de energía. Las proteínas están formadas por unidades más pequeñas llamadas aminoácidos. Hay aminoácidos que pueden ser sintetizados por el hígado (no esenciales) y otros que sólo se pueden obtener de la dieta (esenciales). Se recomienda para una persona adulta sin patologías que las proteínas supongan entre 15-20% de la dieta. Pueden ser de

origen animal (carne, pescado huevo, leche) o vegetal (cereales y legumbres).

El agua. Su importancia para la vida

El agua es la molécula más abundante en las células representando más del 70% de su masa. Por lo tanto las interacciones entre el agua y los demás constituyentes son muy importantes. Hay moléculas (polares o hidrofílicas) que son solubles en agua. Sin embargo, otras sustancias (no polares o hidrofóbicas) son pobremente solubles en el medio acuoso, con lo que tienden a disminuir su contacto con el agua. Estas propiedades son muy importantes para la formación de estructuras biológicas como las membranas y por tanto para la compartimentalización de espacios biológicos (intracelulares, parenquimatosos y vasculares). Se debe tener en cuenta que el equilibrio del medio acuoso y su composición en minerales y biomoléculas es clave para la adecuada estructura y función tanto celular como tisular. El exceso de agua en un tejido como la retina altera de forma significativa su función condicionando situaciones patológicas como el edema intra-retiniano o el desprendimiento del neuroepitelio. El organismo se hidrata a partir del agua propiamente dicha pero también se obtiene de bebidas de otra índole con diferentes y variadas composiciones y efectos nutricionales como la leche, zumos de frutas, infusiones, café, refrescos o bebidas alcohólicas.

Resumen del capítulo

Los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y el agua, aunque no son las únicas moléculas que componen los seres vivos, son actores principales en el desarrollo y mantenimiento de su estructura y su función. Dichos nutrientes se obtienen mayoritariamente de la dieta, de alimentos de origen animal o vegetal, con lo que un aporte adecuado en cantidad y proporción de los mismos es clave en el equilibrio salud / enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Principios de Bioquímica, 6ª edición, Ediciones Omega, 2014.
2. Stryer L. Bioquímica. 7ª edición. Editorial Reverté. 2013.
3. Baynes JW, Dominiczak MH. Bioquímica Médica. 4ª Edición. Elsevier. 2014.
4. Pinazo-Durán MD. Las bases micronutricionales de la salud ocular. Domènec Pujades Eds. 2008.
5. Gil A, Sanchez de Molina F. Tratado de Nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Editorial Panamericana, 2010.
6. Requejo AM, Ortega RM. Nutriguía. Manual de nutrición clínica en atención primaria. Editorial Complutense. 2015.

Capítulo III.

Valor energético de los alimentos

Elena Bendala-Tufanisco ^{a,b,c}
 y **Santiago Grisolia** ^{b,d,e,f,g}

a. Depto. Ciencias Biomédicas.
 Facultad de Ciencias de la
 Salud. Universidad Cardenal
 Herrera CEU.

b. Fundación Valenciana de
 Estudios Avanzados.

c. Secretaria de la Sociedad
 de Investigación en Retina
 y Ciencias de la Visión (SIREV
 -antigua SIRCOVA-).

d. Presidente del Consejo
 Valenciano de Cultura.

e. Marqués de Grisolia.
 Premio Príncipe de Asturias
 de Investigación Científica y
 Técnica 1990.

f. Fundador de los Premios
 Rey Jaime I.

g. Catedrático Emérito de
 Bioquímica, Universidad de
 Kansas. Kansas City, USA.

Conceptos generales sobre necesidades energéticas

La energía para suplir nuestras necesidades proviene de la síntesis de ATP, empleada por las células para: 1) fabricar proteínas, lípidos, glúcidos y urea; 2) posibilitar la contracción-relajación muscular y las secreciones glandulares; y 3) favorecer el transporte activo de corrientes iónicas y otros productos a través de las membranas (1). Estas necesidades dependen de los individuos y las situaciones en que se encuentran. Metabolismo basal es la cantidad mínima de energía necesaria para mantenernos vivos cuando nos encontramos en reposo. En el mundo animal, la restricción de nutrientes conduce a la reducción del metabolismo basal, en algunas especies hasta llegar a la hibernación para compensar la reducción de alimentos disponibles (2). En un varón joven y sano de 1'70 m de altura y 70 kg de peso, se considera que el valor mínimo sería unos 21 gr/hora de glúcidos o 9'5 gr/hora de lípidos. Pero a medida que se incrementa el nivel de ejercicio, o bajan las temperaturas, los requerimientos aumentan. Durante el crecimiento, las necesidades calóricas aumentan en 12 Kcal/gr de grasa generado y 8,7 Kcal/gr de proteína (o músculo) formado. Las necesidades energéticas humanas son muy variables, lo que dificulta la recomendación de medidas nutritivas generalizadas. Existen fórmulas para dicho cálculo (3) en las que el género es importante (Tabla 1).

| | |
|----------------|---|
| HOMBRES | $P = (10 \times \text{peso en Kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm.}) - (5 \times \text{edad en años}) + 5$ |
| MUJERES | $P = (10 \times \text{peso en Kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm.}) - (5 \times \text{edad en años}) - 161$ |

Tabla 1. Ecuaciones de Mifflin y St Jeor para hombres y mujeres.

Las calorías recomendadas en relación al peso y estatura

Los valores que a continuación se presentan, corresponden a los considerados normales en los países occidentales para personas sometidas al nivel de estrés ambiental medio o con las condiciones que en la tabla se especifican. Para ello es necesario determinar el índice de masa corporal que es: peso en Kg/talla en m². Hay evidencias de que los animales con menor metabolismo basal a nivel celular, como las tortugas, son más longevos. También parece que el ayuno ocasional retrasa el metabolismo basal y el envejecimiento, **pero siempre que el índice de masa corporal se mantenga por encima de 19**. La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria recomienda que un 50-55% del total de calorías procedan de glúcidos, un 30-35% de lípidos y el 10% de proteínas, siempre que el total sea suficiente para cubrir las necesidades dietéticas diarias, lo que depende del grado de actividad. En la tabla se considera una actividad moderada. Si no, el consumo de proteínas debe alcanzar 0,8 gr/kg/día para garantizar el balance nitrogenado. La tabla 2 recoge los valores medios estimados de ingesta de calorías razonable cuando se realiza una actividad moderada. Cabe recordar el alarmante consumo de alcohol, especialmente entre los adolescentes, donde además de los problemas ocasionados por el consumo agudo de cantidades tóxicas, el abuso de estas calorías vacías, con 7Kcal/gr de alcohol, contribuyen al aumento de la grasa corporal.

Necesidades energéticas en situaciones especiales

Como ya se comentó en el capítulo I de este libro, las necesidades energéticas varían en situaciones especiales del individuo. De hecho, el gasto metabólico se incrementa durante los procesos patológicos entre un 110% en el caso de haber sufrido una operación

y un 170% en procesos sépticos graves. También el embarazo durante el segundo y tercer trimestre, requiere un aporte adicional de unas 300 calorías diarias y, durante la lactancia, la madre debe aumentar su ingesta calórica hasta 400-500 calorías al día, además de suplementarse con ácido fólico desde el comienzo del embarazo y con calcio mientras dé de mamar. En cuanto a las actividades físicas intensas suelen necesitar una revisión de los valores de los múltiplos de tasas del metabolismo basal. Puesto que suelen ser actividades regladas, muchos profesionales de la nutrición y la endocrinología pueden ser consultados para cada caso específico. En el caso de los ancianos, la pérdida de apetito y sensación de sed que aparece con la edad, debe ser controlada, ofreciendo frecuentemente bebidas y alimentos poco ricos en grasas saturadas y de aspecto apetecible. También es imprescindible asegurarse de la integridad de sus capacidades de masticación y deglución o bien ofrecerles los alimentos triturados, en puré, o como batidos, para facilitarles la ingesta.

Tablas de composición de los alimentos

En la actualidad, existen en Internet múltiples bases de datos que incluyen extensas tablas de composición de alimentos, como "The concise New Zealand Food Composition tables", que basta inscribirse en su página web para descargarse el archivo, o el libro de la Dra. Moreiras, que ya va por su decimosexta edición. En ellos se incluyen las calorías, electrolitos y vitaminas de los alimentos, y la cantidad de lípidos, proteínas y glúcidos. A este respecto, habría que reseñar que, al igual que los animales de granja tienen más porcentaje de grasas que los salvajes, los peces de piscifactoría poseen un mayor contenido en lípidos que sus homólogos en el océano. Por ello, sería recomendable revisar las tablas indicando el tipo de nutrición y vida de los animales.

| Sujetos | Edad | Múltiplo Tasa | Kcal/kg | Kcal diarias |
|-----------------|---------------------------------|---------------|---------|--------------|
| Adultos varones | Entre 15-25 años | 1,67 | 45 | 3000 |
| | Entre 25-55 años | 1,60 | 38 | 2800-2900 |
| | Más de 55 años | 1,50 | 30 | 2300 |
| Adultos mujeres | Tras la menarquia hasta 18 años | 1,60 | 40 | 2200 |
| | Entre 18-45 años Edad fértil | 1,55 | 36 | 2000 |
| | Climaterio y menopausia | 1,50 | 30 | 1800 |
| | Más de 55 años | 1,50 | 34 | 1900-2000 |
| Lactantes | Primeros seis meses | | 105 | 630 |
| | Seis meses - 1 año | | 98 | 900-1000 |
| Niños | 1-3 años | | 100 | 900-1400 |
| | 4-6 años | | 90 | 1400-1800 |
| | 7-11 años | | 70 | 1700-2000 |
| | 11-15 años o hasta menarquia | 1,67-1,70 | 47-55 | 2000-2500 |

Tabla 2. Consumo de calorías en función del peso y edad.

Resumen del capítulo

El mantenimiento del índice de masa corporal dentro de los límites saludables (en adultos entre 19 y 24,5), debe ser el objetivo fundamental, por encima de la medición del consumo calórico en la dieta. También es necesario que la dieta sea equilibrada, respetando el 50% de calorías procedentes de hidratos de carbono y evitando las pérdidas de peso bruscas con dietas que causan deshidratación y cetosis. Toda dieta de pérdida de peso debe incluir ejercicio saludable y adecuado a las condiciones personales. En cualquier caso, y a pesar de que en los últimos años se han realizado los primeros estudios rigurosos sobre nutrición, sería recomendable cuestionar muchos mitos y tradiciones y establecer las dietas en base a criterios científicos establecidos por la experimentación.

Referencias bibliográficas

1. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology 13th Edition. Editorial Elsevier. 2015.
2. Mokrasch LC, Grady HG, and Grisolia S. Thermogenic and adaptive mechanisms in hibernation and arousal from hibernation. Am. J. Physiol. 1960; 199:945-9.
3. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 51(2): 241-7.
4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos (16 edición) ISBN: 9788436829037 Madrid. Ediciones Pirámide. 2013.

Capítulo IV.

Las vitaminas, carotenoides y minerales

Begoña Olmedilla Alonso

*Instituto de Ciencia y
Tecnología de Alimentos
y Nutrición (ICTAN-CSIC),
Madrid.*

Las vitaminas y su importancia para la salud

Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales para la vida y responsables de diversas actividades biológicas en el organismo, el cual no las sintetiza (o lo hace en cantidades insuficientes, ej. vitaminas K, D y niacina), y por tanto, las obtiene con los alimentos. Se clasifican en trece grupos, cada uno de los cuales incluye una serie de sustancias químicamente afines que poseen cualitativamente, pero no cuantitativamente, efectos similares. Estos grupos corresponden a vitaminas liposolubles: A, E, D, K, y a vitaminas hidrosolubles: C, B₁ o tiamina, B₂ o riboflavina, niacina, B₆ o piridoxal, B₉ o ácido fólico (forma sintética) o folato (forma natural), B₁₂ o cobalamina, biotina, ácido pantoténico.

Entre las funciones se encuentran las de la vitamina A en la visión, el crecimiento y la diferenciación tisular; las de la vitamina E como antioxidante en membranas y protector frente a la oxidación de otros compuestos esenciales para el metabolismo celular (ej. ácidos grasos poliinsaturados, retinol); la vitamina K en el metabolismo del calcio (en coagulación y osteogénesis); la vitamina D en el metabolismo fosfocálcico. Las vitaminas hidrosolubles son precursoras de coenzimas e intervienen en múltiples reacciones enzimáticas de degradación o de síntesis (ej. B₁ en el metabolismo glucídico; la B₆ en el de aminoácidos y proteínas). El fólico interviene en la síntesis, reparación y funcionamiento del ADN y el ARN, en la síntesis de proteínas y en la eritropoyesis. La vitamina C actúa en procesos

de oxido-reducción celular (1). Las diversas actividades biológicas en las que están implicadas las vitaminas, se pueden relacionar con dos niveles de concentraciones, las alcanzables por medio de una dieta variada (lo que permite prevenir la enfermedad carencial) y otras, las que derivan de aportes superiores a los alcanzables con la dieta (con el objetivo de reducir el riesgo de diversas enfermedades crónicas o mejorar la calidad de vida) (1).

Entre los micronutrientes presentes en el tejido ocular, destacan las vitaminas E y C, las cuales muestran complejos e interrelacionados papeles en los mecanismos de defensa frente a radicales libres, en los que también participan carotenoides (luteína y zeaxantina) y algunos minerales (Zn, Se, Mn, Cu) presentes en enzimas antioxidantes (ej. catalasa, peroxidasa).

Los carotenoides

Los carotenoides son pigmentos liposolubles que están en el organismo humano y son aportados por la dieta. Los mayoritarios son: β -caroteno, α -caroteno, β -criptoxantina, luteína, zeaxantina y licopeno. Además de la actividad provitamínica A, que tienen algunos (β -caroteno, α -caroteno y β -criptoxantina), muestran actividades en relación con la salud humana, como es la antioxidante, la potenciación del sistema inmune o la protección frente a la radiación solar. Un buen estatus de carotenoides está asociado con reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular, de degeneración macular asociada a la edad y de cataratas, entre otras (2).

Por su interés en relación con la retina, se pueden destacar aquellos presentes en tejido ocular y que han sido utilizados en estudios clínicos (β -caroteno, luteína, zeaxantina). La retina es muy susceptible al estrés oxidativo debido al elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados y a su elevada exposición a la luz, pero el daño oxidativo que esto ocasiona puede ser contrarrestado por diversos mecanismos de defen-

sa existentes en el ojo, como las enzimas antioxidantes (ej. catalasa, peroxidasa) y los minerales implicados en su actividad (zinc, selenio, manganeso y cobre), vitaminas (E, C, carotenoides provitamínicos), luteína y zeaxantina (3). La luteína y la zeaxantina pueden actuar por medio de dos tipos de mecanismos de acción, no excluyentes: filtros de luz azul y antioxidante (4).

Los minerales

Diversos minerales son esenciales para el funcionamiento del organismo. Según la cantidad que es necesario ingerir para cubrir las necesidades corporales se agrupan en: a) macronutrientes minerales (> 100 mg/día): calcio, fósforo, azufre, potasio, sodio, cloro, magnesio; b) micronutrientes minerales (elementos traza u oligoelementos) (< 100 mg/día): hierro, zinc, cobre, cobalto, iodo, fluor, manganeso, molibdeno, selenio, y quizás cromo y vanadio. Aunque, la cantidad en la que un elemento mineral está presente en el organismo no es índice de su importancia funcional. En general, el mantenimiento de un nivel adecuado de minerales en el organismo requiere tanto su presencia en la dieta en cantidades y forma químicas adecuadas, como un adecuado equilibrio entre minerales (ej. hierro y calcio, hierro en forma hemo o no hemo), ya que el exceso de un elemento puede disminuir la biodisponibilidad de otro. Muchas de las interacciones negativas ocurren a nivel intestinal, pero otras se producen a nivel tisular, impidiendo su utilización (ej. hierro y cobre) (1,5).

Las funciones que desempeñan no pueden ser consideradas específicas e independientes, debido al metabolismo interdependiente de muchos de ellos. En general actúan como: 1) componentes de sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo (ej. Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, F) y en la síntesis de hemoglobina y hematíes (Fe, Cu, Co); 2) componentes de líquidos extra e intracelulares (Na, K, Ca, P, Cl); 3) componentes formadores de estructuras orgánicas (hemoglobina: Fe; tiroxina: I; vitamina B₁₂: Co) e in-

orgánicas (hidroxiapatita: Ca, P, Mg), 4) reguladores de procesos (excitabilidad neuromuscular, equilibrio hidro-electrolítico, ej. Ca, Mg) (1,5).

La identificación clínica de una deficiencia de estos elementos traza minerales no puede ser totalmente demostrada, a excepción de las deficiencias de hierro, yodo y la deficiencia severa de zinc. En relación con enfermedades retinianas se han utilizado fundamentalmente el zinc, el cobre y el selenio en estudios clínicos.

Fuentes de vitaminas, carotenoides y minerales y requerimientos diarios

Las **vitaminas** suelen estar en los alimentos en formas químicas muy similares a las que se utilizan en el metabolismo humano, con algunas excepciones. Así, la vitamina D es fundamentalmente obtenida por la exposición solar de la piel (a partir del precursor 7-dehidro-colesterol), está presente en pequeña cantidad en alimentos de forma natural (ej. pescados, huevos) y se enriquece con ella muchos alimentos. La niacina puede ser sintetizada a partir del aminoácido triptófano (en presencia de B₆); algunas de las vitaminas B y diversas sustancias con actividad vitamínica K pueden ser formadas por la flora intestinal. La vitamina A es obtenida a partir de retinol (en alimentos de origen animal) y de carotenoides con actividad provitamínica (fundamentalmente en alimentos vegetales). La tiamina se encuentra en gran variedad de alimentos vegetales y animales. La vitamina E se encuentra en mayor cantidad en el reino vegetal que en el animal. La vitamina B₁₂ es aportada por alimentos de origen animal mientras que la vitamina C se obtiene a partir de alimentos vegetales (6).

Los **carotenoides** son aportados mayoritariamente por frutas y hortalizas y se añaden a los alimentos como colorantes. Los más ampliamente distribuidos son el β-caroteno (ej. zanahorias, espinacas, plátano, mandarinas) y la luteína (aportados en mayor proporción por vegetales verdes que por frutas) (7,8).

Los **minerales** están ampliamente distribuidos en los alimentos, así por ejemplo, el zinc abunda en carne, pescado, legumbres, quesos, y el cobre en legumbres, carne y frutos secos (5).

El control que el organismo humano muestra en la absorción o eliminación de las cantidades ingeridas de diversas vitaminas y minerales influye en la frecuencia en que deben consumirse para cubrir las necesidades así como los posibles efectos adversos derivados de un elevado aporte. Aunque es difícil determinar cuáles son los **requerimientos diarios** para mantener la salud, se establecen **recomendaciones dietéticas** (ej. 2,9), las cuales son mayores que los requerimientos fisiológicos (la cantidad y forma química de un nutriente que es necesaria para mantener la salud y desarrollo sin alterar el metabolismo de otro nutriente) para las vitaminas liposolubles y los minerales catiónicos (ej. calcio) debido a su baja biodisponibilidad (fracción del micronutriente que es absorbida y utilizada en el organismo) (10).

En la tabla 1 se muestran los compuestos que han sido utilizados en distintos tipos de estudios para disminuir el riesgo de enfermedades retinianas o un mejor pronóstico: los carotenoides (β -caroteno, luteína y zeaxantina), las vitaminas A (como retinol preformado), E, C y algunas del grupo B, y los minerales zinc, cobre y selenio (11), utilizándolos en cantidades, en general, superiores a las alcanzables por medios dietéticos. Para los carotenoides solamente existen recomendaciones relativas a su contribución a la ingesta de vitamina A (5).

Efectos no deseados. Interacciones con alimentos o con fármacos

Para varios de los componentes aquí descritos están establecidos niveles máximos de ingesta tolerables (UL) (Tabla 1) (12). No se evidencian riesgos de ingesta, dentro de los rangos actualmente consumidos, para las vitaminas B₁, B₂, B₁₂, biotina, pantoténico y K (como

filoquinona). Representa un bajo riesgo determinados consumos de B₆, C, E, fólico y niacina, que podrían exceder las UL. Hay un potencial riesgo por ingesta excesiva de vitaminas D y A, así como de suplementos de β -caroteno (provitamina A), en fumadores (1,13).

Para las vitaminas A (como retinol preformado, pero no como carotenoide) y D hay síntomas específicos de hipervitaminosis y de deficiencia; para otras como las del grupo B y la C, hay síntomas clínicos específicos de deficiencia, pero no de toxicidad. El consumo elevado de carotenoides a partir de fuentes dietéticas no es tóxico (se puede producir carotenodermia, que es reversible); pero están descritos efectos tóxicos con suplementos de β -caroteno durante largos periodos de tiempo (ej. cáncer de pulmón en fumadores)(2,5). En general, es importante cierta precaución con las dosis muy elevadas de cualquier componente de la dieta ya que podrían dar lugar a modificaciones en procesos metabólicos de otros micronutrientes (interacciones), tanto a nivel de absorción como de captación por tejidos, con el riesgo de desequilibrios o deficiencias de micronutrientes. En este contexto sería útil la utilización de marcadores para controlar el efecto de su ingesta cuando son aportados en cantidades superiores a las dietéticas, de forma prolongada (6).

Están descritas diversas interacciones en la absorción de vitaminas y minerales entre sí y en relación con el consumo de medicamentos, tanto a dosis de ingesta dietética como con suplementos. Las interacciones entre alimentos y medicamentos (14) se pueden producir por mecanismos físico-químicos (provocando disminución en la absorción del fármaco o del nutriente; ej. tetraciclinas y lácteos; vitamina C y hierro no-hemo), farmacocinéticos (ej. alimentos con elevado contenido en cloruro sódico y las sales de litio) y farmacodinámicos (ej. alimentos ricos en vitamina K y algunos anticoagulantes). Otras interacciones que pueden provocar estados deficitarios de micronutrientes debido a la disminución de ingesta de alimentos, son derivadas por ejemplo de alteraciones en el gusto/

| | Ingesta recomendada [ref.] | UL^a [ref.] | Ingesta media en España [ref.] |
|--------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Vitamina A | 900 µg/d (hombres) 700 µg/d (mujeres) [5] | 3000 mg/d [5,12] | 716 µg equivalentes de retinol /d [7] |
| Vitamina E | 15 mg/d [5] | 1000 mg/d [5] 300 mg/d [12] | 15 mg/d (hombres) 13.4 mg/d (mujeres) [11] |
| Vitamina C | 90 mg/d (hombres) 75 mg/d (mujeres) [5] | 2000 mg/d [5] | 131 mg/d (hombres) 133 mg/d (mujeres) [11] |
| Vitamina B₆ | 1.3-1.7 mg/d (hombres) 1.3-1.5 mg/d (mujeres) [5] | 25 mg/d [12] No determinada [5] | 2 mg/d (hombres) 1.7 mg/d (mujeres) [11] |
| Vitamina B₁₂ | 2.4 µg/d [5] | No determinada [5] | 8 µg/d (hombres) 6 µg/d (mujeres) [11] |
| Ácido fólico | 400 µg/d [5] | 1 mg/d [5,12] | 296 µg/d (hombres) 266 µg/d (mujeres) [11] |
| Vitamina D | 5- 10 µg/d [5] | 100 µg/d [5,12] | 4.3 µg/d (hombres) 3.7 µg/d (mujeres) [11] |
| β-caroteno | - | 20 mg/d ^b [5] | 1.5 mg/d [7] |
| Luteína | - | 15 – 20 mg/d ^b [15] | 0.7 mg/d [8] |
| Zeaxantina | - | | < 0.1 mg/d [8] |
| Zinc | 11 mg/d (hombres) [5] 8 mg/d (mujeres) | 40 mg/d [5] 25 mg/d [12] | 10.5 mg/d (hombres) 8.7 mg/d (mujeres) [11] |
| Cobre | 900 µg/d [5] | 10 mg/d [5] 5 mg/d [12] | |
| Manganeso | 2.3 mg/d (hombres) 1.8 mg/d (mujeres) [5] | 11 mg/d [5] | |
| Selenio | 55 µg/d [5] | 400 µg/d [5] 300 µg/d [12] | 53.7 µg/d (mujeres) 63.5 µg/d (hombres) [11] |

Tabla 1. Ingestas diarias recomendadas, ingesta máxima tolerable e ingestas medias en población española de vitaminas, minerales y carotenoides de interés en el estudio de las enfermedades retinianas.

^aUL: ingesta máxima tolerable, no asociada a efectos adversos (upper limit intake).

^bCantidad asociada a efectos adversos.

olfato que algunos medicamentos provocan. Algunos medicamentos inducen hipovitaminosis debido a sus efectos antagónicos (ej. fenobarbital y folatos, levodopa y tiamina, anticoagulantes orales y vitamina K, isoniazida y nicotínico) y otros, al inducir malabsorción (ej. diuréticos y estatus de calcio, potasio, zinc; los que alteran la absorción de grasas y estatus de vitaminas liposolubles y carotenoides). El efecto negativo de todas estas interacciones se atenúa cuando el patrón dietético de ingesta es variado y cuando la ingesta de medicamentos no es a largo plazo.

Resumen del capítulo

Las vitaminas y algunos minerales son esenciales para el correcto metabolismo y desarrollo humanos. Son necesarios en pequeñas cantidades y muestran un papel interdependiente en el metabolismo y funciones. Entre los micronutrientes presentes en el tejido ocular, destacan las vitaminas A, E y C, que muestran complejos e interrelacionados papeles en los mecanismos de defensa frente a radicales libres, en los que también participan los carotenoides (luteína y zeaxantina) y algunos minerales (Zn, Se, Mn, Cu) presentes en enzimas antioxidantes (ej. catalasa, peroxidasa).

Los requerimientos diarios de estos compuestos son diferentes según sea el objetivo de salud: mantener la salud o disminuir el riesgo de enfermedades crónicas y mejorar funciones fisiológicas/ psicológicas. En la tabla 1 se muestran las ingestas diarias recomendadas, ingesta máxima tolerable e ingestas medias en población española de vitaminas, minerales y carotenoides de interés en el estudio de las enfermedades retinianas.

La ingesta en exceso de vitaminas, minerales y carotenoides puede dar lugar a interacciones (sinérgicas o antagónicas) entre sí y con otros componentes de la dieta o con medicamentos, que si se mantienen a lo largo del tiempo podrían, en algunos casos, provocar estados de deficiencia o de toxicidad.

Referencias bibliográficas

1. FAO, WHO. (2004). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva, WHO. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>
2. Maiani, G.; Caston, M.J.; Catasta, G.; Toti, E.; Cambrodon, I.G.; Bysted, A.; Granado-Lorencio, F.; Olmedilla-Alonso, B.; Knuthsen, P.; Valoti, M.; et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53: S194–S218.
3. Lien EL, Hammond BR. Nutritional influences on visual development and function. *Prog. Ret. Eye Res.* 2011; 30: 188-203.
4. Stringham JM, Bovier ER, Wong JC, Hammond BR. The influence of dietary lutein and zeaxanthin on visual performance. *J Food Sci* 2010; 75: R24-R29.
5. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997); Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); and Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001). www.nap.edu (ultimo acceso: mayo 2016).
http://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/DRI_Vitamins.pdf
https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/recommended_intakes_individuals.pdf
<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20>

[Files/Nutrition/DRIs/ULs%20for%20Vitamins%20and%20Elements.pdf](#)

6. Olmedilla Alonso, B.; Granado-Lorencio, F. Vitaminas. En: Libro Blanco de la Nutrición en España. Edita: Fundación Española de la Nutrición (FEN) y colaboración de la AESAN. 2013; 145-155.
<http://www.fen.org.es/imgPublicaciones/31032013124951.pdf>
7. Beltrán-de-Miguel B; Estévez-Santiago R; Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2015; 66(6):706-712.
8. Estévez-Santiago R, Beltrán-de-Miguel B, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary lutein, zeaxanthin and lycopene intakes and sources in the Spanish Survey of Dietary Intake (2009-2010). *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2016; 67(3):305-313.
9. Federación Española de Sociedades de Nutrición, alimentación y dietética (FESNAD). Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española. EUNSA, 2010; 282-283.
10. Agget PJ, Bresson J, Haschke F, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Micheli J, Ormiston A, Rey J, Salazar de Sousa J, Weaver L. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not "recommended intakes". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 25: 236-241.
11. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Evaluación nutricional de la dieta española. II. Micronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). http://www.laboratoriolcn.com/f/docs/Valoracion_nutricional_ENIDE_micronutrientes.pdf
12. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Niveles máximos de

ingesta admisible (tolerable upper intake level) para vitaminas y minerales evaluados por EFSA. 2015.

http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/UL_Vitaminas_Minerales_2.pdf (último acceso: mayo 2016).

13. The European Responsible Nutrition Alliance (ERNA). Facts about vitamins, minerals and other food components with health effects. 2011.
14. San Miguel Samano MT, Sánchez Méndez JL. Interacciones alimento /medicamento. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011; 35: 3-12.
15. Granado F, Olmedilla B. Risk assessment of lutein and lycopene. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2007; 47:327-328.

Capítulo V.

Los ácidos grasos esenciales

Ana I. Ramírez-Sebastián^{a,b}, Rosa de Hoz^{a,b}, Blanca Rojas^{a,b}, Vicente Zanón-Moreno^{b,c,d}, Silvia M. Sanz-González^{b,c}, Jaime Borrás^e y Lisardo Boscá-Gomar^f

a. Instituto Investigaciones Oftalmológicas "Ramón Castroviejo". Universidad Complutense de Madrid.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa, OFTARED. Nodos de Madrid y Valencia.

c. Unidad Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" IFISABIO, Valencia.

d. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia.

e. Director General de BrudyLab. Barcelona.

f. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. Centro Mixto CISC-UAM. Madrid; y CIBERcv.

Definición

Los ácidos grasos (AG) esenciales no se pueden sintetizar en el organismo por lo que deben ser adquiridos con la dieta. Un AG está formado por una cadena hidrocarbonada unida a un grupo terminal carboxílico. Cuando ésta no tiene dobles enlaces se denominan AG saturados y cuando los tienen son los AG insaturados, si los dobles enlaces son múltiples se denominan AG poliinsaturados (PUFAs = Poly-Unsaturated Fatty Acids). La configuración de los dobles enlaces puede ser *cis* o *trans* siendo en la mayoría de los AG esenciales *cis*. Los dobles enlaces permiten que la molécula de los AG adopte una forma más curvada en el espacio, permitiendo su interacción con las proteínas enzimáticas de la membrana, lo que aumenta su fluidez y plasticidad mejorando su función. Los AG esenciales dependiendo de la posición del primer doble enlace con respecto al último carbono de la cadena hidrocarbonada (posición ω) pueden ser ω -3 (doble enlace C3 y C4) y ω -6 (doble enlace C6 y C7) (1).

Las familias de ácidos grasos

Los AG poliinsaturados de larga cadena (LC-PUFAs) presentan 18-20 carbonos o más, éstos pueden ser clasificados en dos familias principales ω -3 y ω -6. Los precursores de estas familias son el ácido α -linolénico (ALA) para la familia ω -3 y el ácido linoleico (LA) para la ω -6. Ambos precursores son metabolizados por las mismas enzimas para formar compuestos de cadena más larga y más insaturados. Dentro de los derivados del ALA (familia ω -3) se incluyen: el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico

(EPA) y el ácido docosapentaenoico (DPA). Dentro de los derivados del LA (familia ω -6) se encuentra el ácido araquidónico (AA). Los AG ALA y LA no pueden ser sintetizados por los mamíferos ni por la mayoría de los animales, incluidos los peces, y por lo tanto éstos tienen que ser ingeridos en suficientes cantidades en la dieta (2). La proporción entre AG ω -6 y ω -3 en la dieta típica occidental es casi de 10:1, debido a un uso más frecuente de ácidos grasos de carne, ricos en ω -6, y al escaso consumo de pescado (2). Una gran diversidad de estudios científicos sugieren que el aumento de ácidos grasos ω -3 en la dieta tienen varios beneficios para la salud. En la tabla 1 se muestra una de las clasificaciones más utilizadas sobre los AG.

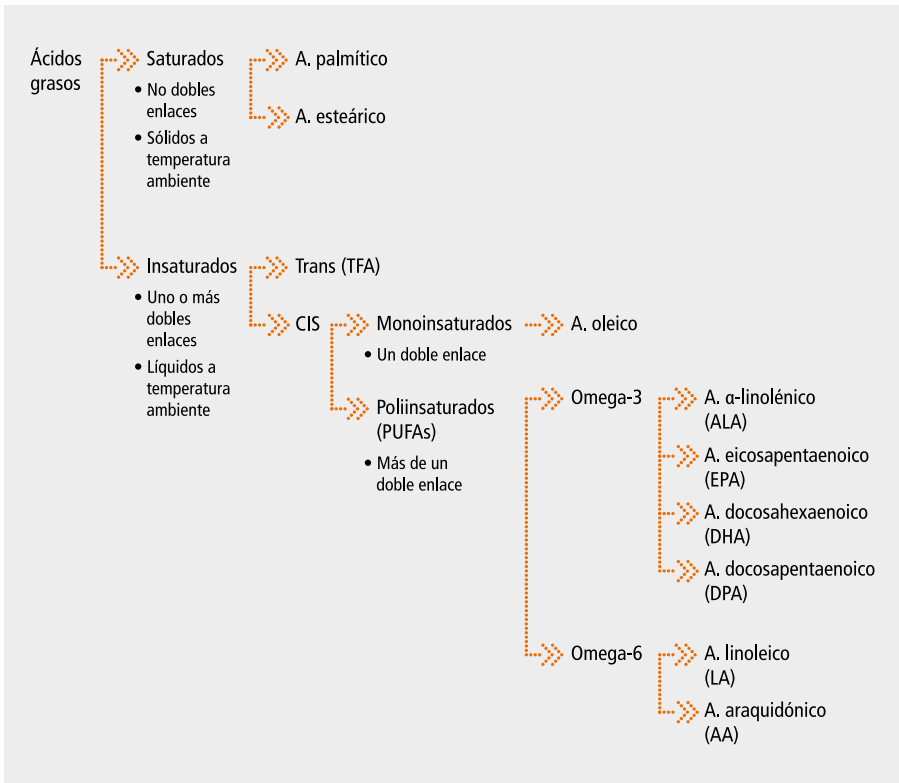


Tabla 1. Clasificación de los ácidos grasos.

Importancia para la salud

Estudios recientes han demostrado que los AG esenciales son fundamentales para una función visual normal (3). Estos AG adquiridos por la dieta son transformados en LC-PUFAs en el retículo endoplásmico rugoso de las células hepáticas mayoritariamente y en una mínima proporción en el epitelio pigmentario de la retina (4). Los LC-PUFAs forman parte de los fosfolípidos de las membranas plasmáticas (5) y realizan varias funciones: sirven como ligandos para los factores de transcripción de genes implicados en el crecimiento y diferenciación celular, participan en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas e intervienen en las cascadas de señalización inter e intra-celulares que influyen en las funciones vascular, neural e inmune (3). En la retina los LC-PUFAs más abundantes son el AA y el DHA. El DHA está presente en una gran proporción en los fotorreceptores de la retina, mejorando la cinética de la fototransducción mediante la creación de asociaciones intermoleculares específicas con la rodopsina (6). En las dietas ricas en colesterol los niveles de DHA son bajos existiendo un desequilibrio entre ambos, lo que alteraría la permeabilidad de las membranas celulares favoreciendo el desarrollo de enfermedades oculares. Recientemente se ha determinado la relación de una baja ingesta de AG en la dieta con la degeneración macular asociada a la edad (7).

Fuentes de ω -3 y de ω -6

Los AG esenciales están presentes sobre todo en el pescado azul, semillas y frutos secos, siendo las principales fuentes de PUFAs ω -3 y ω -6 las semillas de girasol y lino, las nueces, aceite de oliva, y en el bacalao. La tabla 2 muestra una revisión de las fuentes de AG esenciales.

| ω -6 | ω -3 |
|--|---|
| Aceites de semillas (borraja, girasol, sésamo, cacahuete, maíz, soja) | Semillas de lino y aceite de lino |
| Alimentos elaborados con los aceites de semillas (patatas fritas, chips, snacks, pastas) | Pescado azul (arenque, caballa, salmón, sardinas, trucha). Aceites de pescado |
| Frutas y verduras (aguacate, ajo, col, zanahoria, soja) | Legumbres, huevos |
| Frutos secos (cacahuetes) | Frutos secos (almendras, nueces) |

Tabla 2. Fuentes alimentarias de ácidos grasos esenciales ω -6 y ω -3.

Interacciones de los AG esenciales con fármacos y alimentos

Se ha demostrado que la ingesta de AG esenciales, por su acción farmacológica complementa la actividad hipolipemiente de las estatinas, de forma que el consumo de alimentos ricos en AG ω -3 y la ingesta de estatinas puede ser aditiva sobre los efectos pleiotrópicos de estos fármacos (8). También poseen efectos antiarrítmicos, independiente de su actividad hipolipemiente y parece relacionado con la capacidad de los AG ω 3 de estabilización del sistema de conducción de los miocitos, debido a su acción sobre los canales iónicos de la membrana. Por ello, el potencial de los ácidos grasos como supresores de arritmias ventriculares y supraventriculares debe tenerse en cuenta en pacientes que estén bajo tratamiento e ingieran estos nutrientes (9). Por otra parte, los AG ω -3 reducen la síntesis de los eicosanoides (activos como mediadores de inflamación) reduciendo así la respuesta inflamatoria, y disminuyen la expresión de moléculas de adhesión que intervienen en la interacción de los monocitos con el endotelio vascular, ayudando a estabilizar la placa de ateroma (10). Además, el consumo de PUFAs omega-3 también podría aumentar las concentraciones de antitrombina III y producir hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones de fibrinógeno y factor V (10) por lo que debe considerarse esta función en

los pacientes anticoagulados. Respecto al cáncer, la ingesta de AG ω -3 y ω -6 se ha demostrado beneficiosa porque debido a su efecto antiinflamatorio induce una mejor tolerabilidad a la quimioterapia y radioterapia (11).

Referencias bibliográficas

1. Kaur N; Chugh V; Gupta AK; Essential fatty acids as functional components of foods-a review. *Journal food science and technology* 2014;51(10): 2289-2303.
2. Abedi E. Sahar MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Science and Nutrition* 2014; 2(5): 443-463.
3. SanGiovanniJP, Chew EY. The role of omega-3long-chainpolyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal Eye Research* 2005;24(1):87-138.
4. Su HM, Bernardo L, Mirmiran M, Ma XH, Corso TN, Nathanielsz PW, Brenna JT. Bioequivalence of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids as source of docosahexaenoate accretion in brain and associated organs in neonatal baboons. *Pediatrics Research* 1999; 45(1):87-93.
5. Gordon WC, Bazan NG. Retina in: Hardin JJ. (ed.) *Biochemistry of the Eye*. London Chapman and Hall; 1997. P144-275.
6. Forgeux C, Bron A, Acar N, Creuzot-Garcher C, Bretillon L. 24S-hydroxycholesterol and cholesterol-24S-hidroxylase (CYP46A1) in the retina: from cholesterol homeostasis to pathophysiology of glaucoma. *Chemistry and Physics of lipids* 2011; 164(6): 496-499.
7. SeddonJM, Rosner B,Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willet W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2001; 119(8): 1191-1199.

8. Martínez-González J, Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular dependiente e independiente de la reducción de la colesterolemia. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6:20-30.
9. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J Suppl.* 2001; 3:98-105.
10. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477-85.
11. Valenzuela R, Bascuñan K, Chamorro R, Valenzuela A. Ácidos grasos omega 3 y cáncer. Una alternativa nutricional para su prevención y tratamiento. *Rev Chil Nutr* 2011; 38 (2): 219-226.

Capítulo VI.

La dieta mediterránea y las enfermedades de la retina

Vicente Zanón Moreno ^{a,b},
 Silvia M. Sanz González ^{a,b},
 Alejandro Fernández-
 Montero ^{b,c}, Javier Moreno-
 Montañés ^{b,c}

a. Unidad de Investigación
 Oftalmológica "Santiago
 Grisollá"/FISABIO, Valencia.

b. Red temática de
 investigación cooperativa
 (OFTARED). Nodos de Valencia
 y Navarra.

c. Clínica Universidad de
 Navarra. Pamplona.

Definición de dieta mediterránea

La dieta mediterránea es un modelo nutricional propio de los países mediterráneos, España, Portugal, Francia, Italia, Grecia y Malta, entre otros, que se caracteriza por la abundancia de alimentos vegetales, el uso de aceite de oliva como fuente principal de grasa, consumo moderado de pescado, marisco, aves de corral, productos lácteos y huevos, bajo consumo de carnes rojas y consumo moderado de vino. El epidemiólogo Lelland Allbaugh en 1948 fue el primero en hacer referencia a la dieta mediterránea, en un estudio sobre el estilo de vida en Creta. Sin embargo, se considera que fue el fisiólogo Ancel Keys quien acuñó el término dieta mediterránea, aunque Keys realmente hablaba de estilo mediterráneo (*Mediterranean way*), haciendo referencia al estilo de alimentación de países de la cuenca del Mediterráneo (Creta, Grecia, Italia y España) (1). El 16 de noviembre de 2010, la dieta mediterránea fue declarada Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por la UNESCO.

Alimentos fundamentales en la dieta mediterránea

La dieta mediterránea no es solo un listado de alimentos que se deben consumir, sino que engloba a un conjunto de características gastronómicas, sociales y culturales típicas del estilo de vida mediterráneo. Entre ellas:

- **Pan y alimentos derivados de cereales:** pasta, arroz o el cuscús preferentemente integrales. 1-2 raciones/comida.

- **Aceite de oliva:** Principal aporte de grasa. Preferiblemente virgen extra. ≥ 4 cucharadas/día.
- **Verduras frescas y de temporada:** Ricas en vitaminas y minerales. ≥ 2 raciones / día (una cruda).
- **Frutas:** ≥ 3 piezas al día. Aporte principal de fibra, vitaminas y antioxidantes.
- **Frutos secos, crudos y con piel.** Presentan un perfil lipídico beneficioso. “Un puñado” al día.
- **Legumbres y semillas:** Ricas en proteínas y fibra. ≥ 3 veces / semana.
- **Hierbas y especias:** Ayudan a dar sabor a la comida reduciendo la sal y la grasa al cocinar. Ricas en antioxidantes.
- **Pescados y mariscos:** Ricos en proteína. El pescado azul tiene alto contenido en grasa omega 3. ≥ 3 veces / semana.
- **Productos lácteos,** preferiblemente queso y yogurt: Ricos en proteínas, minerales y vitaminas. Consumo diario, de forma moderada.
- **Huevos:** Ricos en proteína de alta calidad. 3-4 unidades/semana. Alternativa a la carne o pescado.
- **Carne:** Preferiblemente carne magra. ≤ 2 raciones / semana.
- **Vino:** Puede ser beneficioso con moderación. Una copa al día.
- **Agua y ejercicio:** Beber entre 1,5 y 2 litros según edad, actividad física y temperatura.
- La alimentación en buena compañía.

Influencia de la dieta mediterránea en las enfermedades oculares

En un estudio en 2525 personas pertenecientes al AREDS (Age-Related Eye Disease Study) se vio que

una alta adhesión a la dieta mediterránea reduce el riesgo de progresión hacia la degeneración macular asociada a la edad avanzada (5). También se ha visto un efecto beneficioso de los suplementos de antioxidantes particularmente la luteína y zeaxantina. Meta-análisis muestran que una dieta alta en frutas y vegetales y con vitaminas C y E están asociados a una disminución en la prevalencia de cataratas o cirugía de cataratas (6). En diabéticos tipo II de África se ha visto que la dieta mediterránea reduce el riesgo de ceguera. En ese grupo se vio que disminuía la ceguera por catarata o por glaucoma (7). No se ha visto efecto protector de la dieta mediterránea en el glaucoma, tampoco un efecto protector de los ácidos grasos omega. Sin embargo, una relación omega 3/6 elevada es un factor de riesgo de glaucoma (8). Se ha publicado recientemente una excelente revisión sobre la dieta mediterránea y las enfermedades oftalmológica (9). No se ha encontrado una influencia de la dieta mediterránea en la prevalencia del ojo seco (10), sin embargo se ha visto que una elevada ingesta de ácidos grasos Omega 3 disminuyen la incidencia y severidad del síndrome de ojo seco en mujeres (11). Tampoco se ha encontrado una influencia de la dieta mediterránea en la prevalencia o desarrollo de las ametropías, especialmente la miopía. No obstante, la dieta mediterránea y las características de los alimentos y estilo de vida que llevan implícitos (Figura 1) sigue siendo un tema de debate en relación a las enfermedades sistémicas de mayor prevalencia, como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o las complicaciones orgánicas de la enfermedad diabética entre ellas las oculares (12, 15).

Resumen del capítulo

La dieta mediterránea, patrimonio cultural inmaterial de la humanidad, más que unas pautas de alimentación es un estilo de vida propio de los países de la cuenca mediterránea.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

Medida de la ración basada en la frugalidad y hábitos locales

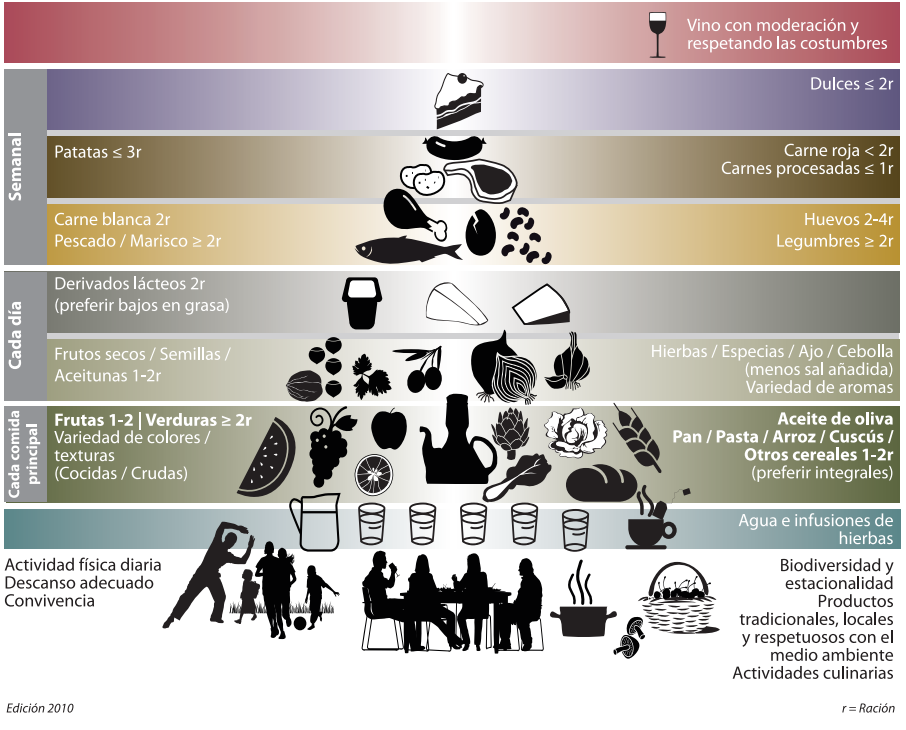


Figura 1. Características alimentarias de la Dieta Mediterranea. Extraído de la Fundación Dieta Mediterránea.

Se ha demostrado su efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares y su relevancia en la prevención y reducción de la mortalidad por estas enfermedades. Así mismo, la dieta mediterránea reduce el riesgo de degeneración macular, disminuye la prevalencia de cataratas y reduce el riesgo de ceguera en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, por lo que su influencia en la salud ocular es incuestionable.

Referencias bibliográficas

1. Keys A, Keys M. How to eat well and stay well, the Mediterranean way. Garden City, New York. Doubleday, 1975.
2. Raab W. Alimentäre faktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. Med Klin 1932;28:487-521.
3. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Menotti A, Nedeljkovic S, Punsar S, et al. Serum cholesterol and cancer mortality in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1985;121:870-883.
4. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol 1976;38:46-51.
5. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2015 Nov;102(5):1196-1206.
6. Zhang Y, Jiang W, Xie Z, Wu W, Zhang D. Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis. Public Health Nutr. 2015 Oct;18(15):2804-2814.
7. Moïse MM, Benjamin LM, Doris TM, Dalida KN, Augustin NO. Role of Mediterranean diet, tropical vegetables rich in antioxidants, and sunlight exposure in blindness, cataract and glaucoma among African type 2 diabetics. Int J Ophthalmol. 2012;5(2):231-237.

8. Pérez de Arcelus M, Toledo E, Martínez-González MÁ, Sayón-Orea C, Gea A, Moreno-Montañés J. Omega 3:6 ratio intake and incidence of glaucoma: the SUN cohort. *Clin Nutr.* 2014 Dec;33(6):1041-1045.
9. Abreu-Reyes JA, Álvarez-Luis D, Arteaga-Hernández V, et al., "Mediterranean diet adherence by patients with primary open angle glaucoma" *Arch Soc Esp Oftalmol*, vol. 92, 2017.
10. Galor A, Gardener H, Pouyeh B, Feuer W, Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and vitamin D levels on Dry Eye syndrome. *Cornea.* 2014 May;33(5):437-441.
11. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanón-Moreno V. A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids. *Mol Vis.* 2015 May 11;21:555-67.
12. Zanón-Moreno V, Ciancotti-Olivares L, Asencio J, et al., "Association between a SLC23A2 gene variation, plasma vitamin C levels, and risk of glaucoma in a Mediterranean population", *Molecular Vision*, vol. 17, pp. 2997-3004, 2011.
13. Amor AJ, Serra-Mir M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Estruch R, Serra-Majem L, Arós F, Babio N, Ros E, Ortega E; PREDIMED Investigators. Prediction of Cardiovascular Disease by the Framingham-REGICOR Equation in the High-Risk PREDIMED Cohort: Impact of the Mediterranean Diet Across Different Risk Strata. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 13;6(3).
14. Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C, Cofán M, García-Layana A, Lamuela-Raventós RM, Castañer O, Zanón-Moreno V, Martínez-González MA, Toledo E, Basora J, Salas-Salvadó J, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Lapetra J, Fitó M, Arós F, Serra-Majem L, Pintó X, Ros E et al; Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)

- Investigators. Dietary Marine ω -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Oct 1;134(10):1142-1149.
15. Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Basora J, Basterra-Gortari FJ, Zanón-Moreno V, Muñoz MÁ, Salas-Salvadó J et al. PREDIMED Study Investigators. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2015 Nov;38(11):2134-41.

Capítulo VII.

Los alimentos para el paciente con retinopatía diabética

*Maribel López-Gálvez^{a,b},
Lucía Manzanos Leal^{a,b},
Silvia M. Sáenz-González^{b,c},
M. Dolores Pinazo-Durán^{b,c}*

*a. Hospital Clínico
Universitario de Valladolid.*

*b. Red Temática de
Investigación Cooperativa
OFTARED. Nodos de Valladolid
y Valencia.*

*c. Unidad Investigación
Oftalmológica "Santiago
Grisolía"/IFISABIO.*

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera legal entre los 20 y los 65 años en los países industrializados. Es la complicación ocular más grave de la diabetes mellitus (DM). Aparece tanto en pacientes con DM tipo 1 como DM tipo 2. En la primera, se diagnostica en el 98% de los pacientes a los 20 años de duración de la enfermedad, y en diabéticos tipo 2, se diagnostica en el 60% a los 20 años de duración de la DM.

Dieta equilibrada para el paciente diabético. ¿Cuántas comidas?

La dieta desempeña un papel importante en el desarrollo y control de la diabetes y en la aparición de sus complicaciones oculares, como es la retinopatía diabética (RD). La realización de ejercicio físico diario y una dieta saludable contribuye a frenar su progresión (1). No existe un alimento perfecto, pero se ha demostrado que una dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra reduce en un 44% el riesgo de sufrir una retinopatía diabética (2). Es importante ajustar el número de comidas a la dieta y a la actividad física. La ingesta de 6 comidas diarias isocalóricas permite un mejor control de la glucemia, y ayuda a prevenir las complicaciones (3).

Recomendaciones diarias de vitaminas, minerales y oligoelementos para el diabético

La función de los suplementos nutricionales es motivo de controversia. Algunos investigadores demuestran

sus efectos beneficiosos (4), y otros dicen que no lo son. En la actualidad se recomienda una ingesta diaria similar a la del resto de la población. Es importante tener en cuenta que los suplementos de vitamina E pueden tener efectos secundarios, por lo que nunca se debe sobrepasar la dosis diaria recomendada por los expertos. Varios estudios han relacionado el déficit de vitamina D con la retinopatía diabética en cualquier estadio (5,6), aunque existen distintas opiniones sobre si deben recomendarse suplementos de la misma o no, como en el caso de la neuropatía diabética donde una simple inyección intramuscular de 600,000 IU reduce significativamente los síntomas (7). Un estudio multicéntrico llevado a cabo sobre pacientes con DM tipo 2, con y sin RD, a los que se subdividió aleatoriamente en aquellos suplementados diariamente con vitaminas antioxidantes y ácidos grasos omega-3, y los que no lo fueron, demostró la disminución significativa de los marcadores de estrés oxidativo, inflamación y riesgo vascular en sangre periférica del grupo suplementado comparando con los no suplementados a los 18 meses (8). Por otra parte, ensayos recientes demuestran que la suplementación oral de 1g de ácido graso omega-3 [en forma de ácido docosahenoico (DHA)] aportados mediante 3 comprimidos diarios de la fórmula de Brudyretina® en diabéticos tipo II afectados de edema macular diabético, tratados mediante inyecciones intravítreas de Lucentis®, favorecen el control metabólico y la disponibilidad de DHA en las células, aumentando la capacidad antioxidante total (CAT) del plasma. Además los pacientes tratados presentaron valores inferiores de grosor macular central determinado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) desde el primer mes de la suplementación con respecto al grupo control, manteniendo dicha diferencia durante los 3 años de seguimiento (9). Otro estudio sobre las características estructurales y funcionales de la mácula determinadas mediante OCT y microperimetría en pacientes con RD no proliferante en estadio inicial, demostró el aumento del contenido eritrocitario en

DHA y de la CAT plasmática, como el aumento de la sensibilidad macular en los 10 grados centrales y el menor valor del índice de integridad macular (MAIATM CenterVue) lo que corresponde a mayor probabilidad de normalidad macular medida por microperimetría, en aquellos pacientes que tomaron 1g/día de DHA (Brudyretina 3 cápsulas diarias), frente a los que no lo tomaban, en un seguimiento a 3 meses (10).

Cómo preparar los alimentos

El ajuste dietético se debe realizar de forma individualizada independientemente del nivel de RD. Existen cuestionarios específicos que ayudan a planificarlo (11). ¿Qué es el índice glucémico?, es una medida de la rapidez con la que un alimento puede elevar los niveles de glucosa en sangre. Solo los alimentos con carbohidratos poseen un índice glucémico. La escala del índice glucémico va de 0 a 100. La glucosa pura posee la cifra más alta y se le asigna un valor de 100. Los alimentos con índice más bajo aumentan lentamente la glucosa mientras que los que poseen un índice más alto la aumentan rápidamente. De acuerdo con la Asociación Europea de diabetes el aporte de carbohidratos debe de suponer el 45.60% de la dieta y las grasas no deben exceder el 35% (12) (Tablas 1 y 2). En este sentido, el consumo de colesterol no debe de superar los 200 g/día y las grasas saturadas no deben de exceder el 7%. Para reducir la grasa en la dieta es preferible consumir leche desnatada. Se aconseja la ingesta de 130 g/día de carbohidratos así como el consumo de alimentos bajos en glucosa. El pan recomendado es el integral, por el mayor contenido en fibra (que ayuda a controlar la glucemia) más que el pan blanco. También se recomienda el consumo de pescados ricos en ácidos grasos omega 3 y que la dieta sea rica en proteínas. Es mejor comer o porciones pequeñas o pequeñas cantidades de comida a lo largo del día y consumir gran variedad de frutas (excepto las que poseen mucho azúcar como el melón

| IG | Cereales | Frutos Secos | Legumbres | Lácteos y zumos | Pan y dulces | Fruta | Verdura | Varios |
|------------------------------|--|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--|-----------------------|
| IG bajo (0 a 55) | Avena, cebada, cereales integrales, quinoa | Chufa, nueces | Alubias, garbanzos, lentejas | Leche, kefir, yogur | Pan integral | Manzanas, mandarinas, naranjas, pomelos | Acelga, brocoli, escarola, espinaca, lechuga | |
| IG intermedio (56-69) | Arroz integral, cuscus, | Orejones, pasas | | | Pan de centeno, pan de pita | | | |
| IG alto | Arroz blanco, avena instantánea, cereales procesados | | | Zumos azucarados, refrescos | Pan blanco, pastelería | Melón, plátano | | Aperitivos procesados |

Tabla 1. Los alimentos en relación con su índice glucémico (IG). El IG de una alimento cambia cuando se combina con otros alimentos, por su tamaño o la forma de cocinarlo.

| RECOMENDACIONES DIETÉTICAS |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Elija alimentos que tengan un IG bajo a medio. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Combine un alimento con un IG alto con alimentos con IG bajo (así equilibra sus niveles de glucosa). |
| <ul style="list-style-type: none"> • El IG se altera por ciertos factores, como la madurez de la fruta. |
| <ul style="list-style-type: none"> • El IG se afecta por la forma de cocinar los alimentos (la pasta al dente tiene un IG menor que la cocida). |
| <ul style="list-style-type: none"> • El tamaño de la porción es importante, incluso si contiene alimentos con un IG bajo. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Los alimentos procesados tienen IG más alto (zumos de frutas o papas tienen un IG mayor que la fruta entera y la patata entera hervida u horneada). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alimentos del mismo tipo pueden poseer distintos IG (el arroz blanco de grano largo tiene menor IG que el arroz integral y el arroz blanco redondo tiene un IG más alto que el arroz integral; la sémola de avena tiene un IG más alto que la avena integral; los cereales integrales tienen un IG menor que los granos no integrales). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Elija una variedad de alimentos saludables teniendo en mente el valor nutricional de toda la comida así como el IG de los alimentos. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Algunos alimentos con IG alto tienen un alto contenido de nutrientes. Así que equilibrelos con alimentos con un IG menor. |

Tabla 2. Recomendaciones dietéticas según el índice glucémico de los alimentos.

o el plátano) y vegetales. Es conveniente limitar el consumo del alcohol, aunque una cantidad pequeña de vino tinto es recomendable por sus propiedades antioxidantes. Los diabéticos no deben fumar, por la acción vasoconstrictora de la nicotina que empeora la salud cardiocirculatoria. Los diabéticos deben acostumbrarse a utilizar menos sal en sus alimentos para ayudar al control de la tensión arterial.

El ejercicio físico para el paciente con retinopatía diabética

No existe una relación clara entre el ejercicio y el desarrollo de RD por lo que en este las recomendaciones son independientes del estadio de severidad de esta complicación (13). En la DM tipo 2 se aconsejan 150 minutos de ejercicio a la semana con un intervalo sin ejercicio no superior a 2 días. Para aquellos pacientes en los que esto no sea posible se aconseja practiquen Yoga (14). Es importante hacer un estudio previo que identifique las condiciones reales del paciente.

Qué deben evitar los pacientes con retinopatía diabética

Las reducciones bruscas de glucemia deben de ser evitadas en la RD, sobre todo si ésta se encuentra en un estadio avanzado, ya que en estos casos el equilibrio en la retina entre la hiperglucemia y la isquemia se rompe y esto puede precipitar y agravar la RD haciendo debutar la aparición de las complicaciones que precipitan la pérdida de visión, como las hemorragias vítreas o los desprendimientos traccionales de retina (15, 16).

Resumen del capítulo

Modificar el estilo de vida, ingerir una dieta equilibrada y saludable y realizar ejercicio de forma regular es esencial para conseguir un buen control de la DM y reducir al máximo las complicaciones. Mucho se ha debatido sobre el papel de los suplementos vitamínicos y de oligoelementos en los pacientes con RD. Solo los déficits de vitamina D se han asociado a esta complicación de la enfermedad sin que exista consenso con respecto a la necesidad de suplementarla. Se necesitan estudios prospectivos, randomizados y controlados antes de proceder a uso en la práctica clínica y programas que dada la trascendencia que esto tiene favorezcan el abordaje multidisciplinar (15, 16).

Referencias bibliográficas

1. Loprinzi PD. Concurrent healthy behavior adoption and diabetic retinopathy in the United States. *Preventive Medicine Reports*. 2015;2:591-594.
2. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. Díaz-López A et al. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2134-41.
3. Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The Effects of 6 Isocaloric Meals Pattern on Blood Lipid Profile, Glucose, Hemoglobin A1c, Insulin and Malondialdehyde in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2014;39(5):433-439.
4. Kowluru RA et al. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. *Nutr Metab (Lond)*. 2014 Jan 30;11(1):8.
5. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M; American Diabetes Association. *Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes*. American Dia-

- betes Association. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27(suppl 1): s36-s36.
6. Upala S et al. The relationship between vitamin deficiency and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis *Endocr Pract.* 2016;22 (Supp 2); Abstract 309.
 7. Assid A et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000148.
 8. Roig-Revert MJ, Lleó-Pérez, A, Zanón-Moreno V, Vivar-Llopis B, Marín-Montiel J, Dolz-Marco R, Alonso-Muñoz L, Albert-Fort M, López-Gálvez MI, Galarreta-Mira D, García-Esparza MF, Galbis-Estrada C, Marco-Ramirez C, Shoaie-Nia K, Sanz-González SM, Vila-Bou V, Bendala-Tufanisco E, García-Medina J J, Nucci C, Gallego-Pinazo R, Arévalo JF, Pinazo-Durán MD, for the Valencia Study on Diabetic Retinopathy group. Enhanced Oxidative Stress and Other Potential Biomarkers for Retinopathy in Type 2 Diabetics: Beneficial Effects of the Nutraceutical Supplements. *Biomed Research International* 2015, 2015: 408180.
 9. Lafuente M, Ortín L, Argente M, Guindo JL, López-Bernal MD, López-Román FJ, García MJ, Domingo JC, Lajara J. Combined intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results. *Retina.* 2016.
 10. Rodríguez González-Herrero ME, Ruiza M, López-Román FJ, Marín Sánchez JM, Domingo Pedrol JC. Suplementación dietética con ácido docosahexaenoico (DHA) en la retinopatía diabética no proliferativa: estudio prospectivo controlado de la función macular mediante microperimetría. Comunicación XXI Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo, Madrid, 2017.
 11. Kobayashi Y et al. Assessment of daily food and nutrient intake in Japanese type 2 diabetes mellitus

patients using dietary reference intak. *Nutrients* 2013 Jun 26;5(7):2276-88.

12. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Sep. 53(9):2375-82.
13. Dirani M, Crowston JG, van Wijngaarden P. Physical inactivity as a risk factor for diabetic retinopathy? A review. *Clin Experimen Ophthalmol*. 2014 Aug;42(6):574-81.
14. Malhotra V, Singh S, Tandon OP, Sharma SB. The beneficial effect of yoga in diabetes. *Nepal Med Coll J*. 2005 Dec. 7(2):145-7.
15. Robert N. Frank Diabetic Retinopathy and Systemic Factors. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 22(2): 151–156.
16. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res*. 2011 Feb;36(2):168-77.

Capítulo VIII.

Recomendaciones dietéticas en pacientes con enfermedades hereditarias de la retina

Rosa M. Coco Martín^{a,b*}, Isabel Pinilla^{b*}, Elena Milla^{b,c}, María D. Pinazo-Durán^{b,d*}

a. Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa, OFTARED. Nodos de Valladolid, Alicante, Barcelona y Valencia.

c. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico de Barcelona; e Institut Comdal de Oftalmología (ICO), Barcelona.

d. Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" /FISABIO; y Unidad de Oftalmobiología Celular y Molecular (UOCEM) de la Universidad de Valencia, Valencia.

** Los autores comparten el primer lugar en esta publicación.*

Las enfermedades hereditarias de la retina (distrofias retinianas o distrofias hereditarias de la retina: DHR) son enfermedades que en su curso conducen a la degeneración de las células fotorreceptoras de la retina y a la pérdida de la visión. Forman un grupo extenso y muy variado de trastornos, y en el recurso online RetNet, se enumeran más de 185 degeneraciones retinianas diferentes en las que se ha identificado el locus cromosómico y el defecto génico específico. Salvo raras excepciones presentan afectación bilateral y simétrica. Continúa en estudio la búsqueda de los defectos génicos y de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a las DHR. Se sabe que dependiendo de donde esté una mutación en un gen puede haber una expresión variable o incluso fenotipos diferentes. Esto ocurre por ejemplo en distintos genes autosómicos dominantes como RDS/periferina, para el que se han descrito tres fenotipos diferentes: distrofia de conos y bastones, retinitis pigmentaria (RP) y distrofia en patrón. Las mutaciones en periferina/RDS producen también una enfermedad retiniana, que a pesar de ser una enfermedad rara presenta especial prevalencia en nuestro país, la distrofia corioidea areolar central. La nutrición desempeña una función importante en el curso de estas enfermedades. Una alimentación deficitaria en ciertos micronutrientes puede aumentar el riesgo de padecer enfermedades retinianas, y/o acelerar el curso de las mismas. Es necesario adaptar la dieta a las cantidades diarias recomendadas (CDR) *(recomendamos al lector revisar en esta obra los capí-*

tulos I al VI). Entre los componentes más importantes están: los carotenoides luteína y zeaxantina (abundantes en frutas y hortalizas de coloración anaranjada y también en verduras de hoja verde), las vitaminas B, C, D y E (*los alimentos que las contienen están reflejados en el capítulo IV*), los minerales zinc y selenio, vitaminas del grupo B, y también los ácidos grasos omega-3 (*como complemento a esta información revisar el capítulo V de esta misma obra*). De hecho, la vitamina A es fundamental en la fototransducción y en el ciclo de la visión, y por tanto, el mantenimiento de un nivel óptimo de vitamina A es esencial para el normal funcionamiento de la retina. Sin embargo, hay una serie de factores que pueden desaconsejar su aporte y recomendar otros nutrientes, y en otras circunstancias no. Y en este sentido, la vitamina A, el ácido docosahexaenoico (DHA) y la luteína se han propuesto como los nutrientes que más influyen en el curso clínico de la enfermedad de Stargard y en la retinitis pigmentosa. Sin embargo, está demostrado que en la enfermedad de Stargard la vitamina A no es metabolizada correctamente porque la proteína ABCA4 está alterada y da origen a productos metabólicos tóxicos que son los principales componentes de la lipofucsina, por lo que la suplementación con vitamina A se desaconseja en esta enfermedad. Por todo ello, en este capítulo se abordan estos conceptos en relación a la nutrición en las enfermedades hereditarias de la retina, haciendo especial énfasis en las vitaminas A y E y los ácidos grasos omega 3.

La vitamina A

La evidencia basada en diversos estudios científicos llevados a cabo en pacientes y en animales de experimentación nos indica un efecto positivo de la suplementación diaria con una alta dosis de β -caroteno, la provitamina A (60mg) sobre el campo visual y la adaptación a oscuridad en pacientes con *fundus albipunctatus*. También se ha comprobado efecto positivo

| ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA A* | |
|--|-------|
| Visceras de animales | 5.800 |
| Acedera | 2.100 |
| Zanahorias | 2.000 |
| Espinacas (cocidas) | 1.000 |
| Perejil | 1.160 |
| Mantequilla | 970 |
| Boniatos | 670 |
| Aceite de soja | 583 |
| Atún y bonito frescos o congelados | 450 |
| Quesos | 240 |
| Huevos | 220 |
| Otras verduras (tomates, lechugas, etc.) | 130 |

Figura 1. Alimentos ricos en vitamina A y/o Beta Caroteno.

*Cantidades expresadas en $\mu\text{g}/100\text{g}$ (equivalentes de retinol). La cantidad recomendada por día es de 800-1.000 μg (como retinol).

de dosis moderadas (20mg) sobre el área de campo visual, especialmente en condiciones de adaptación a oscuridad en pacientes con Retinitis Pigmentosa (RP). Por todo ello, el balance beneficio riesgo parece favorable a esta intervención a dosis altas para *fundus albipunctatus* y a dosis moderadas para RP (1). Sin embargo, la suplementación en dosis superiores a 20mg/día a largo plazo, aumenta significativamente el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores y población que ha estado expuesta al amianto, por lo que hay que ser extremadamente cautelosos con esta suplementación, o con dietas ricas en este compuesto. También la propia Vitamina A en dosis altas parece que podría ser recomendada para ralentizar la progresión de la RP (Figura 1). Sin embargo, la evidencia considerada para hacer esta afirmación ha sido posteriormente matizada por algunos autores, debido a que existe riesgo en interpretar como positivos los resultados de

los estudios de 1993 y 2004 de Berson et al., por estar basados en análisis secundarios de los datos obtenidos. No se observaron eventos adversos o toxicidad relacionados con la suplementación con 15000UI/día de vitamina A (3).

Sin embargo, la vitamina A tiene también riesgo potencial de efectos indeseables producidos por el exceso de la misma, así como de retinoides, y carotenoides (4, 5). La intoxicación aguda por hipervitaminosis A aparece después de la ingesta de 150 a 1.200 mg (500.000-4.000.000 Unidades Internacionales -UI-) de vitamina A a lo largo de dos días para los adultos, después de una dosis única de 45 mg aproximadamente (150.000 UI) para niños en edad escolar, o después de la ingesta de alrededor de 22 mg (75.000 UI) para niños más pequeños (6). Uno de los principales procesos que acontecen de forma común en distrofias retinianas, como las enfermedades de Best y Stargardt, RP y en la degeneración macular asociada a la edad, es la formación de productos metabólicos de la vitamina A. Los fotorreceptores no pueden realizar de forma efectiva el proceso de la fototransducción, principalmente por defectos en el transporte y metabolización de la vitamina A entre el epitelio pigmentario de la retina y las células fotorreceptoras, apareciendo derivados tóxicos dímeros de dicha vitamina, como el denominado A2E. Hay que tener en cuenta que se han observado incrementos de A2E y A2PE-H2 en ratones que poseen una mutación en ABCA4 (la que se ha descrito como origen de la enfermedad de Stargardt) tras dos meses de suplementos con vitamina A (7). Continuando con las mutaciones en el gen ABCA4, los tres fenotipos más conocidos en relación con dicha mutaciones son las distrofias de conos-bastones, la enfermedad de Stargardt típica y la forma *Fundus Flavimaculatus*. En el caso de la RP está descrita la mutación de dicho gen, pero es rara. Por todo ello, el balance beneficio/riesgo es NEGATIVO en pacientes con enfermedad de Stargardt - *Fundus Flavimaculatus*, en los que se haya confirmado mutación en ABCA4 o en los que

se sospeche dicha mutación (diagnóstico clínico de Enfermedad de Stargardt - *Fundus Flavimaculatus* o Distrofias de Conos bastones), **hay que contraindicar esta suplementación con β -caroteno-caroteno/vitamina A en este grupo de pacientes.** Por otro lado, existe una tendencia en la evidencia a indicar un efecto beneficioso o protector en la RP sin eventos adversos de severidad asociados al consumo de suplementos de luteína (Figura 2). Este nutriente parece producir una mejora estadísticamente significativa de la densidad del pigmento macular, pero no de la sensibilidad absoluta de la fóvea. Además tiene un efecto beneficioso o protector significativamente relevante de la luteína en algunos parámetros asociados a la Agudeza Visual y al Campo Visual, como son media del área de campo visual, sensibilidad del campo medioperiférico (8-10). Los carotenoides pueden determinarse en plasma o suero, por espectrofotometría o por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Diversos estudios han demostrado el aumento de carotenoides maculares tras suplementación de luteína y/o zeaxantina de 2-30 mg/día (Ver la Figura 2) en dietas con alto contenido en dichos nutrientes (11-14). Uno de los más conocidos, es el *Lutein antioxidant supplementation trial* (LAST) (11) que concluyó que la densidad óptica del pigmento macular aumentaba tras la suplementación oral con carotenoides.

| Luteína + Zeaxantina (µg) | Cantidad | DOPM. Contenido en Luteína + Zeaxantina (µg) |
|-----------------------------|----------------|--|
| Espinaca cocida | 1 taza (180 g) | 20.354 |
| Espinaca cruda | 1 taza (30 g) | 3.659 |
| Bruselas cocidas | 1 taza (156 g) | 2.012 |
| Brócoli cocido | 1 taza (156 g) | 1.685 |
| Zapallo cocido | 1 taza (245 g) | 2.484 |
| Arvejas congeladas, cocidas | 1 taza (160 g) | 3.840 |

Figura 2. Alimentos que contienen Luteína. DOPM: Densidad óptica del pigmento macular.

La vitamina E

Los resultados de esta suplementación en pacientes con DHR muestra una efectividad muy limitada e incluso se ha publicado el efecto negativo de esta suplementación en RP, por lo que se desaconseja su aporte (9).

Ácido Docosahexaenoico

El DHA no parece ofrecer un efecto beneficioso sobre el campo visual, el ERG, la agudeza visual, ni tampoco en la función visual autopercibida por el paciente en RP, (15) ni en la enfermedad de Best (16).

Otros estudios con diversos nutrientes

Los enfermos afectados de Atrofia Girata tienen niveles altos de ornitina en plasma debido a una deficiencia de la ornitina aminotransferasa, indicándose una dieta restrictiva en arginina. Existe un posible efecto positivo de la suplementación con B₆ en la bajada del nivel sérico de ornitina y sobre los parámetros asociados al ERG (17). Peltola et al., en 2000 señalan también que un régimen de suplementación de 10g de lisina oral durante 7 días mejora la concentración sérica de ornitina en un 34%, sin producir problemas de tolerancia en estos pacientes (18). Por su parte, Sipila et al., en 1981 suplementaron a 7 pacientes con 1,5g/día de creatina durante un año, informando que no hubo disminución del campo visual de los pacientes en ese periodo, en esta enfermedad (19), sin embargo se ha demostrado recientemente que la alteración del ciclo de la visión induce la formación de dímeros de la vitamina A, y que la velocidad de dimerización de la vitamina A y la respuesta de la retina a los metabolitos intermediarios de esa dimerización es lo que influye directamente en el estado de las retinas en proceso de degeneración, tales como en la enfermedad de Stargard (20).

Resumen del capítulo

Nos encontramos por una parte con una falta de tratamientos farmacológicos estandarizados, y por otra con ausencia de pautas para la utilización de los suplementos nutricionales en las distrofias retinianas. El reciente trabajo de Brito-García et al., (21) resume los hallazgos sobre el tema de la suplementación en dos de las principales enfermedades hereditarias de la retina. En este trabajo y según la revisión de ocho estudios y analizando los nutrientes: vitaminas A y E, el DHA, la luteína y el β -caroteno, los autores concluyeron que aunque ninguno de los suplementos empleados produjo efectos tóxicos, no produjeron tampoco beneficios ostensibles en la progresión de la RP ni en la enfermedad de Best. Dada la importancia del tema no es desaconsejable el uso de los suplementos nutricionales, aunque creemos que es fundamental diseñar estudios para cada una de las distrofias retinianas y utilizando diferentes nutrientes para conocer mejor las características de esta intervención nutricional en los pacientes afectados.

Referencias bibliográficas

1. Rotenstreich Y, Harats D, Shaish A, Pras E, Belkin M. Treatment of a retinal dystrophy, fundus albipunctatus, with oral 9-cis- β -carotene. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:616–21.
2. Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa? *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):493–5.
3. Rayapudi S, Schwartz S, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008428.
4. Snodgrass S. Vitamin neurotoxicity. *Mol Neurobiol*. 1992;6:41–73.
5. Napoli JL. Retinoic acid: its biosynthesis and metabolism. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1999;63:139-88.

6. Rutkowski M, Grzegorzczak K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25:105–21.
7. Radu R a, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Bok D, et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following vitamin a supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3821–9.
8. Bahrami H, Melia M, Dagnelie G. Lutein supplementation in retinitis pigmentosa : PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled. *BCM Ophthalmol*. 2006;6:23.
9. Berson E, Rosner B, Sandberg M, Weigel- C, Brockhurst R, Hayes KC, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):403–11.
10. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, De Castro E, Marks DA, Gardner LM, et al. Macular Pigment and Lutein Supplementation in Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. *Inves Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1873–81.
11. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. 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(4):216–230.
12. Stringham JM, Hammond B. Macular Pigment and Visual Performance Under Glare Conditions. *Optometry and Vision Science*. 2008;85(2):82–88.
13. Vishwanathan R, Goodrow-Kotyla EF, Wooten BR, Wilson TA, Nicolosi RJ. Consumption of 2 and 4 egg yolks/d for 5 wk increases macular pigment concentrations in older adults with low macular pigment taking cholesterol-lowering statins. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009.

14. Zeimer M, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D. The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and coantioxidants. The LUNA Study. *Ophthalmologie*. 2009;106(1):29–36.
15. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):704–18.
16. Lee TKM, Clandinin MT, Hébert M, MacDonald IM. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on the macular function of patients with Best vitelliform macular dystrophy: randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol*. 2010;45:514–9.
17. WeleberRG, Kennaway NG. Clinical Trial of Vitamin B₆ for Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. *Ophthalmology*. 1981;88:316–24.
18. Peltola K, HeinonenOJ, Näntö-Salonen K, Pulkki K, Simell O. Oral lysine feeding in gyrate atrophy with hyperornithinaemia - A pilot study. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23:305–7.
19. Sipilä I, Rapola J, Simell O, Vannas A. Supplementary Creatine as a Treatment for Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1981;304:867–70.
20. Washington I, Saad L. The Rate of Vitamin A Dimerization in Lipofuscinogenesis, Fundus Autofluorescence, Retinal Senescence and Degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2016;854:347-53.
21. Brito-García N, Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Coco RM, Rodríguez de la Rúa E, Del Cura-González , Serrano-Aguilar P. Effectiveness and safety of nutritional supplements in the treatment of hereditary retinal dystrophies: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2017;31:273-285.

Capítulo IX.

Alimentación y dietas para los pacientes con oclusiones vasculares retinianas

Francisco J. Hernández-Martínez^a, Purificación Piñas-García^a, Beatriz Ponte-Zúñiga^{b,c}, María Dolores Pinazo-Durán^{b,d}, Silvia M. Sanz-González^{b,d}

a. Servicio de Oftalmología. Hospital San Juan de Dios de Aljarafe, Sevilla.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa OFTARED. Nodos de Sevilla y Valencia.

c. Servicio de Oftalmología. Hospital de San Lázaro. Sevilla.

d. Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" / FISABIO y Unidad de Oftalmobiología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia, Valencia.

Las oclusiones vasculares retinianas son fenómenos obstructivos que pueden tener lugar en una arteria (embolia) o una vena (trombosis) principal o en las ramas de las mismas que irrigan la retina y que conllevan la pérdida de visión (1,2). Son los principales factores de riesgo los siguientes: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, dislipemia, alteraciones hematológicas, diabetes mellitus y obesidad. También se debe tener en cuenta el envejecimiento, el hábito tabáquico y los antecedentes familiares trombofílicos, así como diversas enfermedades sistémicas que pueden favorecer la patología vascular retiniana (3). La clínica se caracteriza sintomáticamente por disminución de agudeza visual más o menos brusca, no recuperable (a corto plazo) e indolora (salvo en casos de glaucoma neovascular).

Dieta equilibrada para el paciente con diagnóstico de OVR

Una dieta saludable y la realización diaria y pautada de ejercicio físico ayudan a mantenerse sano y en forma (4). El ejercicio además ayuda a disminuir el estrés, y diversas formas de ansiedad y depresión. Se ha descrito que verduras de hoja verde (col, espinacas, acelgas y lechuga) y los aceites de soja y canola se caracterizan por su contenido en filoquinona, fuente principal de vitamina K, que participa en la coagulación de la sangre. Su consumo es beneficioso ya que evita hemorragias al favorecer la coagulación, pero

un elevado consumo de alimentos ricos en vitamina K puede interferir con ciertos medicamentos con efecto sobre la coagulabilidad sanguínea.

Si se controlan los factores de riesgo cardiovascular, se controlará la patología oclusiva. Dado que la patogenia de la enfermedad cardiovascular tiene su origen en la arterioesclerosis, el tratamiento dietético debe ir encaminado a prevenirla (5,6). Para ello deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones dietéticas:

- Sustituir los ácidos grasos saturados que sumen <10% de la ingesta total de energía, por ácidos grasos poliinsaturados (DHA/EPA en paciente sano: 200 mg/día; DHA/EPA en paciente con patología cardiovascular: 1 g/día).

- Que los ácidos grasos insaturados trans contribuyan a < 1% de la ingesta total de energía.

- Ingerir < 5 g diarios de sal.

- Incluir diariamente 30-45 g de fibra contenida en productos integrales, frutas y verduras.

- Tomar al menos 200 g diarios de fruta (2-3 raciones).

- Tomar como mínimo 200 g diarios de verduras (2-3 raciones).

- Tomar pescado al menos dos veces por semana (una de las cuales debe ser de pescado graso).

Recomendaciones diarias de la ingesta de vitaminas, minerales y oligoelementos en el paciente cardiovascular

Los pacientes cardiovasculares y los que sufran de arteriosclerosis deben seguir una serie de recomendaciones en cuanto a la ingesta de vitaminas, minerales y oligoelementos (3-8). Los valores indicados están promediados de varias tablas e indican las necesidades diarias para un adulto de edad media y actividad física moderada. Hay que tener en cuenta que con una

alimentación completa, nunca hay carencia o exceso de vitaminas. En las tablas 1 y 2 se muestran los requerimientos diarios de vitaminas en hombres y mujeres.

| REQUERIMIENTO DIARIO DE VITAMINAS (3,4) | HOMBRES | MUJERES |
|--|----------------|----------------|
| Vitamina A | 900 µg | 700 µg |
| Vitamina D | 5 µg | 5 µg |
| Vitamina E | 15 mg | 15 mg |
| Vitamina K | 120 mg | 90 mg |
| Vitamina B ₁ | 1.2 mg | 1.1 mg |
| Vitamina B ₂ | 1.3 mg | 1.1 mg |
| Vitamina B ₃ | 16 mg | 14 mg |
| Vitamina B ₆ | 1.3 mg | 1.3 mg |
| Acido Fólico (Vit. B ₉) | 200 - 400 µg | 200 - 400 µg |
| Vitamina B ₁₂ | 2.4 µg | 2.4 µg |
| Vitamina C | 90 mg | 75 mg |

Tabla 1. Requerimientos diarios de vitaminas.

| REQUERIMIENTO DIARIO DE MINERALES (3,4) | HOMBRES | MUJERES |
|--|----------------|----------------|
| Calcio | 800 – 1200 mgr | |
| Hierro | 10-18 mgr | |
| Magnesio | 350 mgr | |
| Zinc | 15 mgr | |
| Yodo | 150 µg | |
| Acido Fólico | 400 µg | |

Tabla 2. Requerimientos diarios de minerales.

Cómo cuidar la alimentación de los pacientes con Oclusión Vascular Retiniana

Aproximadamente un tercio del total de las defunciones que ocurren en España se deben a enfermedad cardiovascular (8,9). Para su prevención es fundamental mantener el perfil cardiosaludable, lo que puede alcanzarse mediante el abandono del hábito tabáquico, una alimentación sana, practicar 30 minutos diarios de ejercicio físico moderado, evitar sobrepeso/obesidad y mantener la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg, así como el colesterol total sanguíneo por debajo de 200 mg/dl (fracción LDL < 130 mg/dl) y una glucosa en sangre inferior a 110 mg/dl. Está ampliamente demostrado que los alimentos influyen en la salud CV (revisar el capítulo V: La dieta mediterránea en las enfermedades de la retina). En general, los ácidos grasos saturados elevan el colesterol total y la fracción LDL. Las grasas trans son aún más aterogénicas (elevan la fracción de colesterol LDL y reducen HDL).

Además, el consumo elevado de sodio se asocia con mayor mortalidad cardiovascular. Por su parte, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 además de poseer efectos antiinflamatorios, antiagregantes y antiangiogénicos modifican positivamente el perfil lipídico, la tensión arterial, la función cardíaca, la elasticidad arterial, la función endotelial y la reactividad vascular (10,11). La tabla siguiente ilustra las pautas para alimentación cardiosaludable, aplicables a los pacientes con oclusiones vasculares retinianas (Tabla 3).

Cómo preparar los alimentos en los pacientes con Oclusión Vascular Retiniana

- Cuidar la presentación de los platos para favorecer la adhesión al tratamiento dietético por parte de los enfermos cardíacos.

| NUTRIENTE | INCLUIR | EVITAR |
|--------------------|--|--|
| Grasas | Aceite de oliva y maíz | Mantequilla, manteca de cerdo |
| Carbohidratos | Cereales, legumbres harinas integrales arroz, pasta | Bollería industrial, frituras |
| Proteínas | Pescados, pollo, pavo, mariscos, lácteos desnatados, 3 huevos por semana | Leche entera, nata, quesos grasos, cerdo, embutidos, paté hamburguesas |
| Fibra | 25 grs diarios | |
| Bebidas | Agua, zumos, infusiones | Alcohol, Refrescos embotellados |
| Condimentos/salsas | Hierbas aromáticas, especias, vinagretas | Preparados con leche entera, mantequilla |
| Sal | Menos de 5 gr/Día | Snacks, precocinados |

Tabla 3. Valor calórico de ciertos nutrientes en relación a información de dieta cardiosaludable.

- Realizar cinco comidas al día.
- Sustituir la fritura y empanado por horno, plancha ó hervido.
- Cocinar por breve tiempo al vapor (el agua, calor y tiempo disminuyen el nivel vitamínico).
- Utilizar sobretodo aceite de oliva virgen, tanto para consumo crudo como cocinar (no superar los 180° y evitar reutilización del aceite más de cuatro veces).
- Limitar consumo de sal.
- Consumir la piel de frutas y verduras cuando sea posible.

El ejercicio físico para el paciente con Oclusión Vascular Retiniana

La actividad física regular se asocia a una disminución de la morbimortalidad cardiovascular (9) y con un aumento de la presión de perfusión en la cabeza del nervio óptico (10), por ello ésta debe formar parte de las actividades diarias.

El ejercicio debe ser aeróbico de intensidad moderada a vigorosa al menos tres veces por semana en sesiones de 30 min de entrenamiento. A los pacientes sedentarios se les recomendará que inicien un programa de ejercicio de intensidad baja, tras una evaluación adecuada del riesgo relacionado con el ejercicio (8, 11).

Resumen del capítulo

Obesidad, glucosa alterada, colesterol alto, triglicéridos y presión elevada, es un peligroso cóctel que deriva en diabetes o enfermedades vasculares como la patología oclusiva vascular de la retina, bien sea arterial (embolia) como venosa (trombosis).

Es fundamental reducir la ingesta de grasas saturadas y aumentar los alimentos que incluyan ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (DHA y EPA 1gr/día) (11), por sus potenciales efectos en el control de triglicéridos, la agregación plaquetaria, la inflamación y la hipertensión arterial.

Vigile el aporte de sal tanto en comidas preparadas como alimentos crudos.

En el caso de existencia de edema macular asociado a la oclusión venosa, el aporte de DHA recomendado es de 2-3 gr/día por su efecto antiangiogénico (actuando sobre el factor de crecimiento endotelial vascular -VEGF-).

Referencias bibliográficas

1. Beatty S, Au Eong K G. Acute occlusion of the retinal arteries: current concepts and recent advances in diagnosis and management. *J Accid Emerg Med*, 2000;17:324-329.
2. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 2003; 217(3):167-188.
3. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Arévalo JF, Gallego- Pinazo R, Nucci C. Eclectic ocular comobidities and systemic diseases with eye

- involvement. A Review. *BioMed Res Int* 2016. 2016 Article ID 6215745.
4. Skop-Lewandoska A, Kolarzyk E, Zajak J et al. The structure of fats and fatty acid consumption in elderly people with cardiovascular system diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):69-75. doi: 10.17219/acem/33842.
 5. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev.esp.cardiol*, 2009,61 (01):82 e1-82 e 49.
 6. Licata M. Vitaminas. (2016). España. Recuperado de <http://www.zonadiet.com>
 7. Guía de salud y alimentación UNED. (2016) Facultad de Ciencias, Nutrición y Dietética. España.
 8. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):135.e1-e81.
 9. Yip J, Luben R, Garway-Health D et al. Physical activity and ocular Perfusion Pressure: The EPIC-Norfolk Study. *InvestOphthalmol Vis Sci* 2011;52:8186.
 10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
 11. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:151-152.

Capítulo X.

La alimentación en la Degeneración Macular Asociada a la Edad

Silvia María Sanz-González^a, Jorge Raga-Cervera^b, Kian Shoai Nia^a, Vicente Zanón-Moreno^{a,b}, Rafael Giménez Gómez^{b,c} y Vicente Chaqués Alepuz^d

a. Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia", FISABIO, Valencia.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa, OFTARED. Nodo de Valencia y Córdoba.

c. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

d. Servicio de Oftalmología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de ceguera y deterioro visual en pacientes mayores. Afecta al 30% de la población mayor de 70 años, en alguna de sus formas, la seca o atrófica y la húmeda o exudativa (1). Entre los factores de riesgo, el primero el envejecimiento y entre otros las enfermedades cardiocirculatorias, dislipemia, hábito tabáquico y algunas razas.

Dieta equilibrada para ayudar a prevenir la DMAE

En general una dieta pobre en nutrientes puede aumentar del riesgo de padecer o acelerar la progresión de las enfermedades oculares, siendo especialmente significativo en el caso de la DMAE. Por ello es de vital importancia seguir una dieta equilibrada. Entre los componentes más destacados que ayudan a prevenir esta enfermedad y, por tanto, han de estar presentes en la dieta se encuentran la luteína y la zeaxantina. También es importante el consumo de vitaminas C, E y D, zinc, selenio, vitaminas del grupo B, los ácidos grasos omega-3 y el resveratrol. Se ha demostrado que el estrés oxidativo y la carencia de nutrientes esenciales son factores fundamentales para el desarrollo de la DMAE (2). Es recomendable también el consumo de suplementos nutricionales en aquellos casos en los que la alimentación no aporte las cantidades necesarias o cuando se considere que su refuerzo pueda aportar beneficios adicionales (1-8).

Recomendaciones diarias de vitaminas, minerales y oligoelementos en el paciente con DMAE

En la tabla 1 se muestran los nutrientes anteriormente mencionados, indicando aquellos alimentos donde se pueden encontrar, y sus dosis diarias recomendadas (9-15).

Qué hay que incluir en la dieta y qué hay que evitar en un paciente con DMAE

Según se describe en la página web de nutrición personalizada (14), para prevenir y contribuir al tratamiento de la DMAE, entre las recomendaciones alimentarias se encuentran:

- El aumento de la ingesta de frutas y verduras.
- La disminución de carbohidratos refinados, especialmente los de alto contenido en grasas y/o con alto contenido energético.
- El consumo periódico de alimentos que favorezcan la absorción de carotenoides (ej. aguacate).
- El consumo de un mínimo de dos porciones semanales de pescado, como fuente principal de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga Omega-3. El pescado podría sustituirse por aceites de pescado o extracto de algas marinas.
- En cuanto a la ingesta de carne, son preferibles las de res magra y de pollo, siendo el huevo una muy buena alternativa a nivel proteico.
- Los aceites recomendables son los de oliva (de preferencia extra virgen), aunque también son aconsejables aquellos que provienen de frutos secos como son los aceites de almendra, avellana, macadamia... o de aguacate y palma roja. Hay que prestar atención al uso de aceites de linaza y nuez cuyo uso, al ser muy sensibles al calor, debe limitarse a ensaladas y salsas.

*NOTA DE LOS AUTORES:
Recomendamos leer también
los capítulos XII y XIII de esta
misma obra.*

| Nutriente | Alimentos | Dosis diaria recomendada |
|------------------------------|---|--|
| Luteína* | Espinaca, col rizada, kale, oca, brócoli, papaya, naranja, mango, judías verdes o habichuelas, melocotones o durazno, patatas, frijoles, lima, calabaza, uvas rojas y pimientos verdes. | |
| Zeaxantina* | Maíz amarillo, calabaza, naranja, mango, kale, albaricoques, melocotones o duraznos y pimiento anaranjado. | |
| Vitamina C | En frutas cítricas y en verduras, como los pimientos verdes, tomates, col, brócoli, fresas, batatas o ñame, vegetales de hoja verde y melón. | 75-90 µg para mujeres y hombres de >51 años (9) |
| Vitamina E | Huevos, cereales fortificados, frutas, germen de trigo, vegetales de hoja verde, nueces y aceites de nuez, aceites vegetales, carne marisco, aguacate y granos enteros. | 15 µg (9) |
| Vitamina B1 | Levadura, la carne de cerdo, el pescado, las nueces, el arroz, el germen de trigo, la leche y derivados o los frutos secos. | 1,4 µg (9) |
| Pre-Vit A | Zanahoria, el berro, la espinaca, el pimiento rojo, el albaricoque, el puerro, la calabaza, el mango y también en el salmón. | 700-900 µg para mujeres y hombres de >51 años (9) |
| Vitamina D** | La vitamina D se produce de forma natural por el cuerpo humano cuando se expone a la luz solar directa. En muchos países, la leche, el yogurt, la margarina, pastas, cereales para el desayuno, bollería y pan, están fortificados con las Vitaminas D2 y/o D3. | 10-15 µg (de 50-70 y >70 años respectivamente, ambos sexos) (9) |
| Resveratrol | Para cubrir las necesidades diarias de este nutriente, se recomienda el consumo de frutos rojos y uvas, así como una copa de vino tinto en las comidas. | 40 mg diarios (10) |
| Ácidos grasos omega-3 | Salmón natural, atún, sardinas, arenques, anchoas, nueces y aceites de linaza, de hígado de bacalao o de sardina. | 250 mg (12) |
| Zinc*** | Ostras, carnes rojas, aves, cereales fortificados, granos enteros, leguminosas, verduras de hoja verde y nueces. | 12 mg para mujeres; 15 mg para hombres; tóxico a más de 40 mg/día |
| Selenio | Riñones e hígados, langosta, cebada, arroz integral y copos de avenas. | 300-400 µg (13) |
| Flavonoides | Arándanos, té verde, té negro, vino, chocolate negro, uva, fresa, plátano, berenjena y cebolla. | 189,7 mg, [flavano-3-ols (83,5%), flavanonas (7,6%), flavonoles (6,8%), antocianidinas (1,6%), flavonas (0,8%) e isoflavonas (0,6%) (11) |
| Ginkgo biloba | En forma de preparados: cápsulas, tinturas madre o tés de hierbas. | 120 mg a 240 mg diarios, divididos en 2 o 3 dosis |

Tabla 1. Clasificación de los principales nutrientes que favorecen la prevención de la DMAE. Alimentos en los que se encuentran y dosis diaria recomendada.

*Nuestro organismo no puede sintetizarla, por lo que debe aportarse en la dieta. **Existe un déficit generalizado de Vitamina D a nivel mundial. ***Se absorbe mejor el Zn de proteína animal que el de vegetal.

En este punto, mencionar que es preciso limitar el consumo de aceites o grasas vegetales con un elevado nivel de ácidos grasos Omega-6, como los aceites de maíz, algodón, girasol, soja y cártamo, así como la margarina.

- Tomar una taza al día de té verde, una copa de vino tinto, extracto o jugo de granada y una pequeña porción de chocolate amargo también puede ayudar a prevenir la neovascularización y, en consecuencia, favorecer la salud ocular.

Control de factores de riesgo modificables en pacientes con DMAE

El conocimiento de los factores de riesgo endógenos y exógenos implicados en la presentación y en el curso de la DMAE es cada vez más importante. Entre los principales factores que se pueden modificar para intentar paliar el riesgo de padecer o de progresar en la DMAE cabe destacar la optimización de la dieta, la realización de ejercicio físico reglado y el control de los hábitos tabáquico y alcohólico (15-17).

Este capítulo trata sobre la alimentación y suplementación con vitaminas y ácidos grasos omega-3 en la DMAE.

Para una revisión sobre el ejercicio físico recomendamos la lectura del capítulo XIV de esta obra.

En cuanto al hábito tabáquico, constituye uno de los problemas de salud a nivel mundial. En relación a la DMAE, el tabaco disminuye la concentración de oxígeno y favorece el estrés oxidativo, alterando el metabolismo de las células del epitelio pigmentario retiniano (16, 17).

Y respecto al alcohol, diversos trabajos no parecen relacionarlo con la DMAE, aunque si se ha demostrado que el consumo moderado de vino tinto (que contiene resveratrol) resulta beneficioso para la salud en general, por sus propiedades antioxidantes (18), tal como está contemplado en la dieta mediterránea (*ver capítulo VI*).

Cómo preparar los alimentos en los pacientes con DMAE

En el caso de las verduras y frutas cocinadas es importante que la cocción sea suave así como que el individuo mastique correctamente el alimento, para asegurar que tanto los carotenoides como el resto de nutrientes puedan ser absorbidos en el intestino de una manera más efectiva. Un excesivo cocinado provoca la pérdida de los micronutrientes.

El ejercicio físico para el paciente con DMAE

En la vida actual, el sedentarismo ha cobrado mucha relevancia, y en parte a causa de esta falta de ejercicio, junto con una inadecuada alimentación, estrés... se puede observar el “envejecimiento prematuro” que desencadena diversas patologías. A fin de evitar esta “oxidación”, el practicar ejercicio diariamente o al menos con cierta regularidad, es beneficioso para la salud en general y para la DMAE en particular, ya que el ejercicio físico ayuda a controlar la presión arterial y, en consecuencia, la mejora del estado físico hace que la obesidad esté también controlada, hecho que está directamente relacionado con un riesgo mayor de sufrir DMAE. Recomendamos a los lectores revisar también el capítulo XIV de esta guía.

Resumen del capítulo

Un factor de riesgo modificable en el control del desarrollo de diversas patologías, incluidas las oculares, es la dieta. De hecho, en el caso concreto de la DMAE, podría prevenirse llevando una alimentación equilibrada, suficientemente rica en omega 3 y pobre en lípidos, es decir, ingiriendo una dieta rica en vegetales de hoja verde y fruta, ya que equilibran naturalmente la angiogénesis. Del mismo modo, la realización de ejercicio físico resulta primordial para mantener un

peso corporal equilibrado (15) y un mejor control de la presión sanguínea (16), (*recomendamos la lectura del capítulo XIV de esta obra*). Indudablemente evitar el tabaquismo (que reduce el oxígeno en la retina) también ayuda en la prevención de esta enfermedad (17). El descubrimiento de nuevos mecanismos genéticos y medioambientales relacionados con la DMAE nos ayudarán a predecir el riesgo de desarrollo de la enfermedad y a descubrir mejores tratamientos para la misma, previniendo la pérdida de la visión y consiguiendo mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

Referencias bibliográficas

1. San Giovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TA, Chew EY. ω -3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr.* 2009. 90; 1601-1607.
2. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res.* 2014. 34; 95-105.
3. Trumbo PR, Ellwood KC. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims^{1,2,3}. *Am J Clin Nutr.* 2006. 84; 971-974.
4. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. Issue 6. Art. No.: CD000253.
5. Smailhodzic D, van Asten F, Blom AM, Mohlin FC, den Hollander AI, van de Ven JP, van Huet RA, Groenewoud JM, Tian Y, Berendschot TT, Lechan-

- teur YT, Fauser S, de Bruijn C, Daha MR, van der Wilt GJ, Hoyng CB, Klevering BJ. Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2014. 9;e112682.
6. Liu R, Wang T, Zhang B, Qin L, Wu C, Li Q, Ma L. Lutein and zeaxanthin supplementation and association with visual function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014. 56;252-8.
 7. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015. 102; 1196-206.
 8. Hogg RE, Woodside JV, McGrath A, Young IS, Vioque JL, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Fletcher AE. Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. *Ophthalmology*. 2016. S0161-6420; 31351-3.
 9. ANEXO 5 Tablas de Recomendaciones (Normativas y recomendaciones nutricionales) Por cortesía de Novartis Consumer Health.
 10. Wade, N. Red Wine Ingredient Increases Endurance, Study Shows. *New York Times*; November 16 2006.
 11. Chun OK, Chung SJ, Song WO. Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *J Nutr*. 2007. 137;1244-52.
 12. Jean-Louis Bresson, Albert Flynn, Marina Heinonen, Karin Hulshof, Hannu Korhonen, Pagona Lagiou, Martinus Løvik, Rosangela Marchelli, Ambroise Martin, Bevan Moseley, Hildegard Przyrembel, Seppo Salminen, Sean (J.J.) Strain, Stephan Strobel, Inge Tetens, Henk van den Berg, Hendrik van Loveren and Hans Verhagen. European Food Safety Authority. Scientific Opinion: Labelling reference

- intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *The EFSA Journal*. 2009. 1176;1–11.
13. “Tabla de oligoelementos: Función, alimentos y suplementos”, de las página web de Vida Naturalia: <http://www.vidanaturalia.com/tabla-de-oligoelementos-funcion-alimentos-y-suplementos/>
 14. “La alimentación preventiva y en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad” obtenido de la página web de nutrición personalizada: https://nutricionpersonalizada.wordpress.com/2010/01/15/degeneracion_macular_edad/
 15. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of Age-Related Macular Degeneration Association With Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121, 785-792.
 16. Velilla S, García-Medina JJ, Póns-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, Arévalo JF, Gallego-Pinazo R. Smoking and Age-Related Macular Degeneration. Review and update. *J Ophthalmol*.2013; 2013: 895147.
 17. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, Moore AT, Bird AC. Genetic Factors in AMD Study Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2006; 90, 75-80.
 18. Seddon JM. Genetic and Environmental Underpinnings to Age-Related Ocular Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14).ORSF28-ORSF30.

Capítulo XI.

Los suplementos con antioxidantes y ácidos grasos esenciales

Begoña Olmedilla Alonso^a,
Ricardo Casaroli-Marano^b,
José J. García-Medina^c,
María D. Pinazo-Durán^{d,e}

a. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid.

b. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina & Hospital Clínic de Barcelona (IDIBAPS), Universidad de Barcelona.

c. Red Temática de Investigación Cooperativa, OFTARED. Nodos de Barcelona y Valencia.

d. Servicio de Oftalmología, Hospital Reina Sofía, y Departamento de Cirugía, Universidad de Murcia, Murcia.

e. Unidad Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia"/IFISABIO y Unidad de Oftalmobiología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia.

¿Son necesarios los suplementos con antioxidantes/ácidos grasos esenciales en los pacientes con enfermedades retinianas?

La dieta y algunos componentes de los alimentos están identificados como factores de riesgo para el origen o desarrollo de diversas enfermedades crónicas y entre ellas, algunas enfermedades oculares (1). Dado que son de origen y desarrollo multifactorial, los enfoques de tratamiento también deberían serlo y entre ellos está el nutricional. Existen numerosas evidencias sobre el papel de los nutrientes en la prevención de la degeneración macular asociada la edad (DMAE) y su progresión a estadios más avanzados. El primer estudio a gran escala con compuestos antioxidantes fue el AREDS (2) [vitaminas C y E, zinc y cobre en cantidades que superaban 5, 26, 10 y 2 veces las recomendaciones de ingesta dietética, respectivamente (3) (Tabla 1) y β -caroteno, en cantidad diez veces superior a la ingesta media española (4)]. La incorporación a la anterior formulación, de luteína y zeaxantina (en sustitución del β -caroteno), en cantidad diez veces superior a la ingesta media española (5), de ácido docosahexaenoico (DHA) (350 mg) y ácido eicosapentanoico (EPA) (650 mg), y una reducción de zinc (de 80 a 25 mg/d), no representó una mayor reducción del riesgo de progresión de DMAE (6). Sin embargo, interesa como alternativa para el β -caroteno, que usado como suplemento en exfumadores provoca un mayor riesgo e incidencia de cáncer de pulmón.

La medicina basada en la evidencia permite concluir que existe un efecto protector de los mencionados suplementos (utilizados en cantidades superiores a las alcanzables con medios dietéticos) sobre la progresión de la DMAE, aunque no en su prevención, en sujetos mayores de 55 años. Sin embargo, el papel de los complementos nutricionales en otras patologías retinianas (retinopatía diabética, oclusiones vasculares y distrofias retinianas) todavía está por aclarar. El uso de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ presentan un nivel de evidencia moderado, y para la suplementación con vitamina D y ácidos grasos polinsaturados ω -3 el nivel de evidencia es débil (7). De una manera indirecta, la suplementación diaria con ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ redujo el riesgo de DMAE en mujeres (edad \geq 40 años), al disminuir los niveles séricos de homocisteína (8).

Por otro lado, la información sobre la suplementación nutricional en pacientes con retinopatía diabética es escasa y no concluyente, ya que pocos estudios (9,10), a largo plazo, han evaluado la utilidad de los antioxidantes y vitaminas (C y E) sobre la evolución de esta patología. En cuanto a la retinopatía del prematuro, el efecto de la vitamina E se ha valorado mediante un meta-análisis (de seis ensayos clínicos), observándose una reducción en el riesgo sólo en algunos recién nacidos con muy bajo peso, junto con una predisposición a determinados efectos adversos (11).

El papel de la suplementación nutricional en la retinosis pigmentaria parece también ser limitado. Se ha observado un discreto efecto beneficioso de la vitamina A en el mantenimiento de los registros electroretinográficos a largo plazo (12,13), mientras que la combinación de taurina+ditiagem+vitamina E presenta un efecto protector sobre la pérdida periférica del campo visual en estos pacientes (13,14).

¿Existe una fórmula perfecta de estos suplementos?

Las fórmulas que han mostrado mejores resultados en la DMAE son las de los estudios AREDS (ver apartado anterior)(2,6,15), por ser los estudios de mayor envergadura (tamaño muestral, tiempo de intervención y seguimiento) y haber obtenido una reducción del 25% en el riesgo de progresión de la DMAE. La valoración global del beneficio/riesgo de estas fórmulas sugiere que el uso de luteína y zeaxantina podría ser más adecuado que el de β -caroteno en este tipo de suplementos (16). Sin embargo, se necesitan más estudios con objetivos clínicos bien definidos y en grupos homogéneos de pacientes, ya que los compuestos utilizados en los suplementos, tienen capacidad de modular factores y procesos implicados en la patogénesis, pero no de forma prefijada ni tampoco estable a lo largo del tiempo (17).

Tomo una, dos, tres pastillas, ¿Qué dosis es la más recomendable?

La cantidad de suplementos (o “complementos alimenticios” en Real Decreto 1487/2009) dependerá de la situación nutricional y del tipo y estadio de la enfermedad. Dado que los complementos alimenticios tienen como finalidad satisfacer las necesidades nutricionales concretas de colectivos de población bien definidos, en el caso de sujetos con enfermedades retinianas, la dosis se determinará en base al estado nutricional y las preferencias/aversiones dietéticas del sujeto y según el conocimiento científico existente para alcanzar el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad.

En el caso de nutrientes (ej. vitaminas, minerales, ácidos grasos esenciales), se deben tener en consideración las cantidades de ingesta recomendadas (ej. las indicadas en la ref. 3) y los límites máximos de ingesta tolerable (UL, en inglés). Para los no considerados

nutrientes (ej. luteína, zeaxantina, hidroxitirosol, resveratrol), sería aconsejable conocer la ingesta media que la población tiene a partir de la dieta. Los posibles efectos tóxicos/adversos dependerán no solo de la dosis sino también del tiempo durante el cual se ingieren. Así, los compuestos liposolubles (ej. vitaminas A y E, β -caroteno, luteína) se almacenan en el organismo y por tanto se podrían administrar en menores cantidades si se plantea un uso a largo plazo, y en cambio, los hidrosolubles (ej. vitamina C, resveratrol) necesitarían un aporte más regular para mantener su concentración en el organismo.

Actualmente, los suplementos nutricionales destinados a sujetos con DMAE presentan formulaciones con concentraciones de todos los compuestos superiores a las de la ingesta dietética media, pero inferiores a las dosis utilizadas en los estudios AREDS (2,6) y en otros estudios (18). Finalmente, hay que recordar que en el curso de estas enfermedades influyen no sólo compuestos aislados, sino también hábitos dietéticos, estilo de vida, factores ambientales y epigenéticos y los antecedentes genéticos, entre otros, y todo ello varía según las poblaciones estudiadas, por tanto, serían necesarios estudios en población europea a fin de determinar el efecto real de los complementos nutricionales en la disminución de riesgo de prevención de las enfermedades de la retina, y en especial en la DMAE.

¿Deben tomarse sin interrupción, y durante toda la vida?

Aunque actualmente se desconocen las dosis eficaces en relación con cada proceso fisiológico /patológico, es de interés mantener un aporte sistemático no sólo de nutrientes sino también de otros compuestos por los beneficios en calidad de vida y disminución de riesgo de enfermedad que pueden aportar. En relación con la DMAE, existen dos cuestiones claves: a) ¿La población en general debe tomar suplementos

de antioxidantes para reducir su riesgo a partir de una determinada edad (prevención primaria)?, b) ¿Deberían las personas con DMAE tomar suplementos antioxidantes para ralentizar la progresión de la enfermedad (prevención secundaria)?. En cuanto a la suplementación en población general a partir de aproximadamente 50 años, los resultados de los ensayos clínicos no aportan pruebas convincentes de que su utilización permita una disminución en el riesgo. En cambio, las personas con DMAE, en las fase inicial o intermedia, pueden experimentar un retraso moderado en la progresión de la enfermedad con una suplementación antioxidante específica a largo plazo (no inferior a 5 años) (6,15,16).

El tiempo durante el cual se debería utilizar una suplementación a la dieta plantea aspectos relacionados con la seguridad en relación con la posible toxicidad / efectos adversos que se pueda producir (ver apartado anterior y posterior) de forma directa por el propio compuesto o por interacciones con otros micronutrientes o con componentes minoritarios de interés en la dieta.

¿Los suplementos con antioxidantes/ ácidos grasos esenciales tienen efectos adversos?

Para la mayoría de estos compuestos no se conocen signos de toxicidad específicos, pero sí se conoce el papel interdependiente que muchos de ellos presentan en el metabolismo y funciones. Así, el exceso en el aporte de alguno puede determinar posibles interacciones (sinérgicas o antagónicas) con otros componentes de la dieta, tanto a nivel de absorción, como de captación en los tejidos, con el consiguiente riesgo de que al aumentar el aporte de unos, se actúe en detrimento de otros componentes minoritarios, que también pudieran ser de interés. Por ello, en los tratamientos a largo plazo suele ser más beneficioso el aporte continuado de pequeñas cantidades más que

el aporte de cantidades elevadas durante periodos cortos de tiempo, pero esto también dependerá de las características del sujeto y de la situación de su enfermedad. En este contexto sería útil la utilización de marcadores para controlar la seguridad de estas ingestas, valorando biomarcadores de estatus (ej. concentración en sangre o en pigmento macular) y de otras variables potencialmente relacionados (ej. exceso de ingesta zinc interfiere en la biodisponibilidad del cobre; el exceso de β -caroteno compite en la absorción de luteína ingerida simultáneamente).

En la tabla 1 se muestran las ingestas máximas tolerables de algunos componentes usados en los suplementos alimenticios y las ingestas recomendadas.

Resumen del capítulo

El aporte de algunos componentes de los alimentos (sobre todo de las vitaminas C y E, zinc, luteína y zeaxantina), presentes también en tejido ocular, han mostrado beneficios en el tratamiento de algunas enfermedades retinianas, principalmente en la DMAE, al ser utilizados en cantidades superiores a las que habitualmente se obtienen por medios dietéticos.

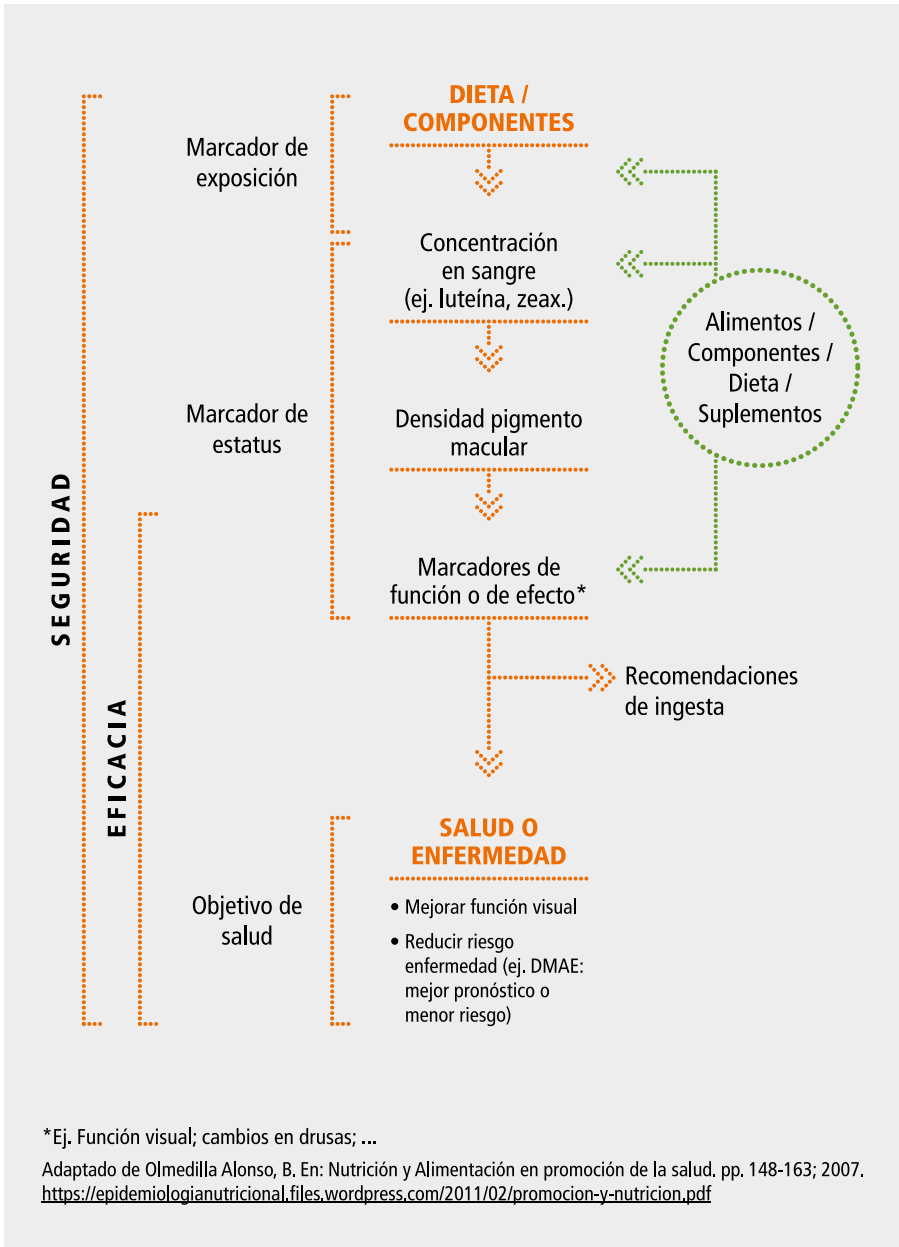
La suplementación con los mencionados compuestos disminuyó el riesgo de progresión de la DMAE, aunque no su prevención, en sujetos mayores de 55 años. En cambio, no muestra beneficios en sujetos sin síntomas de enfermedad.

Aunque no están definidas las dosis eficaces en relación con cada proceso patológico, es de interés mantener un aporte sistemático de los mencionados compuestos por los efectos beneficiosos que pueden aportar en cuanto a calidad de vida (ej. mejoría en la función visual) y disminución del riesgo de enfermedades.

Debido al origen y desarrollo multifactorial de estas enfermedades y a que los mencionados compuestos tienen un papel interdependiente (entre ellos y con

| Nutriente | UL [ref.] | Dosis asociada con efectos adversos [ref.] | Ingesta recomendada [ref.] | Observaciones |
|------------|---------------|--|--|--|
| Vitamina E | 1000 mg/d [3] | | 15 mg/d [3] | |
| Vitamina C | 2000 mg/d [3] | | 90 mg/d (hombres) 75 mg/d (mujeres) [3] | |
| Zinc | 40 mg/d [3] | | 11 mg/d (hombres) 8 mg/d (mujeres) [3] | |
| Luteína | | 15 mg/d [19] 20 mg/d [20] | 0,7 mg luteína/d ^a < 0,1 mg zeaxantina / d ^a [5] | Carotenodermia y ésteres luteína en sangre con 15mg/día/4 meses. ^a Ingesta media en población española [5] |
| β-caroteno | | 20 mg/d | 1,5 mg/d ^b | Suplementación a largo plazo, ingesta asociada a aumento de cáncer de pulmón en fumadores. [3] ^b Ingesta media en población Española [4] |
| DHA | 1 g/d [21] | | | |
| EPA | [21] | | [21] | No hay datos disponibles. Ingesta media 50 mg/d (España) |
| EPA+DHA | 1 g/d [21] | > 3 g/d ^c [21] | 250 mg/d 2-4 g/d [21] | ^c Cita recomendación de la FDA (USA). Para obtener efectos beneficiosos con suplementación. Intervención a largo plazo. |

Tabla 1. Ingestas máximas, dosis asociadas con efectos adversos e ingestas recomendadas de vitaminas, carotenoides y ácidos grasos usados en complementos alimenticios.



*Ej. Función visual; cambios en drusas; ...

Adaptado de Olmedilla Alonso, B. En: Nutrición y Alimentación en promoción de la salud. pp. 148-163; 2007. <https://epidemiologianutricional.files.wordpress.com/2011/02/promocion-y-nutricion.pdf>

Figura 1. Esquema de la relación dieta/nutrición con enfermedades retinianas.

otros componentes en la dieta) en el metabolismo y funciones en el organismo, se necesitan más estudios con complementos alimenticios con objetivos clínicos bien definidos, en grupos homogéneos de pacientes y con la utilización de biomarcadores adecuados (de estatus nutricional y de objetivos clínicos).

Referencias bibliográficas

1. Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment 2009-2013. WHO. 2010. http://www.who.int/blindness/ACTION_PLAN_WHA62-1-English.pdf
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, β -carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. Arch Ophthalmol. 2001; 119:1417-1436.
3. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001). www.nap.edu
<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/5DRI%20Values%20SummaryTables%2014.pdf>
https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/recommended_intakes_individuals.pdf
4. Beltrán de Miguel B, Estévez-Santiago R, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). Int J Food Sci Nutr. 2015;66(6):706-712.

5. Estévez-Santiago R, Beltrán de Miguel B, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary lutein, zeaxanthin and lycopene intakes and sources in the Spanish Survey of Dietary Intake (2009-2010). *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67(3):305-313.
6. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005-2015.
7. Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(3):186-190.
8. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):335-341.
9. Millen AE, Klein R, Folsom AR, et al. Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:865-873.
10. Garcia-Medina JJ, Pinazo-Durán MD, Garcia-Medina M, et al. A 5-year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:637-643.
11. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr.* 1997;131:844-850.
12. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:761-772.
13. Grover AK, Samson SE. Antioxidants and vision health: facts and fiction. *Mol Cell Biochem.* 2014; 388(1-2):173-183.

14. Pasantes-Morales H, Quiroz H, Quesada O. Treatment with taurine, diltiazem, and vitamin E retards the progressive visual field reduction in retinitis pigmentosa: a 3-year follow-up study. *Metab Brain Dis.* 2002;17:183–197.
15. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS Report no 36. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(3):272-277.
16. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report No 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(2):142-9.
17. Lien EL, Hammond BR. Nutritional influences on visual development and function. *Prog Ret Eye Res.* 2011;30:188-203.
18. Lawrenson JG, Grzybowski A. Controversies in the use of nutritional supplements in ophthalmology. *Current Pharm Design.* 2015;21:4667-4672.
19. Granado F, Olmedilla B. Risk assessment of lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;47:327-328.
20. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Reg Toxicol Pharmacol.* 2006; 45: 289-298.
21. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J.* 2012;10(7):2815-2863.

Capítulo XII.

Actualización sobre ensayos clínicos con antioxidantes en las enfermedades retinianas

Ricardo Casaroli-Marano^{a,b},
Jose J. García-Medina^{b,c,d},
María D. Pinazo-Durán^{b,d}

a. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina & Hospital Clínic de Barcelona (IDIBAPS), Universidad de Barcelona.

b. Red Temática de Investigación Cooperativa, OFTARED. Nodos de Barcelona y Valencia.

c. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Reina Sofía, y Departamento de Oftalmología y Optometría, Universidad de Murcia, Murcia.

d. Unidad Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" IFISABIO y Unidad de oftalmobiología celular y molecular de la Universidad de Valencia, Valencia.

Los mejores ensayos clínicos con antioxidantes en las enfermedades retinianas

En la tabla 1 se resumen los principales ensayos clínicos controlados, aleatorizados y a larga escala, con más de 1 año de seguimiento clínico, sobre el papel de los suplementos antioxidantes en DMAE y retinopatía diabética (RD) (9-11).

Ensayos clínicos con administración oral de suplementos antioxidantes en pacientes con enfermedades retinianas

En la tabla 2 se resumen los principales ensayos clínicos actuales controlados, aleatorizados y a larga escala, sobre el papel de los suplementos antioxidantes en las enfermedades retinianas (<https://clinicaltrials.gov/>) (antioxidants supplements and retina; acceso: 23 Abr 16).

| Ensayo Clínico | Patología | Conclusión | Referencia |
|--|-----------|---|--|
| The Beaver Dam Eye Study | DMAE | Asociación indirecta entre ingesta de vitamina A, E y Zn y la incidencia de drusas grandes y alteraciones pigmentarias. | Am J Epidemiol 148:204, 1998. |
| The Rotterdam Eye Study | DMAE | Ingesta de beta-carotenos, vitamina C, E y Zn se asocian con un riesgo reducido de DMAE. | JAMA 294:3101, 2005. |
| The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) | DMAE | Ingesta de la formulación AREDS (vitamina C, E, beta-carotenos, Zn y Cu) reducen el riesgo de evolución hacia formas clínicas avanzadas de DMAE. | Arch Ophthalmol 119:1417, 2001. |
| US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration (US Twin) | DMAE | Efecto protector de la ingesta de ácidos grasos polinsaturados omega-3 para la aparición de DMAE. | Arch Ophthalmol 124:995, 2006. |
| The Carotenoids Age-Related Eye Disease Study (CAREDS) | DMAE | Dietas ricas en luteína-zeaxantina protegen mujeres con edad inferior a los 75 años para los estadios clínicos intermedios de DMAE. | Arch Ophthalmol 124:1151, 2006. |
| The Australian Blue Mountains Eye Study | DMAE | Ingesta de zeaxantina induce a una baja incidencia de aparición de estadios clínicos iniciales y estadios clínicos avanzados de DMAE. | Ophthalmology 115:334, 2008. |
| The Dietary Ancillary Study of the Eye Disease Case-Control Study (DSEDCS) | DMAE | Ingesta de luteína-zeaxantina se asoció a un menor riesgo de DMAE. | Am J Epidemiol 153:424, 2001. |
| The French POLA Study | DMAE | Niveles séricos aumentados de vitamina E pueden prevenir la evolución de los estadios clínicos intermediarios hacia estadios clínicos avanzados de DMAE. | Arch Ophthalmol 117:1384, 1999. |
| The North American National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) | DMAE | Niveles séricos aumentados de vitamina E pueden conferir un menor riesgo para la aparición de estadios clínicos iniciales de DMAE. | Am J Epidemiol 153:424, 2001. |
| The Lutein and Antioxidant Supplementation Study Trial (The Veteran LAST) | DMAE | Asociación positiva entre la ingesta de beta-carotenos y la mejoría de la visión en pacientes con DMAE. | Optometry 75:216, 2004. |
| The Age-Related Eye Disease Study (AREDS2) | DMAE | La suplementación adicional de luteína-zeaxantina, y ácidos grasos polinsaturados (DHA+EPA) en la formulación AREDS original no confiere un aumento en la reducción del riesgo de progresión de la DMAE. | JAMA 309:2005, 2013. |
| The TOZAL Study | DMAE | Ingesta de la formulación TOZAL (Taurine, ácido grasos polinsaturados omega-3, luteína, Zn, antioxidantes) demostró estabilización o mejoría de la visión en pacientes con DMAE. | BCM Ophthalmol 7:3, 2007. |
| The Carotenoids in Age-Related Maculopathy Italian Study (CARMIS) | DMAE | Ingesta de la formulación CARMIS (antioxidantes, vitaminas, luteína, astaxantina) demostró estabilización o mejoría de la visión en pacientes con DMAE. | Eur J Ophthalmol 22:216, 2012. |
| The San Luis Valley Diabetes Study | RD | No efecto protector con la ingesta de beta-carotenos, vitamina C y E con relación a la evolución clínica de la RD. | Ophthalmology 105:2264, 1998. |
| The Third National Health and Nutrition Examination | RD | No efecto protector de niveles serológicos altos de alpha-tocoferol y ácido ascórbico con relación a la evolución clínica de la RD. | Am J Epidemiol 158:225, 2003. |
| The Diabetes Control and Complications Trial | RD | La dieta baja en grasas disminuye la tasa de la progresión de la RD en pacientes con la DM1. | Diabetes Care 10:1, 1987. |
| Bursell y colaboradores | RD | La ingesta de Vitamina E mejoró el flujo sanguíneo de los capilares retinianos, inicialmente reletificado. | Diabetes Care 22:1245, 1999. |
| Ribeiro y colaboradores | RD | La ingesta de dobesilato de calcio previene la rotura de la BHR interna (fluorofotometría) y previene la aparición de microaneurismas y hemorragias en los pacientes con RD. | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244:1591, 2006. |
| The Calcium Dobesilate in Diabetic Macular Edema Study (CALDIRET) | RD | La ingesta de dobesilato de calcio no previene la aparición de un EMD clínicamente significativo. | Lancet 373:1364, 2009. |
| García-Medina y colaboradores | RD | La ingesta de una formulación antioxidante disponible comercialmente previene la progresión clínica de la retinopatía, además de conservar los niveles antioxidantes plasmáticos con reducción de la MDA. No se observó efecto sobre la agudeza visual. | Eur J Ophthalmol 21:637, 2011. |
| The Clinical Trial on Alpha Lipoic Acid in Diabetic Macular Edema (RETIPON) | RD | La ingesta de ácido alfa-lipoico no previene la aparición de un EMD clínicamente significativo. | Ophthalmologica 226:127, 2011. |

Tabla 1. Principales ensayos clínicos sobre el papel de los suplementos antioxidantes en las enfermedades retinianas.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad. RD: Retinopatía Diabética. BHR: Barrera hemato-retiniana. MDA: Malondialdehído. Zn: Zinc. Cu: Cobre

| Estudio | Identificador NT | Condición | Intervenciones | Promotor | Estado |
|---|------------------|--|---------------------------------|---|---------------|
| Effect of Antioxidants on Oxygen Induced Vasoconstriction in Lipopolysaccharide (LPS) Induced Inflammatory Model in Humans. | NCT00914576 | Estrés oxidativo. Inflamación retiniana | Suplementos antioxidantes | Vienna University (Austria) | finalizado |
| Effect of Antioxidants on Ocular Blood Flow, Endothelial Function, and Cytokine Levels in LPS Induced Inflammatory Model in Humans. | NCT00431691 | Estrés oxidativo. Inflamación retiniana | Suplementos antioxidantes | Vienna University (Austria) | finalizado |
| Effect of Retaron® on Oxygen Induced Retinal Vasoconstriction in LPS Induced Inflammatory Model in Humans. | NCT02221089 | Estrés oxidativo. Inflamación retiniana | Suplementos antioxidantes | Vienna University (Austria) | finalizado |
| Effects of Vitamin C on Hyperoxia-Induced Reduction of Retinal Blood Flow. | NCT00712907 | Estrés oxidativo. Oxigenación retiniana | Vitamina C | Vienna University (Austria) | finalizado |
| Antioxidant Systems and Age-Related Macular Degeneration. | NCT00668213 | DMAE | Suplemento AREDS | Vanderbilt University (USA) | finalizado |
| Effects of Antioxidants on Human Macular Pigments. | NCT00718653 | DMAE | Luteína + extracto de té verde | National Eye Institute (USA) | finalizado |
| Superoxide Dismutase (SOD) as Antioxidant Treatment of Age Related Macular Degeneration (ARMD). | NCT00800995 | DMAE | Superóxido dismutasa | Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhone-Alpe (Francia) | finalizado |
| Drusen Morphology Changes in Nonexudative Age-related Degeneration After Oral Antioxidants Supplementation. | NCT02264938 | DMAE | Suplemento AREDS | Hospital Germans Trias i Pujol (España) | finalizado |
| Resveratrol for Exudative Age-Related Macular Degeneration (AGED). | NCT02625376 | DMAE | Trans-resveratrol | Poitiers University Hospital (Francia) | activo |
| Lutein/Zeaxanthin and Omega-3 Supplementation in Persons Over Age 60. | NCT00121589 | DMAE | Luteína | National Eye Institute (USA) | finalizado |
| The Use of Alpha Lipoic Acid for the Treatment and Prevention of Diabetic Retinopathy (ALA-TPD). | NCT01880372 | RDNP moderada | Ácido alfa-lipoico | Ferris State University (USA) | reclutamiento |
| Oral Vitamin A Supplementation in Neonates With Birth Weight < 1500 g. | NCT02102711 | ROP | Vitamina A | IRCCS Policlinico San Matteo (Italia) | reclutamiento |
| Skin and Serum Carotenoids in Preterm Infants Fed on a Formula Supplemented With Carotenoids. | NCT00872664 | ROP | Carotenoides | University of Utah (USA) | finalizado |
| Randomized Trial of Vitamin A and Vitamin E Supplementation for Retinitis Pigmentosa. | NCT00000114 | RP | Vitamina A / Vitamina E | National Eye Institute (USA) | finalizado |
| The Effect of Oral Administration of 9-cis B Carotene Rich Powder of the Alga <i>Dunaliella bardawil</i> . | NCT01680510 | RP | Alga <i>Dunaliella bardawil</i> | Sheba Medical Center (Israel) | reclutamiento |
| Clinical Trial of Lutein for Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A. | NCT00346333 | RP | Luteína | National Eye Institute (USA) | finalizado |
| The Effect of Oral Administration of 9-cis Rich Powder of the Alga <i>Dunaliella bardawil</i> on Visual Functions in Adolescent Patients With Retinitis Pigmentosa. | NCT02018692 | RP | Alga <i>Dunaliella bardawil</i> | Sheba Medical Center (Israel) | inicio |
| Saffron Supplementation in Stargardt's Disease (STARSAF02). | NCT01278277 | Enfermedad de Stargardt/ <i>Fundus flavimaculatus</i> | Suplemento SAFFRON | Catholic University of the Sacred Heart (Italia) | activo |
| Treatment of Congenital Stationary Night Blindness With an Alga Containing High Dose of Beta Carotene. | NCT00569023 | CNEC <i>Fundus albipunctatus</i> | Alga <i>Dunaliella bardawil</i> | Sheba Medical Center (Israel) | finalizado |

Tabla 2. Principales ensayos actuales con antioxidantes en patología retiniana.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad. RDNP: Retinopatía Diabética No Proliferativa. RP: Retinosis Pigmentaria. ROP: Retinopatía de la Prematuridad. CNEC: Ceguera Nocturna Estacionaria Congénita.

Efectos adversos de los suplementos antioxidantes en pacientes con enfermedades retinianas

Aunque considerados como seguros, los suplementos antioxidantes, sobre todo administrados en altas dosis, pueden presentar algunos efectos perjudiciales. Por lo general, los ensayos clínicos no son lo suficiente grandes para medir resultados poco frecuentes, tales como los efectos adversos graves. En este sentido las principales evidencias que se han podido constatar fueron:

1. Se ha visto que el principal efecto adverso para los individuos que toman altas dosis de Zn se encontraba en un mayor riesgo de ingreso hospitalario por enfermedades del aparato genitourinario (1). La ingesta de Zn también puede provocar anemias, debido a una depleción sérica secundaria de los niveles circulantes de cobre, motivo por el cual se suele asociar este elemento en las formulaciones que contienen Zn (2).

2. Existen evidencias, a partir de estudios a larga escala que recomiendan evitar suplementos con β -carotenos en individuos que fuman o han estado expuestos al amianto, debido a un riesgo aumentado de padecer cáncer de pulmón (3,4). Con base a dichas evidencias, y debido a este riesgo potencial observado en fumadores y exfumadores, el estudio AREDS2 (5) sugiere que la luteína-zeaxantina podría ser un sustituto más seguro para las formulaciones que contengan β -carotenos.

3. En una amplia revisión Cochrane (6,7), donde se ha analizado el uso de los suplementos antioxidantes para la prevención de la mortalidad por diferentes causas, se han revisado los resultados de 78 ensayos clínicos con aproximadamente 300.000 participantes. Se ha concluido que no habían evidencias consistentes para un efecto preventivo, sea primario o secundario, de los suplementos antioxidantes. También se ha visto que los β -carotenos y la vitamina E se asociaran con

un aumento de la mortalidad, así como también las dosis elevadas de vitamina A. De forma similar, se ha relacionado la utilización de la vitamina E con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes (8). Asimismo, la toxicidad grave inducida por hipervitaminosis A puede provocar daño hepático, irritabilidad, trastornos visuales, hipercalcemia, delirio y coma (9).

4. Los ácidos grasos ω -3 desempeñan varias acciones pero una de ellas es que cambian la expresión de genes relacionados con el proceso oxidativo resultando una acción antioxidante (12). Por esta y otras propiedades son comúnmente incluidos en ciertos compuestos nutraceuticos. Sin embargo se ha demostrado que los ácidos grasos ω -3 tienen propiedades antitrombóticas (tanto antiagregantes como anticoagulantes) con lo que pueden interferir con otros medicamentos como el ácido acetilsalicílico (13). Además por sus propiedades antiinflamatorias pueden modular la acción de fármacos antiinflamatorios como el ibuprofeno (14).

Resumen del capítulo

Los ensayos clínicos que han estudiado hasta ahora la suplementación antioxidante (SA) en enfermedades retinianas fueron realizados principalmente en DMAE y RD con resultados esperanzadores. Aunque actualmente siguen probándose diversos compuestos y combinaciones antioxidantes y refinándose los ensayos en DMAE y RD, se ha empezado a investigar en otras afectaciones retinianas como la retinosis pigmentaria y la retinopatía de la prematuridad. Sin embargo no hay que olvidar los posibles efectos adversos de la SA. Más de 70 ensayos clínicos sugieren que la suplementación con β -carotenos y vitaminas A y E pueden aumentar ligeramente el riesgo de mortalidad. Además, los nutraceuticos que incorporan ácidos grasos ω -3 pueden interferir con diversos medicamentos, ya que por su efecto antitrombótico natural potencian la acción del ácido acetil salicílico (aspirina) y otros

anticoagulantes, favoreciendo hemorragias, y por su efecto antiinflamatorio pueden modificar la acción del ibuprofeno o similares. Ensayos clínicos actuales y futuros pueden ayudar a dilucidar la función de los SA en las patologías retinianas, así como establecer las combinaciones apropiadas, dosis más efectivas y delimitar sus posibles incompatibilidades e interacciones con fármacos y alimentos.

Referencias bibliográficas

1. Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol*. 2007;177:639–643.
2. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005–2015.
3. 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;330:1029–1035.
4. Omenn GS. Chemoprevention of lung cancers: lessons from CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial, and prospects for the future. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:184-191.
5. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report No 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142-9.
6. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG and Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007176.

7. Evans JR, Lawrenson JG. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014;34(4):390-396.
8. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:1338-1347.
9. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging.* 2014;11(9):637-652.
10. Schmidl D, Garhöfer G, Schmetterer L. Nutritional supplements in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(2):105-121.
11. García-Medina JJ, Del Rio-Vellosillo M, Zanon Moreno V, et al. Antioxidant Supplements and Diabetic Retinopathy. In: Preedy VR, Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. Elsevier, London, 2014. Cap 22, pp 213-220.
12. Schmidt S, Stahl F, Mutz KO, et al. Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutr Metab.* 2012;23(1):45.
13. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(3):441-445.
14. Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Phar.* 2009;66(13):1169-1179.

Capítulo XIII.

Actualización sobre investigación con modelos animales de degeneración retiniana e influencia de la suplementación con neuroprotectores

Isabel Pinilla^a, Laura Campello^{a,b}, Pedro Lax^{a,b}, Nicolás Cuenca^{a,b}

a. Red Temática de investigación cooperativa, OFTARED. Nodo de Alicante.

b. Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La neurodegeneración es un proceso común en la gran mayoría de las degeneraciones retinianas. Basándose en este hecho, se han probado múltiples tratamientos neuroprotectores en distintos modelos degenerativos. La finalidad del tratamiento neuroprotector es mantener la retina en el mejor estado posible para prolongar la viabilidad de las células retinianas. Esto lo podemos conseguir bien suministrando factores neurotróficos, inhibiendo las vías proapoptóticas o suplementando factores que mejoren la viabilidad de las células (1).

Terapias antiapoptóticas en las enfermedades retinianas

La apoptosis es la vía que conduce a la muerte celular. Afecta inicialmente a un tipo celular, como los fotorreceptores, seguida de la muerte posterior del resto de las células de la retina. Se pretende disminuir esta degeneración celular asociada a la enfermedad. Para ello se han utilizado distintas sustancias de las cuales destacaremos:

- El TUDCA, o ácido tauroursodesoxicólico: componente de la bilis del oso, se ha sintetizado y utilizado con éxito enlenteciendo la degeneración retiniana en modelos animales como el ratón rd10 (2), en modelos de daño retiniano inducidos por luz (2) o la rata

P23H (3) (Figura 1). El TUDCA disminuye la apoptosis de los fotorreceptores y mantiene la conectividad sináptica. Además, el TUDCA no tiene sólo propiedades antiapoptóticas, sino también antiinflamatorias, antioxidante y actividad chaperona, demostrado en neovascularizaciones inducidas por láser o en modelos de desprendimiento de retina (4).

- Rasagilina: es un inhibidor de la monoamino oxidasa que ha mostrado, a través de la su acción en la vía de las caspasas, tener efectos neuroprotectores en un ratón modelo de RP (prph2/rds) (5).
- Norgestrel, con efectos similares a la progesterona, también ha mostrado tener propiedades neuroprotectoras en dos modelos animales de RP: la degeneración inducida por luz y el rd10 (6).
- Proinsulina: la proinsulina es capaz de enlentecer la degeneración retiniana en modelos animales como el ratón rd10 o la rata P23H (7, 8).

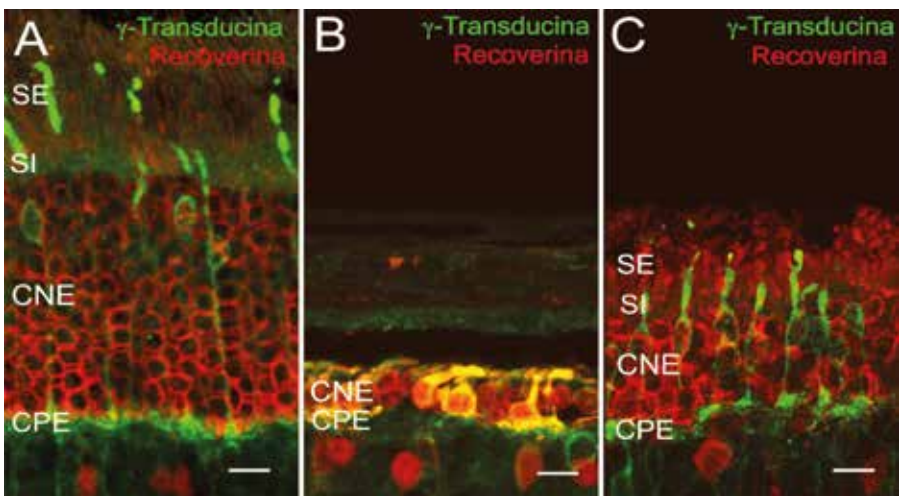


Figura 1. Efecto neuroprotector del TUDCA en un modelo de retinosis pigmentaria. A) Conos (verde) y bastones (rojo) en una rata normal (control). B) Degeneración de los conos y bastones en la rata P23H. C) Sección de retina de la rata P23H tratada con TUDCA donde se observan la protección de los fotorreceptores. SE: segmento externo. SI: segmento interno. CNE: capa nuclear externa. CPE: capa plexiforme externa. Escala 10 micras.

Agentes antioxidantes y antiinflamatorios

Se han utilizado como tratamiento de las degeneraciones retinianas los siguientes compuestos:

- La curcumina: es un polifenol que provoca inhibición de distintos genes antiinflamatorios, con propiedades demostradas tanto en líneas celulares (661W o ARPE19) sometidas a estrés oxidativo o NMDA (9-11) como en ratas tratadas con estreptozotocina para inducir diabetes experimental (12), modelos murinos de estrés oxidativo o la rata P23H (13).
- Luteína y zeaxantina: son carotenoides, denominados pigmentos maculares. Su suplementación en líneas celulares ARPE-19 o en cultivos de neuronas retinianas disminuye el daño foto-oxidativo (14, 15). También son capaces de reducir el estrés oxidativo en modelos de isquemia reperfusión (16).
- Azafrán: los ingredientes activos del azafrán como el safranal y las crocinas son carotenoides con capacidad antioxidante demostrada en la retina (17). En distintos estudios han mostrado disminuir la degeneración celular retiniana en animales sometidas a daño lumínico o expuestas a la luz (18, 19), inhibir daño retiniano isquémico o la pérdida de células ganglionares en modelos de isquemia reperfusión (20, 21), enlentecer la degeneración de fotorreceptores en la rata P23H (22), o prevenir el daño en retinas murinas expuestas a NMDA (23).
- Catequinas: son un grupo de antioxidantes polifenólicos encontrados en el té verde. La más potente y abundante es la galato de epigalato catequina. En inyecciones intraoculares protege los fotorreceptores de rata cuando se administra nitroprusiato o yodato sódico (24), en administración oral reduce el daño de células ganglionares en modelos de isquemia reperfusión (25), reduce la pérdida neuronal y células en apoptosis en daño retiniano por luz (26, 27), reduce la pérdida de fotorreceptores en la rata P23H (28),

promueve la supervivencia de células ganglionares después de axotomía o de tratamiento con NMDA (29, 30). Además inhibe la migración y adhesión de células de EPR y la secreción de VEGF en cultivos sometidos a hipoxia (31).

- **Extracto de Ginkgo biloba:** protege del daño retiniano por radicales libres o peroxidación lipídica, mediante sus dos ingredientes activos, los flavonoides y terpenoides. Ha demostrado mejorar la supervivencia de las células ganglionares en ratas sometidas a daño traumático del nervio óptico (32) y de los fotorreceptores tras daño lumínico tanto en líneas celulares como en animales. También ha mostrado acción protectora retiniana en modelos de isquemia reperfusión, de glaucoma o disminuir la inflamación retiniana en ratas sometidas a diabetes por estreptozotocina (33).

- **Resveratrol:** es un polifenol abundante en el vino tinto. Se ha evidenciado que tiene efectos protectores en animales en los estadios precoces de daño diabético, disminuyendo el VEGF y el estrés oxidativo y el número de células en apoptosis, previniendo la reducción del espesor retiniano. La administración de resveratrol sólo o en conjunción con otras sustancias, previene la aparición de membranas neovasculares en modelos murinos inducidas por láser (34). Enlentece la pérdida de fotorreceptores en modelos de desprendimiento de retina (35) y el adelgazamiento retiniano si se administra de modo profiláctico previo a la isquemia (36) o daño inducido por luz (37), además de disminuir la pérdida de células ganglionares después de la sección del nervio óptico o proteger en la retinopatía por exposición al oxígeno (38, 39). En líneas células de EPR previene el daño celular secundario a estrés oxidativo, muerte celular por oxisterol, e inhibe la migración de EPR (40).

- **Quercetina:** es un flavonoide antiinflamatorio y con propiedades antioxidantes que previene frente al estrés oxidativo en líneas de EPR, inhibe la migración celular e inicio de la angiogénesis en células endotelial-

les coriorretinianas de mono y de EPR (41), y disminuye las especies reactivas de oxígeno después de someter a los cultivos a estrés oxidativo (42).

- N-acetil-cisteína: es capaz de reducir el daño oxidativo y preservar la función de los conos en modelos animales de RP (rd1, rd10) (43). También disminuye los marcadores de estrés oxidativo y la inflamación en modelos de retinopatía diabética, e inhibe la peroxidación lipídica y mantiene la actividad de la glutatión peroxidasa en ratas con hipertensión ocular (44, 45). Además aminora el efecto de la hipoxia en cultivos de EPR (46).
- Cocktail de antioxidantes: la administración de α -tocoferol, ácido ascórbico, Mn(III) tetrakisporfirina y ácido α -lipoico en 3 modelos animales de RP (rd1, rd10 y Q334ter) reduce el daño oxidativo y mejora el mantenimiento de los conos y la función retiniana (47). El uso de luteína, zeaxantina, α -lipoico y L-glutathion reducido enlentece la pérdida de fotorreceptores al disminuir el daño oxidativo en el ratón rd1 (48).

Eficacia de los factores neurotróficos

Por último comentar la utilización de factores neurotróficos exógenos para disminuir la degeneración retiniana. Los factores neurotróficos son sustancias secretadas endógenamente, cuya función es promover la proliferación celular, maduración, supervivencia y/o regeneración, encargándose de la homeostasis celular. A nivel ocular las principales fuentes de factores neurotróficos son el EPR y las células de Müller. Son sustancias con vida media corta necesitando distintas estrategias terapéuticas para prolongar su supervivencia.

Se han empleado con éxito tanto en modelos de lesión retiniana por luz, modelos de RP, isquemia, desprendimiento de retina, etc, por ejemplo BDNF (49), GDNF (50), bFGF (51), CNTF (52), PEDF (53), RdCVF (Rod-derived cone viability factor) (54). Kolomeyer y

Zarbin han publicado una revisión sobre los efectos *in vivo* en modelos animales de la administración de factores neurotróficos exógenos (55).

Referencias bibliográficas

1. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, Pinilla I. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 2014;43:17-75.
2. Boatright JH, Moring AG, McElroy C, Phillips MJ, Do VT, Chang B, et al. Tool from ancient pharmacopoeia prevents vision loss. *Mol Vis* 2006;12:1706-14.
3. Fernández-Sánchez L, Lax P, Pinilla I, Martín-Nieto J, Cuenca N. Tauroursodeoxycholic acid prevents retinal degeneration in transgenic P23H rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):4998-5008.
4. Mantopoulos D, Murakami Y, Comander J, Thanos A, Roh M, Miller JW, Vavvas DG. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) protects photoreceptors from cell death after experimental retinal detachment. *PLoS One* 2011;6(9):e24245.
5. Eigeldinger-Berthou S, Meier C, Zulliger R, Lecaudé S, Enzmann V, Sarra GM. Rasagiline interferes with neurodegeneration in the Prph2/rds mouse. *Retina* 2012;32(3):617-28.
6. Doonan F, Cotter TG. Norgestrel may be a potential therapy for retinal degenerations. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(5):579-81.
7. Corrochano S, Barhoum R, Boya P, Arroba AI, Rodríguez-Muela N, Gómez-Vicente V, Bosch F, de Pablo F, de la Villa P, de la Rosa EJ. Attenuation of vision loss and delay in apoptosis of photoreceptors induced by proinsulin in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4188-94.
8. Fernández-Sánchez L, Lax P, Isiegas C, Ayuso E, Ruiz JM, de la Villa P, Bosch F, de la Rosa EJ, Cuenca N.

- Proinsulin slows retinal degeneration and vision loss in the P23H rat model of retinitis pigmentosa. *Hum Gene Ther* 2012;23(12):1290-300.
9. Woo JM, Shin DY, Lee SJ, Joe Y, Zheng M, Yim JH, Callaway Z, Chung HT. Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen. *Mol Vis* 2012;18:901-8.
 10. Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, Agbaga MP, Tran JT, Wicker L, Kasus-Jacobi A, Elliott MH, Rao CV, Anderson RE. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free Radic Biol Med* 2009;46(5):672-9.
 11. Matteucci A, Cammarota R, Paradisi S, Varano M, Balduzzi M, Leo L, et al. Curcumin protects against NMDA-induced toxicity: a possible role for NR2A subunit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):1070-7.
 12. Emoto Y, Yoshizawa K, Uehara N, Kinoshita Y, Yuri T, Shikata N, Tsubura A. Curcumin suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor apoptosis in Sprague-Dawley rats. *In Vivo* 2013;27(5):583-90.
 13. Vasireddy V, Chavali VR, Joseph VT, Kadam R, Lin JH, Jamison JA, et al. Rescue of photoreceptor degeneration by curcumin in transgenic rats with P23H rhodopsin mutation. *PLoS One* 2011;6(6):e21193.
 14. Bian Q, Qin T, Ren Z, Wu D, Shang F. Lutein or zeaxanthin supplementation suppresses inflammatory responses in retinal pigment epithelial cells and macrophages. *Adv Exp Med Biol* 2012;723:43-50.
 15. Chucair AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, During A, Chew EY, Politi LE. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5168-77.
 16. Dilsiz N, Sahaboglu A, Yildiz MZ, Reichenbach A. Protective effects of various antioxidants during

- ischemia-reperfusion in the rat retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(5):627-33.
17. Bisti S, Maccarone R, Falsini B. Saffron and retina: neuroprotection and pharmacokinetics. *Vis Neurosci* 2014;31(4-5):355-61.
 18. Laabich A, Vissvesvaran GP, Lieu KL, Murata K, McGinn TE, Manmoto CC, et al. Protective effect of crocin against blue light- and white light-mediated photoreceptor cell death in bovine and primate retinal primary cell culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3156-63.
 19. Maccarone R, Di Marco S, Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):1254-61.
 20. Ishizuka F, Shimazawa M, Umigai N, Ogishima H, Nakamura S, Tsuruma K, Hara H. Crocetin, a carotenoid derivative, inhibits retinal ischemic damage in mice. *Eur J Pharmacol* 2013;703(1-3):1-10.
 21. Qi Y, Chen L, Zhang L, Liu WB, Chen XY, Yang XG. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway. *Exp Eye Res* 2013;107:44-51.
 22. Fernández-Sánchez L, Lax P, Esquivá G, Martín-Nieto J, Pinilla I, Cuenca N. Safranal, a saffron constituent, attenuates retinal degeneration in P23H rats. *PLoS One* 2012;7(8):e43074.
 23. Zhang B, Osborne NN. Oxidative-induced retinal degeneration is attenuated by epigallocatechingallate. *Brain Res* 2006;1124(1):176-87
 24. Yang Y, Qin YJ, Yip YW, Chan KP, Chu KO, Chu WK, et al. Green tea catechins are potent anti-oxidants that ameliorate sodium iodate-induced retinal degeneration in rats. *Sci Rep* 2016;6:29546.
 25. Zhang B, Safa R, Rusciano D, Osborne NN. Epigallocatechingallate, an active ingredient from green tea, attenuates damaging influences to the

- retina caused by ischemia/reperfusion. *Brain Res* 2007;1159:40-53.
26. Zhang B, Rusciano D, Osborne NN. Orally administered epigallocatechingallate attenuates retinal neuronal death *in vivo* and light-induced apoptosis *in vitro*. *Brain Res* 2008;1198:141-52.
 27. Costa BL, Fawcett R, Li GY, Safa R, Osborne NN. Orally administered epigallocatechingallate attenuates light-induced photoreceptor damage. *Brain Res Bull* 2008;76(4):412-23.
 28. Pinilla I, Fuentes-Broto L, Perdices L, Segura FJ, Insa G, Orduna E, Sanchez-Cano. Cuenca N. Synergistic effects of melatonin and epigallocatechingallate improve visual function in an animal model of Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(12): e-abstract 2740.
 29. Peng PH, Chiou LF, Chao HM, Lin S, Chen CF, Liu JH, Ko ML. Effects of epigallocatechin-3-gallate on rat retinal ganglion cells after optic nerve axotomy. *Exp Eye Res* 2010;90(4):528-34.
 30. Chen F, Jiang L, Shen C, Wan H, Xu L, Wang N, Jonas JB. Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in the adult rat retina. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):e609-15.
 31. Chen R, Hollborn M, Grosche A, Reichenbach A, Wiedemann P, Bringmann A, et al. Effects of the vegetable polyphenols epigallocatechin-3-gallate, luteolin, apigenin, myricetin, quercetin, and cyanidin in primary cultures of human retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2014;20:242-58.
 32. Ma K, Xu L, Zhang H, Zhang S, Pu M, Jonas JB. The effect of ginkgo biloba on the rat retinal ganglion cell survival in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol* 2010;88(5):553-7.
 33. Bucolo C, Marrazzo G, Platania CB, Drago F, Leggio GM, Salomone S. Fortified extract of red berry, Ginkgo biloba, and white willow bark in experi-

- mental early diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2013;2013:432695.
34. Nagai N, Kubota S, Tsubota K, Ozawa Y. Resveratrol prevents the development of choroidal neovascularization by modulating AMP-activated protein kinase in macrophages and other cell types. *J NutrBiochem* 2014;25(11):1218-25.
 35. Huang W, Li G, Qiu J, Gonzalez P, Challa P. Protective effects of resveratrol in experimental retinal detachment. *PLoS One* 2013;8(9):e75735.
 36. Vin AP, Hu H, Zhai Y, Von Zee CL, Logeman A, Stubbs EB Jr, et al. Neuroprotective effect of resveratrol prophylaxis on experimental retinal ischemic injury. *Exp Eye Res* 2013;108:72-5.
 37. Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, et al. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol* 2010;177(4):1725-31.
 38. Kim SH, Park JH, Kim YJ, Park KH. The neuroprotective effect of resveratrol on retinal ganglion cells after optic nerve transection. *Mol Vis* 2013;19:1667-76.
 39. Kim WT, Suh ES. Retinal protective effects of resveratrol via modulation of nitric oxide synthase on oxygen-induced retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24(2):108-18.
 40. Dugas B, Charbonnier S, Baarine M, Ragot K, Delmas D, Ménétrier F, et al. Effects of oxysterols on cell viability, inflammatory cytokines, VEGF, and reactive oxygen species production on human retinal cells: cytoprotective effects and prevention of VEGF secretion by resveratrol. *Eur J Nutr* 2010;49(7):435-46.
 41. Li F, Bai Y, Zhao M, Huang L, Li S, Li X, Chen Y. Quercetin inhibits vascular endothelial growth factor-induced choroidal and retinal angiogenesis *in vitro*. *Ophthalmic Res* 2015;53(3):109-16.
 42. Areias FM, Rego AC, Oliveira CR, Seabra RM. Antioxidant effect of flavonoids after ascorbate/

- Fe(2+)-induced oxidative stress in cultured retinal cells. *Biochem Pharmacol* 2001;62(1):111-8.
43. Lee SY, Usui S, Zafar AB, Oveson BC, Jo YJ, Lu L, et al. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2011;226(7):1843-9.
 44. Tsai GY, Cui JZ, Syed H, Xia Z, Ozerdem U, McNeill JH, Matsubara JA. Effect of N-acetylcysteine on the early expression of inflammatory markers in the retina and plasma of diabetic rats. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37(2):223-31.
 45. Ozdemir G, Tolun FI, Gul M, Imrek S. Retinal oxidative stress induced by intraocular hypertension in rats may be ameliorated by brimonidine treatment and N-acetyl cysteine supplementation. *J Glaucoma* 2009;18(9):662-5.
 46. Gerona G, López D, Palmero M, Maneu V. Antioxidant N-acetyl-cysteine protects retinal pigmented epithelial cells from long-term hypoxia changes in gene expression. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(4):309-14.
 47. Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11300-5.
 48. Miranda M, Arnal E, Ahuja S, Alvarez-Nölting R, López-Pedrajas R, Ekström P, et al. Antioxidants rescue photoreceptors in rd1 mice: Relationship with thiol metabolism. *Free Radic Biol Med* 2010;48(2):216-22.
 49. Unoki K, LaVail MM. Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(3):907-15.
 50. Read SP, Cashman SM, Kumar-Singh R. POD nanoparticles expressing GDNF provide structural and functional rescue of light-induced retinal

degeneration in an adult mouse. *MolTher* 2010;18(11):1917-26.

51. Lau D, McGee LH, Zhou S, Rendahl KG, Manning WC, Escobedo JA, Flannery JG. Retinal degeneration is slowed in transgenic rats by AAV-mediated delivery of FGF-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3622-33.
52. Cayouette M, Behn D, Sendtner M, Lachapelle P, Gravel C. Intraocular gene transfer of ciliary neurotrophic factor prevents death and increases responsiveness of rod photoreceptors in the retinal degeneration slow mouse. *J Neurosci* 1998;18(22):9282-93.
53. Cao W, Tombran-Tink J, Elias R, Sezate S, Mrazek D, McGinnis JF. *In vivo* protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(7):1646-52.
54. Yang Y, Mohand-Said S, Danan A, Simonutti M, Fontaine V, Clerin E, et al. Functional cone rescue by RdCVF protein in a dominant model of retinitis pigmentosa. *MolTher* 2009;17(5):787-95.
55. Kolomeyer AM, Zarbin MA. Trophic factors in the pathogenesis and therapy for retinal degenerative diseases. *Surv Ophthalmol* 2014;59(2):134-65.

Capítulo XIV.

El ejercicio físico en enfermedades retinianas

Elena Millá Griñó

*Unidad de glaucoma y genética. Institut Comtal d'Oftalmologia, Barcelona.
Unidad de glaucoma. Hospital Clínic, Barcelona.
Universidad de Barcelona.
Red Temática de Investigación Cooperativa OFTARED. Nodo de Barcelona.*

La Organización Mundial de la Salud reconoce la inactividad física como un factor de riesgo clave en la prevención y control de enfermedades (Tabla 1) (1). Los niveles de ejercicio físico se pueden objetivar mediante dispositivos de control que se colocan en el pecho del paciente a fin de registrar la actividad física y también cardíaca mediante cuestionarios (2).

| Grupo diana | Recomendaciones | Además |
|----------------------------------|---|--|
| Niños y jóvenes (5-17 años) | 60 minutos de actividad moderada a vigorosa diaria sobretodo aeróbica y fortalecimiento muscular 3 veces por semana. | Si las sesiones de actividad física son de más de 60 minutos proporcionan beneficios adicionales para la salud. |
| Adultos (de 18 a 64 años) | 150 minutos de actividad aeróbica moderada o 75 minutos vigorosa a la semana, o una combinación entre ambas + actividades de fortalecimiento muscular 2 veces por semana | Para beneficios adicionales incrementar a 300 minutos de moderada o 150 minutos de vigorosa o combinación entre ambas. |
| Adultos mayores (más de 65 años) | La recomendación para el fortalecimiento muscular y actividades aeróbicas es la misma que para los adultos. En casos de movilidad reducida realizar actividades para prevenir caídas y mejorar equilibrio 3 veces por semana. | Si por otros motivos de salud no pueden realizarse los ejercicios propuestos el individuo debe ser lo más físicamente activo como sus condiciones le permitan. |

Tabla 1. Recomendaciones generales de la OMS sobre el ejercicio físico y la salud (1).

Ejercicio físico en las enfermedades retinianas

En el estudio longitudinal de prevalencia de enfermedades oculares Andhra Pradesh realizado en India se tuvo en cuenta el estado de fragilidad física de los sujetos como factor de riesgo y fue evaluado mediante la fuerza de agarre de la mano, la velocidad de deambulación y de levantarse de la posición de sedestación (3). En el estudio de Malan et al., se relacionó la presencia de disregulación de la microvasculatura retiniana por disfunción endotelial vascular con los niveles de depresión crónica en pacientes de raza negra los cuales presentaban mayores niveles de alcoholismo, obesidad y menor actividad física (2). Estudios animales han demostrado un aumento en la expresión de genes pro estrés oxidativo en las retinas de aquellos individuos con un menor nivel de ejercicio físico. Se dedujo que el ejercicio físico regular puede ser clave en reducir el estrés oxidativo retiniano (4). Además se sabe que el ejercicio tiene un poderoso efecto sobre el sistema inmune, y fácilmente altera la producción de citoquinas especialmente IL-6, IL-1, TNF- α , IL-18 y IFN gamma que estarían implicadas activamente en la modulación de la plasticidad sináptica y la neurogénesis (5) (Fig.1). Otro estudio en ratones RD10 con retinosis pigmentaria evaluó si el ejercicio voluntario (estudios previos con sujetos sometidos a ejercicio obligatorio fueron menos concluyentes) puede ser neuroprotector y se objetivó que los animales más activos conservaban mayores niveles de agudeza visual y densidad de fotorreceptores retinianos a través de la liberación de un mediador, la tropomiosina quinasa B que había sido implicada en el efecto beneficioso del ejercicio sobre la memoria a través de efectos reguladores en el hipocampo. Además se observó que el ejemplo de los progenitores en cuanto a su mayor predisposición a practicar ejercicio tenía una gran influencia en sus descendientes. Los autores concluyen que dentro de los límites de estos experi-

mentos, el ejercicio es una intervención efectiva en las degeneraciones retinianas lo que puede extrapolarse a la condición humana (6). Se sugiere que correr es un tipo de ejercicio fácil y barato y ya se ha demostrado eficaz en otra patología ocular como el glaucoma (7).

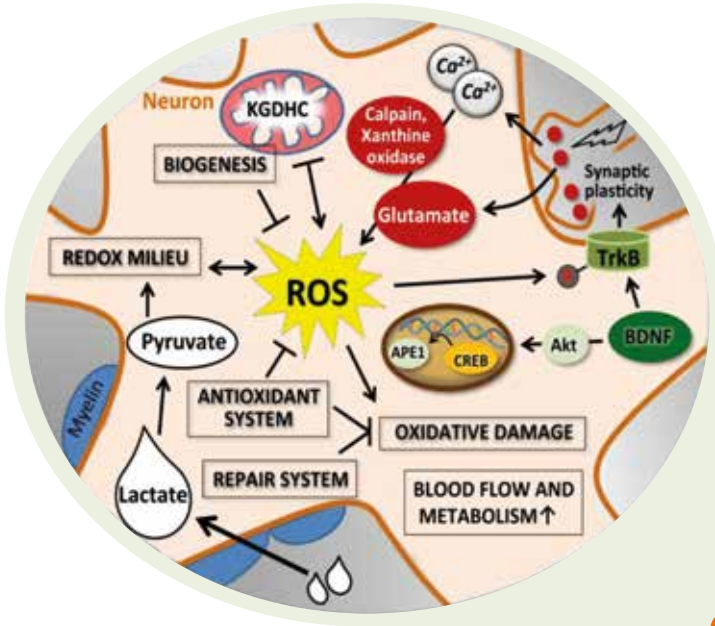


Figura 1. El ejercicio tiene efectos significativos en el cerebro. El ejercicio aumenta el flujo de sangre y el metabolismo del cerebro, por lo tanto, altera el estado redox de las neuronas. Los cambios de adaptación al entrenamiento físico implican la sobre-regulación de las enzimas antioxidantes y de reparación, la biogénesis mitocondrial y la regulación redox de diferentes vías de señalización (5).

Resumen del capítulo

En resumen, el ejercicio físico es uno de los aspectos del estilo de vida modificables, que pueden intervenir tanto en el riesgo de padecer una enfermedad de la retina, como en el curso de la misma, como así se ha demostrado para la retinopatía diabética, la retinopatía hipertensiva y las oclusiones vasculares retinianas actuando positivamente sobre el estrés oxidativo, la inflamación y respuesta inmune así como en los mecanismos de apoptosis, entre otros procesos etiopatogénicos.

Referencias bibliográficas

1. Pekka O, Titze S. Physical activity recommendations for public health: development and policy context. *EPMA J.* 2011; 2(3): 253–259.
2. Malan L, Hamer M, von Känel R et al. Chronic depression symptoms and salivary NOx are associated with retinal vascular dysregulation: The SABPA study. *Nitric Oxide* 2016; 2; 10-17.
3. Rohit CK, Gudlavalleti VS, Srinivas M et al. Longitudinal Andhra Pradesh Eye Disease Study: rationale, study design and research methodology. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 44: 95–105.
4. Kim CS, Park S, ChunInt Y et al. Treadmill Exercise Attenuates Retinal Oxidative Stress in Naturally-Aged Mice: An Immunohistochemical Study. *J. Mol. Sci.* 2015; 16: 21008-21020.
5. Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. In press. *Free Rad Biol Med.* 2016.
6. Hanif A, Lawson EC, Prunty M et al. Neuroprotective Effects of Voluntary Exercise in an Inherited Retinal Degeneration Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:6839–6846.

7. Williams PT. Relationship of Incident Glaucoma versus Physical Activity and Fitness in Male Runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 August ; 41(8): 1566–1572.

