

Uso de nutracéuticos en el manejo de la catarata

Dr+Vet by Böhmen Pharma

Introducción y Objetivo

El cristalino es una lente que actúa como una lente biconvexa, lenticular, flexible y avascular, cuya principal función es la de enfocar los objetos en las distintas distancias correctamente.

Las estructuras que conforman el cristalino son:

1. La cápsula, que lo envuelve de forma completa.
2. El epitelio anterior, que se encuentra debajo de la cápsula anterior.
3. Las fibras del cristalino. Lo dividen en una corteza circundante y un núcleo central. Estas fibras se forman a lo largo de toda la vida constituyendo capas que se forman desde el exterior al interior.

La naturaleza avascular del cristalino hace que sus necesidades metabólicas dependan de las sustancias que difunden desde el humor acuoso, siendo la glucosa la principal fuente de energía del cristalino [1], [2].

Sabiendo que la catarata es una enfermedad progresiva crónica y que la única solución curativa consiste en cirugía, desde Dr+Vet queremos ofrecer un apoyo nutricional a los animales que puedan padecer o ya padezcan esta enfermedad como forma de intentar retrasar su aparición o ralentizar su evolución a través de la dieta. En esta *review* queremos resumir una serie de estudios y artículos en los que hemos basado el diseño de nuestro producto Oculus+.

Catarata geriátrica

La catarata es una opacidad del cristalino que causa una disminución en la visión. El envejecimiento es su principal causa, pero también la obesidad, diabetes y la dieta.

La inflamación, la oxidación, el balance osmótico y el metabolismo energético y proteico del cristalino son factores importantes en la formación de cataratas [3]. Ya que la dieta modula estos procesos, la relación entre alimentos o componentes dietéticos específicos y el desarrollo de catarata ha sido prospectivamente evaluada [3]–[5].

En concreto, las cataratas están asociadas a una pérdida de proteínas de bajo peso molecular (solubles), un aumento de la actividad enzimática hidrolítica y proteolítica, así como una mayor proporción en el contenido de agua del cristalino [1], [6]. La consecuencia de todo ello es la rotura

de las fibras del cristalino, la muerte celular y la formación de hendiduras [1], [2].

El cristalino al envejecer reduce su capacidad de neutralizar radicales libres y de minimizar el daño oxidativo, así como se reduce la eficacia de las enzimas protectoras como la superóxido dismutasa [7]. Los niveles de componentes con capacidad antioxidante como el glutatión o el ácido ascórbico también decrecen con la edad. Los radicales libres de oxígeno incrementan también por exposición a la luz ultravioleta, por formación de derivados del óxido de colesterol i la disfunción mitocondrial [8].

La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) causa peroxidación de lípidos, desnaturalización de proteínas y reticulación que se agregan dentro del cristalino y conducen a la formación de cataratas [7].

La catarata diabética

El desarrollo de la opacificación del cristalino es un problema importante en los perros diabéticos [9]. La opacidad aparece rápidamente a medida que la glucosa en el cristalino se metaboliza a sorbitol, el alcohol de azúcar de la glucosa [10]. El metabolismo lenticular normal de la glucosa a dióxido de carbono y agua ocurre sobre todo a través del metabolismo anaeróbico, dada la naturaleza avascular del cristalino y su falta de mitocondrias generalizada (solamente en el epitelio del cristalino). La enzima hexoquinasa metaboliza la glucosa en glucosa-6-fosfato, pero, cuando esta enzima está saturada, se activa la aldosa reductasa, que convierte la glucosa en sorbitol, con un potencial osmótico superior a la glucosa. Este gradiente osmótico, atrae agua al cristalino y resulta en una causa de desarrollo de cataratas [11].

Uso del ácido alfa lipoico

El ácido alfa lipoico es un potente antioxidante e inhibidor de la aldosa reductasa. El ácido alfa lipoico también regenera el glutatión, la coenzima q10 y las vitaminas C y E a sus formas reducidas, actuando como inhibidor de la oxidación lipídica [13]. Se ha demostrado que la administración tópica de un inhibidor de la aldosa reductasa ralentiza la aparición de catarata en perros diabéticos [14], [15]. Efectos similares en el cristalino se han observado con la administración oral de ácido alfa lipoico juntamente con otros antioxidantes en perros, retrasando la aparición de cataratas respecto al grupo placebo, incluso mostrando cierta mejora en perros con catarata ya desarrollada [16]. El ácido alfa lipoico también ha mostrado beneficios en estudios en ratones con diabetes inducida, mostrando protección de las células ganglionares de la retina [17].

En otro estudio preliminar en perros diabéticos se observó que aquellos que

tomaban suplemento oral de ácido alfa lipoico tardaban de media 80 días más en desarrollar catarata que el grupo placebo (en el transcurso de un año). Aquellos que no desarrollaron catarata siguen tomando el producto [12].

Luteína i Zeaxantina

Algunos estudios observacionales sugieren que los carotenoides luteína y zeaxantina podrían tener algún papel en la prevención de las cataratas. Estos dos pigmentos son los únicos presentes en el cristalino humano [18]. Tienen la habilidad de filtrar y absorber la luz de longitud de onda corta potencialmente dañina y por tanto reducir el estrés oxidativo [19].

En estudios in vitro con células epiteliales del cristalino humano incubadas con luteína y zeaxantina antes de la exposición al peróxido de hidrógeno o a la radiación de luz ultravioleta-B se observa que los carotenoides protegen las células del cristalino de la oxidación de proteínas, la peroxidación de lípidos y el daño del ADN, y también da como resultado un aumento de los niveles de glutatión en respuesta a estrés oxidativo [20], [21].

Algunos estudios clínicos han observado que la ingesta dietética alta de luteína/zeaxantina protege contra el desarrollo y la progresión de la catarata nuclear [3], [22], [23]. Por otro lado, otros estudios no encontraron relación entre la ingesta de carotenoides i las cataratas, como por ejemplo el estudio AREDS2 [7].

Minerales (Zinc i cobre)

El zinc es un oligoelemento que influye en el metabolismo celular a través de una variedad de mecanismos, parece desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la función ocular normal. Este elemento está presente en altas concentraciones en tejidos oculares. El zinc tiene efecto antioxidante en los tejidos [24].

La deficiencia de zinc se ha relacionado con el envejecimiento y con enfermedades geriátricas que cursan con un aumento de ratio cobre/zinc y estrés oxidativo sistémico en general [24].

La diabetes y el zinc tienen relación: la diabetes altera la homeostasis del zinc y la deficiencia de zinc aumenta las complicaciones de la diabetes. La suplementación de zinc ayuda a reducir el estrés oxidativo causado por la diabetes y podría ayudar a reducir la hiperglicemia [25]. Una suplementación excesiva de zinc puede causar un déficit de cobre por el mecanismo de interacción/regulación entre estos dos elementos [24].

En estudios in vivo con ratones con catarata diabética inducida se observó que la suplementación de zinc colaboraba a evitar el engrosamiento del cristalino y a reducir las especies reactivas de oxígeno del cristalino. Aquellos animales con suplementación de zinc tenían reducida la actividad de las enzimas aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa y acumulaban un 25% menos de sorbitol [25].

Minerales (Calcio)

El calcio es un componente importante del humor acuoso, la hipocalcemia es un factor predisponente para la formación de cataratas [26]. La vitamina D altera el metabolismo del calcio con mecanismos relacionados con la hormona paratiroidea. De esta interacción se concluye que niveles bajos de vitamina D contribuyen a la degeneración de la lente [26].

Vitaminas A, C y E

Se ha estudiado las propiedades beneficiosas de complejos multivitamínicos demostrando los efectos beneficiosos en decrecer el riesgo de desarrollar catarata nuclear y cortical, aunque no de la capsular posterior. Los complejos multivitamínicos

también ralentizan la progresión de cataratas una vez aparecen [3]. Los niveles bajos de vitaminas A, C y E pueden predisponer a la formación de cataratas [26].

Vitaminas D3, K

La vitamina K tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y está relacionada con el metabolismo de la glucosa y la insulina [5].

En estudios observacionales se ha correlacionado una ingesta alta de vitamina K1 con un riesgo reducido a desarrollar cataratas y posterior cirugía en humanos. También se ha asociado con niveles de glucosa circulantes en sangre menores y en menor riesgo de diabetes tipo 2 [5].

La vitamina D es una prohormona esteroidea, presente en el cuerpo en forma D2 y D3. Es una vitamina antioxidante y colabora con la reducción del estrés oxidativo. También tiene propiedades antiinflamatorias (inhibiendo liberación de citocinas proinflamatorias y aumentando liberación de citocinas antiinflamatorias) y previene la excesiva estimulación de células T citotóxicas [27]. Los niveles de vitamina D en pacientes con cataratas acostumbran a ser bajos [26], [27]. Se ha demostrado que niveles deficitarios de vitamina D causan cataratas en niños y juntamente con estudios observacionales en adultos senior se ha relacionado con la catarata senil [27].

Vitaminas B (B1, B2, B3, B6, B7, B9, B12)

En humanos, se ha observado que la ingesta vía oral de vitaminas B2, B3, B6 y B12 reduce el desarrollo de opacidades nucleares y corticales en el cristalino [3], [7].

Las vitaminas del grupo B pueden ayudar a mantener la respuesta celular al estrés oxidativo actuando como cofactores en la activación enzimática de los antioxidantes.

La riboflavina (B2) y la niacina (B3), una vez convertidas en sus formas biológicamente activas como flavina adenina dinucleótido (FAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), contribuyen a la reducción del glutatión al actuar como cofactor y reductor, para la enzima glutatión reductasa [28].

El papel de las vitaminas B6 y B12 en la prevención del daño oxidativo se puede atribuir a su función en la vía metabólica

que elimina la homocisteína, en la que B12 y B6 actúan como cofactores enzimáticos [7].

Un estudio en medicina humana en población desnutrida comparaba un grupo placebo con un grupo suplementado con vitaminas del grupo B mostró que en el grupo con suplemento de vitaminas hubo una reducción en la aparición y progresión de las opacidades nucleares de la lente [29].

Bibliografía

- [1] M. Davidson and S. Nelms, *Diseases of the canine lens and cataract formation. In Veterinary Ophthalmology.*, 5th ed. USA: Wiley-Blackwe, 2013.
- [2] David J. Maggs, Paul E. Miller, and Ron Ofri, *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, 6th ed. Elsevier, 2018.
- [3] L.-Q. Zhao, L.-M. Li, H. Zhu, and T. E. Evidence-Based Eye Disease Study Research Group, 'The Effect of Multivitamin/Mineral Supplements on Age-Related Cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, vol. 6, no. 3, pp. 931–949, Feb. 2014, doi: 10.3390/nu6030931.
- [4] T. S. Glaser *et al.*, 'The Association of Dietary Lutein plus Zeaxanthin and B Vitamins with Cataracts in the Age-Related Eye Disease Study AREDS Report No. 37', *Ophthalmology*, vol. 122, no. 7, pp. 1471–1479, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.opthta.2015.04.007.
- [5] M. L. Camacho-Barcia *et al.*, 'Association of dietary Vitamin K1 intake with the incidence of cataract surgery in an adult mediterranean population a secondary analysis of a randomized clinical trial', *JAMA Ophthalmol*, vol. 135, no. 6, pp. 657–661, Jun. 2017, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1076.
- [6] W. J. Daniel, N. E. Noonan, and K. N. Gelatt, 'Isolation and characterization of the crystallins of the normal and cataractous canine lens.', *Curr Eye Res*, vol. 3, no. 7, pp. 911–22, Jul. 1984, doi: 10.3109/02713688409167208.
- [7] T. S. Glaser *et al.*, 'The Association of Dietary Lutein plus Zeaxanthin and B Vitamins with Cataracts in the Age-Related Eye Disease Study AREDS Report No. 37', *Ophthalmology*, vol. 122, no. 7, pp. 1471–1479, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.opthta.2015.04.007.
- [8] A. Vejux, M. Samadi, and G. Lizard, 'Contribution of Cholesterol and Oxysterols in the Physiopathology of Cataract: Implication for the Development of Pharmacological Treatments', *J Ophthalmol*, vol. 2011, pp. 1–6, 2011, doi: 10.1155/2011/471947.
- [9] A. W. Basher and S. M. Roberts, 'Ocular Manifestations of Diabetes Mellitus: Diabetic Cataracts in Dogs', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 25, no. 3, pp. 661–676, May 1995, doi: 10.1016/S0195-5616(95)50061-0.
- [10] S. D. Varma, 'Aldose reductase and the etiology of diabetic cataracts.', *Curr Top Eye Res*, vol. 3, pp. 91–155, 1980.

- [11] J. F. Hejtmancik, S. A. Riazuddin, R. McGreal, W. Liu, A. Cvekl, and A. Shiels, 'Lens Biology and Biochemistry', in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier B.V., 2015, pp. 169–201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007.
- [12] D. L. Williams, 'Effect of oral alpha lipoic acid in preventing the genesis of canine diabetic cataract: A preliminary study', *Vet Sci*, vol. 4, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.3390/vetsci4010018.
- [13] E. Busse, G. Zimmer, B. Schopohl, and B. Kornhuber, 'Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo.', *Arzneimittelforschung*, vol. 42, no. 6, pp. 829–31, Jun. 1992.
- [14] P. F. Kador, T. R. Webb, D. Bras, K. Ketring, and M. Wyman, 'Topical KINOSTAT™ ameliorates the clinical development and progression of cataracts in dogs with diabetes mellitus', *Vet Ophthalmol*, vol. 13, no. 6, pp. 363–368, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00826.x.
- [15] P. F. Kador, M. Wyman, and P. J. Oates, 'Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat(®).', *Prog Retin Eye Res*, vol. 54, pp. 1–29, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.006.
- [16] D. Williams, 'An Oral Antioxidant Formulation Delaying and Potentially Reversing Canine Diabetic Cataract: A Placebo-controlled Double-masked Pilot Study', *Int J Diabetes Clin Res*, vol. 2, no. 1, Feb. 2015, doi: 10.23937/2377-3634/1410023.
- [17] E. Kan, Ö. Alici, E. K. Kan, and A. Ayar, 'Effects of alpha-lipoic acid on retinal ganglion cells, retinal thicknesses, and VEGF production in an experimental model of diabetes', *Int Ophthalmol*, vol. 37, no. 6, pp. 1269–1278, Dec. 2017, doi: 10.1007/s10792-016-0396-z.
- [18] K. J. Yeum, A. Taylor, G. Tang, and R. M. Russell, 'Measurement of carotenoids, retinoids, and tocopherols in human lenses.', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 36, no. 13, pp. 2756–61, Dec. 1995.
- [19] N. I. Krinsky, J. T. Landrum, and R. A. Bone, 'Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye.', *Annu Rev Nutr*, vol. 23, pp. 171–201, 2003, doi: 10.1146/annurev.nutr.23.011702.073307.
- [20] S. Gao *et al.*, 'Lutein and zeaxanthin supplementation reduces H2O2-induced oxidative damage in human lens epithelial cells.', *Mol Vis*, vol. 17, pp. 3180–90, 2011.
- [21] C. Chitchumroonchokchai, J. A. Bomser, J. E. Glamm, and M. L. Failla, 'Xanthophylls and α -Tocopherol Decrease UVB-Induced Lipid Peroxidation and Stress Signaling in Human Lens Epithelial Cells', *J Nutr*, vol. 134, no. 12, pp. 3225–3232, Dec. 2004, doi: 10.1093/jn/134.12.3225.
- [22] S. M. Moeller *et al.*, 'Associations between age-related nuclear cataract and lutein and zeaxanthin in the diet and serum in the Carotenoids in the Age-Related Eye Disease Study, an Ancillary Study of the Women's Health Initiative.', *Arch Ophthalmol*, vol. 126, no. 3, pp. 354–64, Mar. 2008, doi: 10.1001/archophth.126.3.354.
- [23] B. J. Lyle, J. A. Mares-Perlman, B. E. Klein, R. Klein, and J. L. Greger, 'Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study.', *Am J*

Epidemiol, vol. 149, no. 9, pp. 801–9, May 1999, doi:
 10.1093/oxfordjournals.aje.a009895.

- [24] B. H. Grahn, P. G. Paterson, K. T. Gottschall-Pass, and Z. Zhang, 'Zinc and the eye', *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 20, no. 2, pp. 106–118, 2001, doi: 10.1080/07315724.2001.10719022.
- [25] S. Barman and K. Srinivasan, 'Zinc Supplementation Ameliorates Diabetic Cataract Through Modulation of Crystallin Proteins and Polyol Pathway in Experimental Rats', *Biol Trace Elem Res*, vol. 187, no. 1, pp. 212–223, Jan. 2019, doi: 10.1007/s12011-018-1373-3.
- [26] K. Atalay, 'Serum Vitamin D Levels in Different Morphologic Forms of Age Related Cataract', *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, vol. 16, no. 2, pp. 178–182, 2020, doi: 10.4183/aeb.2020.178.
- [27] C. Öktem and F. Aslan, 'Vitamin D Levels in Young Adult Cataract Patients: A Case-Control Study', *Ophthalmic Res*, vol. 64, no. 1, pp. 116–120, Feb. 2021, doi: 10.1159/000509602.
- [28] J. A. Vinson, 'Oxidative stress in cataracts.', *Pathophysiology*, vol. 13, no. 3, pp. 151–62, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.pathophys.2006.05.006.
- [29] R. D. Sperduto *et al.*, 'The Linxian cataract studies. Two nutrition intervention trials.', *Arch Ophthalmol*, vol. 111, no. 9, pp. 1246–53, Sep. 1993, doi: 10.1001/archopht.1993.01090090098027.