

FUNDACION ESPAÑOLA  
DE LA NUTRICION

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**CAROTENOIDES  
Y SALUD HUMANA**

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE LA NUTRICIÓN  
(F.E.N.)**

**«Serie Informes»**

**CAROTENOIDES  
Y SALUD HUMANA**

**Begoña Olmedilla Alonso, Fernando Granado Lorenzo,  
e Inmaculada Blanco Navarro**

*Unidad de Vitaminas. Sección de Nutrición.  
Clínica Puerta de Hierro. Madrid*

**Madrid, septiembre de 2001**

---

---

Edita: FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE LA NUTRICIÓN (FEN)  
C/ Serrano, 17 - 2.º  
28001 MADRID. Tel.: 91 432 33 45 - Fax: 91 578 27 16

---

---

ISBN: 84-930544-2-9  
Depósito Legal:  
Fotocomposición: CICEGRAF, S. L.  
Imprime: EFCA, S. A.

---

---

# ÍNDICE

	<u>Página</u>
Prólogo .....	7
Introducción .....	11
Estructura química. Propiedades físico-químicas .....	13
Biodisponibilidad .....	17
1. Transporte y distribución a tejidos .....	20
2. Metabolismo y eliminación .....	21
Actividades biológicas .....	23
1. Función provitamínica A .....	23
2. Acciones y asociaciones .....	26
2.1. Cáncer .....	27
2.2. Enfermedades cardiovasculares .....	28
2.3. Cataratas y degeneración macular senil .....	30
Fuentes alimentarias .....	33
1. Variabilidad en las Tablas de composición de alimentos y bases de datos .....	34
Ingesta dietética. Necesidades y recomendaciones .....	37
Valoración del estado nutricional .....	39
Valores de referencia .....	43
Interpretación y evaluación de resultados .....	47
Perspectivas de futuro .....	49
Bibliografía .....	51

# Prólogo

La publicación de este estudio monográfico me proporciona una enorme satisfacción personal. Considero un privilegio el hallarme con ella de la forma cómoda que supone escribir un prólogo para la misma.

Esta monografía se ha realizado con el fin de presentar el progreso reciente en el conocimiento de los aspectos bioquímicos, nutricionales y médicos de los carotenoides. Para ello se ha compilado una extensa información bibliográfica y se ha aportado la propia experiencia de la Unidad de Vitaminas del Servicio de Nutrición de la Clínica Puerta de Hierro. De este modo, los autores confían proporcionar una referencia útil a los profesionales y estudiantes avanzados que están interesados por un tema de tanta actualidad.

Durante nuestra experiencia en Alemania observamos muchos casos de carotenodermia (xantosis palmo-plantar) en niños diabéticos. Se suponía que la dieta con tan abundantes vegetales (zanahoria, espinaca, haba, col, etc.) era la responsable del fenómeno. Ya, muchos años antes, el diabetólogo austríaco von Noorden describió la xantosis como “una coloración amarilla de la piel del diabético que aparece ligada a una incapacidad del hígado para convertir los carotenos en vitamina A”. Cuando regresamos a España, la idea de investigar la causa de la xantosis fue una preocupación persistente. No obstante, por entonces estimamos más prioritario el estudio cualitativo y cuantitativo de los carbohidratos solubles y fibra dietética en alimentos de amplio consumo en nuestro medio. Terminado este trabajo fue cuando nuestro grupo emprendió hace 10 años el análisis de los pigmentos carotenoides en alimentos vegetales y suero sanguíneo.

Esta labor se ha traducido en más de 20 publicaciones, muchas de ellas producto de la participación activa en diversos programas de la Unión Europea relacionados con la vitaminología.

Actualmente, podemos disponer de la composición de carotenoides y de equivalentes de retinol en verduras, hortalizas y frutas españolas. Asimismo, se han realizado determinaciones séricas de carotenoides y vitaminas liposolubles (A y E) en sujetos normales y pacientes diabéticos.

El estudio de un caso de tumor cerebral que presentó hiper- $\beta$ -carotenemia no relacionada con la dieta ha constituido para nosotros un

hallazgo sorprendente que cuestiona el ya complicado metabolismo de los carotenoides.

El interés de los carotenoides y otros nutrientes antioxidantes se halla centrado en la posible relación con las llamadas enfermedades crónico-degenerativas supuestamente debidas a estrés oxidativo (cáncer, afecciones cardiovasculares, catarata, degeneración macular senil, etc.). Una afirmación definitiva acerca de la importancia de determinados carotenoides ( $\beta$ -caroteno, licopeno, luteína, etc.) en la prevención de tales afecciones no puede realizarse en la actualidad.

En esta monografía queda claramente manifiesta la situación actual de la cuestión. Hasta el momento presente, la única función reconocida que los carotenoides presentan en el organismo es la capacidad de convertirse en vitamina A. Los autores realizan un estudio crítico sobre los mencionados carotenoides específicos y el riesgo de padecer las enfermedades crónicas señaladas. Después de afirmar que los beneficios de dichos compuestos y otros antioxidantes no están suficientemente probados concluyen diciendo que se necesitan más estudios de intervención. La búsqueda de biomarcadores y un mejor conocimiento sobre la biodisponibilidad podrán aclararnos todas las lagunas presentes. Finalmente, se apela por la seguridad de la ingesta de carotenoides a largo plazo, especialmente en ciertos grupos de riesgo.

Me satisface reconocer en esta ocasión la categoría humana y científica de los firmantes de esta monografía. Estas personas gozan de todo mi afecto y consideración.

Por último, agradecemos a la Fundación Española de la Nutrición —en la persona de su presidente, el profesor G. Varela— la gentileza de haber aceptado este trabajo para su publicación en la “Serie Informes”.

***E. Rojas Hidalgo***

*Presidente del C. Científico de la FEN*

*... “A carotenoid-free world would be crab to behold  
and a retinoid-free world...,  
would be swathed for us in eternal darkness”.*

*... “Un mundo sin carotenoides sería monótono de observar,  
igual que un mundo sin retinoides...,  
nos sumiría en la eterna oscuridad”.*

*J. A. Olson (1992)*

# Introducción

Los carotenoides, como clase de pigmentos liposolubles presentes en distintos organismos, fueron conocidos como entidad química 100 años antes de que Karrer preparara, en 1931, el primer concentrado de vitamina A a partir de fuentes naturales. Aunque a lo largo del S. XIX existe un cúmulo de información sobre la presencia y detección de carotenoides, se produce el aislamiento de “carotenos” (Wackenroder, 1831) y se acuña el término “xantofila” para el “pigmento amarillo” de las hojas en otoño (Berzelius, 1837), no es hasta 1906 cuando Tswett describe la primera separación por cromatografía en columna de pigmentos vegetales (clorofilas, carotenos y xantofilas), y a quien se debe el concepto de “carotenoides” (Isler, 1971). En 1909, Stepp observó que los ratones blancos, sometidos a un régimen completo pero carente de sustancias solubles en alcohol y éter, no podían sobrevivir. Poco después, McCollum y Davis (1913) describen un factor liposoluble en la grasa de mantequilla, posteriormente caracterizado como vitamina A, necesario para estimular el crecimiento de las ratas alimentadas con una dieta incompleta. Dado que algunos extractos de plantas coloreadas tenían efectos similares, se pensó que estos pigmentos podían ser transformados biológicamente en vitamina A (retinol), hecho que fue demostrado por Moore en 1930, coincidiendo con la elucidación de las estructuras del retinol y los carotenoides por Karrer (Stepp y cols., 1939; Machlin, 1984; Olson, 1992). Setenta años después, los carotenoides siguen constituyendo la principal, si no la única, fuente de vitamina A para casi tres millones al año de niños menores de cinco años afectados de xeroftalmía y más de 250 millones con deficiencia moderada o severa de vitamina A (WHO, 1998).

Los carotenoides son un grupo de pigmentos liposolubles de origen vegetal presentes en el organismo humano, tanto en sangre como en tejidos. El hombre no los puede sintetizar “de novo” aunque sí puede transformar algunos de ellos, al menos parcialmente. Los carotenoides presentes en el organismo se obtienen mediante la dieta, fundamentalmente a partir de frutas y hortalizas, en pequeña proporción a partir de fuentes animales y a través de los aditivos alimentarios (Bauerfeind, 1981).

Desde el punto de vista nutricional y fisiológico, el interés de los carotenoides se ha debido a su actividad provitamínica-A (aproxima-

damente el 10% de los más de 600 identificados en la naturaleza). En las últimas décadas, el hallazgo de otras actividades biológicas, y la relación con la incidencia de ciertas enfermedades (cáncer, cardiovasculares, cataratas, maculopatía senil, etc.) ha aumentado el interés por estos compuestos.

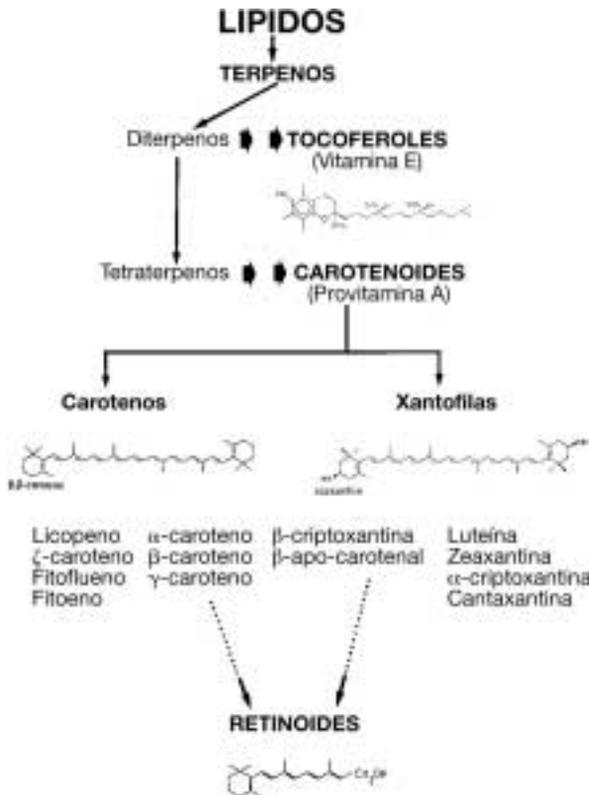
La caracterización y cuantificación del mayor número de carotenoides, en el organismo humano y en alimentos es esencial para una mejor interpretación de los estudios epidemiológicos que relacionan dieta y salud. Sin embargo, no hay que olvidar que esta asociación es muy compleja dado el origen multifactorial de estas enfermedades. La dieta es sólo uno de los potenciales factores implicados y los individuos no presentan un mismo riesgo frente al desarrollo de las enfermedades crónicas o degenerativas. No obstante, el potencial efecto beneficioso sobre la salud de un aporte elevado de carotenoides específicos junto con las posibilidades de las prácticas agrícolas (ej. eligiendo variedades), biotecnológicas (ej. alimentos transgénicos) y de tecnología alimentaria (ej. desarrollo de alimentos funcionales) hacen que el estudio de los carotenoides y su posible impacto sobre la salud constituya un reto para el futuro.

# Estructura química.

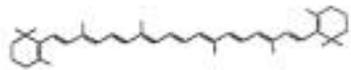
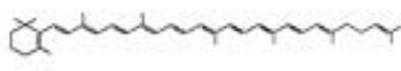
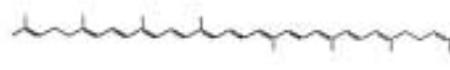
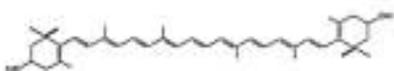
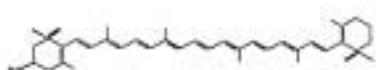
## Propiedades físicas y químicas

El término carotenoides designa a compuestos isoprenoides (tetraterpenos) generalmente de 40 carbonos. Su estructura básica es lineal, simétrica e invertida en el centro, y puede estar modificada mediante hidrogenación, deshidrogenación, ciclación, isomerización, oxigenación, etc., dando lugar a una gran variedad de estructuras (Figuras 1 y 2). Presentan como característica estructural un sistema con-

**Figura 1**  
**Esquema general de la ruta biosintética de carotenoides**



**Figura 2**  
**Estructura y denominación de los principales carotenoides**  
**presentes en suero humano**

Estructura	Denominación
	$\alpha$ -caroteno ( $\beta$ , $\epsilon$ -caroteno)
	$\beta$ -caroteno ( $\beta$ , $\beta$ -caroteno)
	$\gamma$ -caroteno ( $\beta$ , $\psi$ -caroteno)
	Licopeno ( $\psi$ , $\psi$ -caroteno)
	Luteína ( $\beta$ , $\epsilon$ -caroten-3, 3'-diol)
	Zeaxantina ( $\beta$ , $\beta$ -caroten-3,3'-diol)
	$\beta$ -criptoxantina ( $\beta$ , $\beta$ -caroten-3-ol)

jugado de dobles enlaces. Este grupo cromóforo es el responsable de que los carotenoides absorban energía lumínica en la región visible del espectro y por tanto de su fuerte capacidad colorante. La longitud de onda máxima a la que absorben dependerá, entre otros factores, del número de dobles enlaces conjugados y de la existencia de anillos cerrados en la molécula (Zechmeister, 1944, 1962).

Actualmente han sido aislados y caracterizados más de 600 CAROTENOIDES, que atendiendo a su composición química, se pueden dividir en dos grupos: **CAROTENOS** o compuestos hidrocarburoados (menos del 10%) y **XANTOFILAS** u oxicarotenos, que presentan oxí-

geno en su estructura, generalmente en los anillos terminales. Debido a la presencia de dobles enlaces, los carotenoides se presentan en distintas formas geométricas (isomería *cis/trans* o “*Z/E*”), que se pueden interconvertir por acción de la luz, energía térmica o química. Recientemente, el interés en las formas “*cis*” se debe al papel biológico de los “*cis-retinoides*” y la posibilidad de semejante función en los carotenoides o su actividad como precursores de aquellos.

Debido a su naturaleza, los carotenoides son solubles en disolventes apolares y su grado de solubilidad dependerá de los grupos sustituyentes de la molécula ( $-OH$ ,  $-C=O$ , etc.), propiedad que se utiliza para los procesos de extracción y purificación de los mismos. Los carotenos son muy solubles en eter de petróleo y hexano, mientras que las xantofilas se disuelven mejor en metanol o etanol. En general, los carotenoides son sensibles a la luz, oxígeno, calor, ácidos y peróxidos. La estabilidad depende de diversos factores, entre los que destaca el oxígeno, en cuya presencia las reacciones más frecuentes son la isomerización y la fragmentación. En presencia de oxígeno, se produce una degradación oxidativa, a menudo paralela a la oxidación de lípidos. La tasa de oxidación depende de la presión parcial de oxígeno, actividad del agua y temperatura. Los carotenoides, en general, son más estables en sistemas con elevado grado de insaturación, ya que el propio sistema acepta más fácilmente oxígeno y radicales libres, antes que el carotenoide. Inversamente, en sistemas con lípidos saturados los carotenoides presentan mayor inestabilidad. En consecuencia estos compuestos pueden actuar como prooxidantes o antioxidantes dependiendo del sistema donde se encuentren.

Propiedades físicas y químicas más importantes de los carotenoides incluyen: insolubilidad en agua, unión con superficies hidrofóbicas, absorción lumínica, atenuación del nivel energético (“*quenching*”) de los singletes de oxígeno, bloqueo (“*scavenging*”, “*trapping*”) de las reacciones mediadas por radicales libres, y ser fácilmente isomerizables y oxidables.

## **Biodisponibilidad: absorción, metabolismo y eliminación**

Alrededor de 40-50 carotenoides están disponibles en la alimentación para ser absorbidos, metabolizados o utilizados por el organismo humano. Una cantidad apreciable puede absorberse mediante difusión pasiva por la mucosa intestinal, siendo incorporada sin modificar en los quilomicrones y secretada al torrente circulatorio (Erdman y cols, 1993; Parker, 1996). En el suero humano, se han identificado alrededor de 34 carotenoides, incluyendo 13 isómeros y 8 metabolitos (Khachick y cols, 1992; 1997). De ellos, luteína, zeaxantina, licopeno,  $\beta$ -criptoxantina,  $\alpha$ - y  $\beta$ -caroteno, representan cerca del 90% o más de los carotenoides circulantes en el hombre (Bieri y cols, 1985). Dada su ausencia en suero y tejidos, se ha considerado que epoxi-carotenoides como violaxantina y neoxantina, presentes de forma abundante en frutas y hortalizas, no eran absorbidos a partir de la dieta, posiblemente por su destrucción en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el 5-6-epoxy- $\beta$ -caroteno es absorbido tanto a partir de suplementos como de fuentes dietéticas (Barua, 1999).

Los carotenoides se ingieren con la dieta en forma libre, como ésteres o unidos a proteínas. En la parte alta del intestino se incorporan a las micelas lipídicas junto con ésteres de retinilo, triglicéridos, fosfolípidos y ésteres del colesterol que serán objeto de la acción de enzimas proteolíticas, esterases del jugo pancreático y ácidos biliares. Los carotenoides libres difunden por la capa glucoproteínica de las células epiteliales del intestino. En términos generales, se considera que a dosis fisiológicas la absorción se realiza por difusión pasiva, aunque la cinética y transporte en plasma difiere entre ellos, posiblemente, debido en parte a su polaridad, disminuyendo la cantidad absorbida a dosis elevadas de ingesta (Parker, 1996). Los carotenoides provitamínicos pueden ser convertidos en parte en vitamina A en la mucosa intestinal, y tanto estos como los no provitamínicos son incorporados a los quilomicrones y secretados a la linfa para su transporte a hígado.

El término **biodisponibilidad** hace referencia a la proporción de un nutriente contenido en un alimento que es absorbido para su utilización y/o almacenamiento por el organismo. En el caso de los caro-

tenoides, la biodisponibilidad puede ser considerada en dos aspectos: en términos de actividad vitamínica A o como disponibilidad tisular de los carotenoides sin alterar para posteriores procesos metabólicos.

Se han descrito distintos factores que afectan tanto a la absorción como a su conversión a retinol de los carotenoides de la dieta (El Gorab y cols, 1975; Hollander y Ruble, 1978; Erdman y cols, 1993; de Pee y West, 1996): ambientales, dietéticos, fisiológicos y tipo de matriz (alimento o formulación) en la que se encuentren. La *eficacia de absorción* (en relación con su entrada en plasma) de los carotenoides a partir de fuentes dietéticas y en ausencia de parásitos intestinales, enfermedades o desórdenes metabólicos digestivos está probablemente influida por: a) la eficacia de la liberación (extracción) a partir de la matriz-alimento, b) presencia de suficiente contenido lipídico (triglicéridos) para solubilizar el carotenoide liberado y estimular la síntesis de quilomicrones, c) presencia de factores que interfieran en el lumen intestinal (fibra vegetal, hierro, otros antioxidantes, etc.) y d) proporción de conversión de carotenoides provitamínicos A en retinol en la mucosa (Parker, 1997; Castenmiller y West, 1998).

La *eficacia de absorción*, según los diferentes tipos de estudio y dosis utilizadas, varía entre 5-80% y decrece marcadamente al aumentar la ingesta (Erdman y cols, 1993; Parker, 1996, 1997; Van Vliet y cols, 1995; O'Neill y Thurnham, 1998; Granado y cols, 2001), variabilidad que se relaciona con el tipo / modelo de estudio realizado, estructura química y polaridad del carotenoide y a que en muchos casos, no se tiene en cuenta la conversión en retinol (Kostic y cols, 1995; Van Vliet, 1996, Solomons y Bulux, 1993; De Pee y West, 1996).

En una revisión, de Pee y West (1996) recopilan información sobre estudios de biodisponibilidad de carotenoides concluyendo que es mayor a partir de extractos en aceite que de vegetales e incluso zanahorias. Además, el triturado y homogeneizado de los alimentos incrementa la biodisponibilidad de los carotenos. Estos autores agrupan los factores que influyen la biodisponibilidad y bioconversión de carotenoides, especialmente el  $\beta$ -caroteno, nemotécnicamente con la palabra *SLAMANGHI*, que corresponde (en inglés) a los siguientes conceptos: eEspecie de carotenoides (ej.  $\beta$ -caroteno), uniones moleculares (presencia de ésteres), cCantidad de carotenoides consumidos (mayor respuesta relativa a menores concentraciones), Matriz del alimento (inclusión en gotas lipídicas, cloroplastos), modificadores de la Absorción (grasa, pectina), status Nutricional del sujeto (ej. nivel de retinol, proteínas), factores Genéticos (ej. síndromes de malabsorción), factores relacio-

nados con el *Huésped* (ej. parásitos intestinales), e *Interacciones* (ej. matriz compleja de alimento + parásitos + medicamentos).

Los carotenoides sin actividad provitamínica A son aparentemente absorbidos sin modificar su molécula. Aunque es probable un metabolismo postabsortivo, todavía hay poca información en humanos. Así, en relación con la luteína y el licopeno, se han identificado en suero metabolitos debidos a modificaciones oxidativas en sujetos tanto en condiciones dietéticas habituales como tras la ingestión oral de extractos de ambos (Khachik y cols, 1995), algunos de los cuales presentan actividad anticarcinógena *in vitro* (King y cols, 1997).

Los carotenoides con actividad provitamínica A sufren en el citoplasma celular una rotura de la molécula por medio de la 15,15' carotenoide dioxigenasa dando lugar a retinaldehído que pasará a retinol. Este proceso ocurre preferentemente en las células del intestino delgado y en menor proporción en el hígado. La conversión de los carotenoides a retinol está limitada por su tasa de absorción, actividad del enzima, control homeostático del retinol en sangre, etc, por lo tanto una ingesta excesiva de carotenoides no provoca intoxicación vitamínica A (Olson, 1994).

Los carotenoides disueltos en aceite son más absorbibles que los incorporados en la matriz alimentaria tal como se presentan en frutas y hortalizas. Uno de los factores que más afecta la biodisponibilidad de los carotenoides es su liberación de la matriz física (alimento) en la cual son ingeridos y su disolución en la fase lipídica (Parker, 1996). El tratamiento térmico de hortalizas y verduras, parece mejorar la biodisponibilidad de los carotenoides en muchos alimentos (Micozzi y cols, 1992; Granado y cols, 1992; Stahl y cols, 1992a; Rodríguez-Amaya, 1997; Gartner y cols, 1997), probablemente al disociar los complejos protéicos y promover la rotura de paredes celulares inducida por tratamiento térmico.

Mucho de lo que sabemos hoy día sobre el metabolismo del  $\beta$ -caroteno en humanos proviene de dos estudios de los años 60, donde se señalaba a los ésteres de retinilo como el principal producto del metabolismo del  $\beta$ -caroteno en el sistema linfático (61-88% de marcaje recuperado), encontrando cantidades variables de  $\beta$ -caroteno inalterado (hasta el 30%) (Goodman y cols, 1966; Blomstrad y Werner, 1967). En sujetos control y en diabéticos tipo I, utilizando modelo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, se ha estimado la conversión de  $\beta$ -caroteno en retinol en un 35-71% - asumiendo un rendimiento de 2 mol de retinol por mol de  $\beta$ -caroteno (Van Vliet y cols, 1995; Granado y cols 2001) mientras que utilizando  $\beta$ -caroteno marcado y modelos multicompartmentales, con una relación de conversión de  $\beta$ -caroteno a

retinol de 1:1 - se ha calculado que el 20% del  $\beta$ -caroteno absorbido (22%) se transforma en retinol (Novotny y cols 1995). La utilización de  $\beta$ -caroteno marcado con  $^{13}\text{C}$  (You y cols, 1996) y deuterio (Hoppe y cols, 1996) ha permitido estudiar este aspecto con cantidades habituales en una dieta (1mg/día). Así, se observa que, prácticamente, todos los individuos “responden” a la dosis administrada y que la eficacia de conversión de  $\beta$ -caroteno a retinol es similar en dosis entre 1 y 15 mg mientras que a dosis farmacológicas (ej. 50 mg), el porcentaje de conversión decrece y es muy variable según los sujetos. Esto sugiere que la capacidad de conversión a retinol es saturable.

## **1. TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN A TEJIDOS**

En plasma, los carotenos se encuentran fundamentalmente unidos a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) mientras que las xantofilas se encuentran más uniformemente distribuidas entre lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) (Parker, 1996). Presumiblemente, los carotenoides apolares (licopeno,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno) se sitúan en el núcleo hidrofóbico mientras que los polares (xantofilas) se dispondrían, al menos en parte, en la superficie de las lipoproteínas (Parker, 1996). Esta orientación puede influir en la transferencia de carotenoides entre lipoproteínas, aunque ésta parece escasa y muy lenta (Traber y cols, 1994). El  $\beta$ -caroteno no se transfiere de forma rápida entre lipoproteínas mientras que las xantofilas probablemente sufran una transferencia más rápida, resultando en un equilibrio entre lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL). El intercambio entre lipoproteínas influye sobre las concentraciones en diferentes clases de lipoproteínas frente al tiempo, hecho utilizado para evaluar la biodisponibilidad de carotenoides.

La concentración de cada carotenoide y su proporción respecto al total en suero varía según el origen geográfico de la población estudiada (Olmedilla y cols, 1997; Olmedilla y cols, 2001). La influencia de la dieta sobre el perfil y niveles de carotenoides en plasma se conoce desde hace mucho tiempo (Boeck and Yater, 1929; Stepp y cols, 1939) y estudios en distintas poblaciones muestran que los carotenoides en plasma reflejan, al menos de forma cualitativa, el patrón de ingesta dietética en dichas poblaciones (Stacewicz-Sapuntzakis y cols, 1987; Riboli y cols, 1988; Ito y cols, 1990; Olmedilla y cols, 1994; 1997; 2001; Scott y cols, 1996).

En sujetos bien nutridos, los carotenoides se distribuyen principalmente en tejido adiposo (80-85%), hígado (8-12%) y músculo (2-

3%) con concentraciones menores en otros tejidos (Bendich y Olson, 1989; Stahl y cols, 1992b; Kaplan y cols, 1990; Schmitz y cols, 1991). Aunque en extractos concentrados de plasma se han identificado más de 30 carotenoides, el suero contiene alrededor del 1% del contenido corporal total, siendo los mayoritarios, tres con actividad provitamínica A:  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y  $\beta$ -criptoxantina, y tres sin actividad provitamínica A: luteína, zeaxantina y licopeno, con concentraciones menores de otros carotenoides oxigenados (ej. cetocarotenoides, anhidroluteína) y polienos (fitoeno y fitoflueno) (Bendich y Olson, 1989; Khachik y cols, 1992; Granado y cols, 1991; Olmedilla y cols, 1997).

Aunque el  $\beta$ -caroteno y el licopeno son los carotenoides predominantes en suero de diversas poblaciones, las concentraciones y los porcentajes relativos de carotenoides para un mismo órgano varían considerablemente entre individuos (Parker, 1988; Nieremberg & Nann, 1992; Stahl y cols, 1992b; Schmitz y cols, 1991). En términos relativos, se detectan niveles altos de  $\beta$ -caroteno y licopeno en hígado, glándulas adrenales y testículos, con concentraciones menores en pulmón y riñón. A pesar de que los carotenoides hidrocarburoados son muy lipofílicos, sus niveles en tejido adiposo son relativamente bajos en comparación con otros tejidos como hígado y testículo (Stahl y Sies, 1996a). Sin embargo, dado que el tejido adiposo representa el 20% del peso corporal total, su contribución al contenido total de carotenoides es considerable, constituyendo, junto con el hígado, los principales depósitos en el organismo. Por otro lado, parece existir una distribución preferente de carotenoides según los tejidos. Así, mientras que en testículo el carotenoide principal es el licopeno, en la retina y cristalino, luteína y zeaxantina constituyen prácticamente los únicos carotenoides presentes (Stahl y cols, 1992b; Bone y Landrum, 1985; Bates y cols, 1996).

## 2. METABOLISMO “IN VIVO”. ELIMINACIÓN

Actualmente, no se conoce el grado de metabolismo post-absortivo de  $\beta$ -caroteno a vitamina A (hepático o extrahepático) y se dispone de poca información sobre los distintos carotenoides no-provitamínicos que se absorben intactos (Parker, 1997; Barua, 1999). Algunos de los carotenoides presentes en el suero humano parecen corresponder a metabolitos formados “in vivo”. Se ha detectado la presencia de posibles metabolitos por oxidación de la luteína, caracterizados como monoceto-monohidroxi y diceto-carotenoides (Khachick y cols, 1992; 1995; 1997). La escasa presencia de estos compuestos en la dieta y su aumen-

to en plasma tras suplementación con luteína y zeaxantina (Khachick y cols, 1995; Olmedilla y cols, 1997) sugiere su formación “in vivo”. Asimismo, se han identificado productos de deshidratación de luteína (anhidroluteína I y II) (Khachick y cols, 1992, 1995, 1997). Por otro lado, la presencia de meso-zeaxantina en retina y su ausencia en la dieta, sugiere que este estereoisómero de origen no dietético es el resultado de la conversión de luteína en el tejido (retina) (Bone y cols, 1997).

El perfil y la proporción de isómeros “cis/trans” en tejidos también varía. El  $\beta$ -caroteno se encuentra principalmente en forma “trans” en sangre (90-95%), mientras que una mayor proporción de isómeros “cis” se detecta en tejidos periféricos (10-40%) (Stahl y cols, 1992b, 1993; Van Vliet, 1996). El 9-cis- $\beta$ -caroteno, presente en tejidos, se detecta a muy bajas concentraciones en plasma lo que sugiere su formación o acumulación preferencial en tejidos (Stahl y cols, 1992b). De igual modo, la forma “trans” de licopeno que supone el 95% del licopeno presente en alimentos, representa alrededor del 65% en quilomicrones y un 45% en suero, mientras que en testículo está en cantidades 3-5 veces mayores que las formas “cis”. Esto sugiere que es isomerizado “in vivo” dando lugar al patrón típico encontrado en sangre y tejidos (Gartner y cols, 1997).

Respecto a las vías y cinética de eliminación de carotenoides, existen pocos estudios en el hombre. Los carotenoides no parecen ser eliminados en orina (Bowen y cols, 1993) y son eliminados, sin modificar, en la bilis tanto en condiciones normales como patológicas (Leo y cols, 1995). Asimismo, todos los carotenoides descritos en suero, incluyendo posibles metabolitos e isómeros, se han caracterizado también en leche materna (Khachick y cols, 1997).

En ausencia de ingesta de carotenoides, los niveles de carotenoides en plasma caen al 10-75% de su valor inicial en dos o tres semanas dependiendo del carotenoide y, posiblemente, de los valores iniciales. Se observa una intensa bajada tras dos o cuatro días la cual es más lenta posteriormente (Rock y cols, 1992). Esto sugiere la existencia de dos reservas corporales con diferente velocidad de recambio (Rock y cols, 1992; Micozzi y cols, 1992). Aunque no existe información respecto a los factores que determinan su velocidad de recambio, así como las vías de eliminación (Parker, 1996), distintos estudios indican que la vida media en plasma depende de la estructura química del carotenoide, varía con la cantidad administrada, es más rápido en hombres que en mujeres y en fumadores (Kübler, 1989; Dimitrov y Ulley, 1989; Kübler & von Renersdorf, 1993; Masaki y cols, 1993; Paetau y cols, 1997).

# Actividad biológica

La *actividad biológica* de los carotenoides deriva de su particular estructura molecular y varía según los distintos organismos animales o vegetales. En la actividad biológica se puede diferenciar tres aspectos: *funciones* (papeles esenciales de estos compuestos, al menos bajo condiciones definidas), *acciones* (respuestas, beneficiosas o adversas; fisiológicas o farmacológicas ante la administración de estos compuestos; no es considerado esencial), y *asociaciones* (correlaciones entre los carotenoides y algún aspecto o finalidad fisiológica o médica que puede o no mostrar una relación causal) (Bendich y Olson, 1989). Algunas de las funciones y acciones biológicas de los carotenoides se muestran en la tabla 1.

## 1. FUNCIÓN PROVITAMÍNICA A

La única función reconocida que los carotenoides presentan en el organismo humano es la capacidad de convertirse en retinol (función

**Tabla 1**  
**Actividades biológicas de los carotenoides en el hombre\***

---

### Funciones

- Actividad provitamínica A.

### Acciones

- Antioxidantes.
- Inmunopotenciadores.
- Inhibición de mutagénesis y transformación.
- Inhibición de lesiones premalignas.
- Protección frente a fotosensibilización.

### Asociaciones (asociación inversa frente a riesgo de):

- Cataratas.
  - Degeneración macular.
  - Diversos tipos de cánceres.
  - Enfermedad cardiovascular.
- 

\* Adaptado de Bendich y Olson (1989).

*provitamínica-A*), capacidad que poseen aproximadamente el 10% de los carotenoides identificados en la naturaleza, y aspecto por el que clásicamente han tenido interés estos compuestos tanto desde el punto de vista nutricional como fisiológico. Esta actividad como provitamina A es la que determina su relación con la enfermedad carencial correspondiente, deficiencia en vitamina A, la cual no sólo provoca los fácilmente detectables fallos en la visión, sino también otros que se producen antes que la xeroftalmía, como son los provocados sobre epitelios, efectos específicos sobre el árbol broncopulmonar, tráquea y cavidad oral.

La actividad provitamínica A de los carotenoides se refiere a la capacidad que tienen algunos para convertirse en retinol. La estructura química necesaria para dicha actividad implica la presencia en la molécula de un anillo de  $\beta$ -ionona no sustituido unido a un polieno de 7-15 carbonos intacto (Isler, 1971). En este sentido, recientemente, se ha caracterizado una proteína específica “ligadora” de carotenoides (CBP) en hígado de mamíferos, la cual presenta un alto grado de afinidad por la unión de carotenoides con, al menos, un anillo de  $\beta$ -ionona sin sustituir (ej.  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno y  $\beta$ -criptoxantina) (Rao y cols, 1997).

Teóricamente, en base a la estructura química, al  $\beta$ -caroteno se le asigna una actividad provitamínica 100%, mientras que frente al all-trans-retinol (actividad vitamínica 100%) sería mucho menor (Tabla 2). El valor vitamínico de los carotenoides ingeridos con la dieta se calcula de la siguiente forma (DRI, 2001):

Equivalentes de actividad de retinol ( $\mu\text{g}$ ) =  $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteno/ 12 +  $\mu\text{g}$  otros carotenoides con activ. provit.A /24.

La FAO/WHO (1991) establece que la cantidad de  $\beta$ -caroteno equivalente a 1  $\mu\text{g}$  retinol es de 4 mg, 6 mg o 10 mg, dependiendo de que la cantidad de  $\beta$ -caroteno en la comida sea < 1mg, entre 1-4 mg o > 4mg, respectivamente.

En 1960, Glover sugirió que podrían existir dos vías de conversión de  $\beta$ -caroteno a retinol: 1) rotura central a nivel del enlace 15-15' del  $\beta$ -caroteno y 2) rotura excéntrica a nivel de algún otro enlace central y posterior acortamiento de la cadena hasta formar retinol (Figura 3). En teoría, la rotura central daría lugar a 2 moles de retinal por mol de  $\beta$ -caroteno consumido, mientras que tras la rotura aleatoria se obtendrían entre 1 y 2 moles de retinal por mol de  $\beta$ -caroteno. A favor de la

**Tabla 2**  
**Actividad provitamínica A relativa de algunos carotenoides en el hombre\***

	Retinol (1) (100%)	$\beta$ -caroteno (100%)	(2)	(3)
$\beta$ -caroteno	17	100	100	100
13-cis- $\beta$ -caroteno	—	—	—	53
9-cis- $\beta$ -caroteno	6	50	—	38
$\alpha$ -caroteno (all-trans)	8-9	50	50-54	53
$\beta$ -criptoxantina	8-10	50	50-60	57
$\gamma$ -caroteno	—	50	42-50	42
$\beta$ -apo-8'-carotenal	12	50-60	72	—
$\beta$ -apo-10'-carotenal	0	0	—	—
$\alpha$ -criptoxantina	0	0	—	—
Luteína	0	0	—	—
Zeaxantina	0	0	—	—
Licopeno	0	0	—	—
Fitoeno	0	0	—	—
Fitoflueno	0	0	—	—

\* Adaptado de Zechmeister, 1962; Bauerfeind, 1981; Simpsom, 1983.

(1) Según las últimas DRI (2001) para vitamina A, los valores de equivalentes de actividad en retinol de los carotenoides a partir de alimentos serían la mitad de los especificados hasta el presente e indicados en esta tabla (1 Eq. Actividad retinol = 12  $\mu$ g  $\beta$ -caroteno o 24  $\mu$ g otros provitamínicos).

(2) Valores según Zechmeister, 1944.

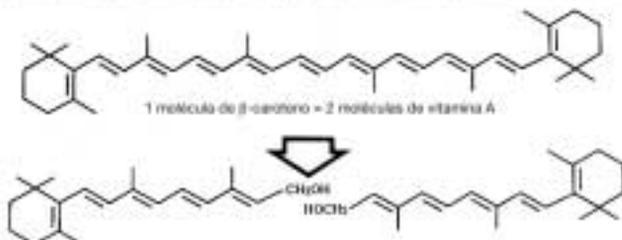
(3) Valores según Rodríguez-Amaya, 1997.

rotura central se aportaron pruebas por Olson y Hayaishi (1965) y Godman y cols. (1966). El enzima, denominado  $\beta$ -carotenoide-15-15'-dioxigenasa (E.C: 1.13.11.21) requiere oxígeno molecular como co-sustrato y su actividad no es específica para el  $\beta$ -caroteno ya que otros carotenoides provitamínicos también son convertidos a retinol. Así mismo, la rotura excéntrica de  $\beta$ -caroteno, bajo ciertas circunstancias, puede generar otros productos de oxidación como b-apo-13'-caroteno,  $\beta$ -apo-8'-carotenal y otros  $\beta$ -apo-carotenales (10'-, 12'-, 14'-) identificados en homogenizados de tejidos (Tang y cols, 1991; Wang y cols, 1991). El modo de acción del enzima ha sido controvertido y está recientemente descrito que el enzima rompe específicamente  $\beta$ -caroteno en posición 15/15' (Wyss y cols, 2000).

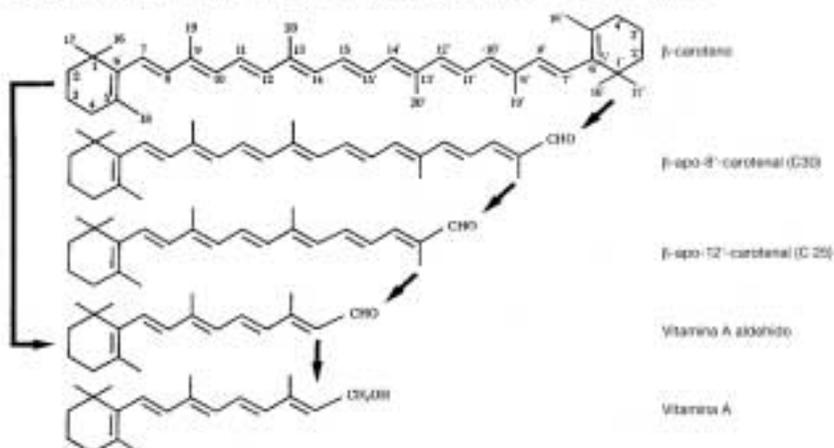
Hoy día, la vitamina A, además de su papel en la visión, es reconocida como un factor de gran importancia en la salud infantil y la su-

### Figura 3 Modelos de conversión de $\beta$ -caroteno a retinol

Conversión teórica de una molécula de  $\beta$ -caroteno en dos moléculas de vitamina A



Degradación de una molécula de  $\beta$ -caroteno en una molécula de vitamina A



pervivencia (WHO, 1998). Sin embargo, a pesar de que la deficiencia en vitamina A continua siendo un problema prioritario en países en desarrollo, en el mundo industrializado el interés por los carotenoides se ha dirigido hacia otras actividades biológicas y su potencial utilización en la prevención de enfermedades crónicas y degenerativas.

## 2. ACCIONES Y ASOCIACIONES

Durante los últimos años, las pruebas epidemiológicas que apoyan un efecto protector de los carotenoides, totales o individualmente, frente al desarrollo de enfermedades crónicas y degenerativas ha crecido considerablemente. La suposición de que nutrientes antioxidantes (ej.

$\beta$ -caroteno) pueden jugar un papel preventivo frente al cáncer, enfermedades cardiovasculares, cataratas y degeneración macular senil se basa en pruebas experimentales que sugieren que estos compuestos funcionan como antioxidantes, moduladores de la respuesta inmune, modificadores de procesos inflamatorios y de transducción de señales en y entre células (Biesalski, 2001). Esto unido a la distribución preferencial en determinados tejidos (ej. luteína / zeaxantina en retina), permite el planteamiento de mecanismos biológicos por los cuales estos compuestos pueden disminuir el riesgo de enfermedades crónicas.

Así, aunque los carotenoides han sido “popularizados” como antioxidantes, existe poca evidencia de que dicha actividad explique sus efectos anticarcinógenos (Krinsky, 1994; Stahl y cols, 1994). Diferentes carotenoides, con y sin actividad provitamínica A, y metabolitos (ej. 2,6-ciclo-licopeno-1,5,-diol) presentan actividad antitumoral “in vitro” la cual podría ser mediada a través de efectos inmunomoduladores, regulación génica de proteínas para comunicación intercelular, inhibición de factores de crecimiento y detención del ciclo celular (Prabhala y cols, 1993; Bertram y cols, 1995; Stahl y Sies, 1996b; Sharoni y cols, 1996; Levi y cols, 1996). Este efecto lo ejercerían actuando bien como moléculas intactas, como metabolitos con efectos celulares similares a los retinoides (Bertram, 1994; Bertram y cols, 1995) o como precursores de retinoides activos (Stahl y Sies, 1996b).

## 2.1. Cáncer

Los resultados de numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio sugieren la importancia del  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides (tanto en la dieta como en niveles séricos) frente a distintos tipos de cáncer (Peto y cols, 1981; Ziegler, 1993; Garewall, 1995; Van Poppel y Goldbohm, 1995; Mayne, 1996; Steinmetz y Potter, 1996). Esta asociación inversa parece estar condicionada, entre otros factores, por el estado nutricional de la población objeto de estudio. Así, estudios de suplementación en Linxian (China) (Blot y cols, 1993) redujeron la incidencia de cáncer gastrointestinal (tracto superior) y la mortalidad total en una población con status marginal de vitaminas y minerales. Sin embargo, los resultados de tres grandes estudios de intervención con  $\beta$ -caroteno, sólo o en combinación con otras sustancias (retinol,  $\alpha$ -tocoferol, aspirina) parecen indicar que en personas con un estado nutricional adecuado y con factores de riesgo como son los fumadores y trabajadores con exposición al asbesto, la suplementación con  $\beta$ -ca-

roteno incluso provocó un aumento sobre la mortalidad total y determinados tipos de cáncer (ATBC, CARET, Women's Health Study) y no tiene ningún efecto sobre la mortalidad total (Physician's Health Study, Women's Health Study) y enfermedad cardiovascular (PHS's, ATBC, CARET, Women's Health Study) (ATBC group, 1994; Hennekens y cols, 1996; Rowe, 1996; Mayne, 1996; Lee y cols, 1999).

Actualmente, los datos disponibles parecen indicar que la suplementación con  $\beta$ -caroteno no ejerce ningún efecto beneficioso sobre la incidencia de los principales tipos de cáncer en los países industrializados, aunque sí puede reducir lesiones precancerosas en otros tipos menos frecuentes (cuello uterino y cavidad oral) (Mayne, 1996). La principal conclusión es que el beneficio, a nivel de salud pública, debe conseguirse mediante el consumo de frutas y verduras (ricas en carotenoides y otros compuestos con actividad protectora) (Steinmetz, y Potter, 1996; Mayne, 1996; Rowe, 1996), y que el uso de suplementos de  $\beta$ -caroteno no es recomendable, especialmente en fumadores (Hathcock, 1997; Albanes, 1999).

Por otro lado, el licopeno ha sido el único carotenoide que en un amplio estudio epidemiológico se asoció inversamente, tanto en la ingesta como en el suero, con el cáncer de próstata (Giovannuci y cols, 1995). Esto, junto con las definidas fuentes dietéticas de este carotenoide, ha aumentado el interés de la comunidad científica por el licopeno, poco estudiado en relación con sus funciones o actividades en el organismo humano. Estudios *in vitro* e *in vivo* sobre crecimiento de células tumorales (el licopeno inhibe la proliferación de varias series celulares de cánceres en humanos estimuladas por medio de IGF-1) apoya esa asociación epidemiológica. La cuestión del significado funcional de la distribución del licopeno en el organismo no puede ser todavía contestada, pero es interesante que predomine en testículos y adrenales, donde constituye entre el 60-80% de los carotenoides presentes y que en testículo el licopeno se encuentre en concentraciones entre 3 y 5 veces mayores en la forma *all-trans* que en la forma *cis*- (a diferencia de su distribución en sangre y en otros tejidos, donde estas formas isómeras son casi proporcionales) (Stahl y cols, 1992b; 1993).

## **2.2. Enfermedades cardiovasculares**

Estudios epidemiológicos sugieren que dietas ricas en  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides pueden tener un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares (Gey y cols., 1987; Gerster, 1992; Gazia-

no y Hennekens, 1993; Kolhmeier y Hastings, 1995). Esto no ha podido ser demostrado en estudios de intervención con carotenoides aislados, observándose incluso un aumento de la mortalidad por enfermedad isquémica, infarto cerebral y otras enfermedades cardiovasculares (ATBC Study Group, 1994; Omenn y cols, 1996).

Existen suficientes pruebas que implican a los oxidantes y/ o al estrés oxidativo en el desarrollo y expresión clínica de la enfermedad coronaria y que los antioxidantes pueden contribuir a su prevención (Gey y cols, 1993; Tunstall-Pedoe y cols, 1999; Superko y cols, 1995). Sin embargo, aunque los efectos antioxidantes de ciertos nutrientes (ej. carotenoides) sugieren mecanismos biológicos por los cuales una ingesta elevada de estos compuestos pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, las vitaminas antioxidantes todavía constituyen un medio “prometedor”, aunque “no demostrado”, para reducir la enfermedad cardiovascular (Hennekens, 1998). Así, los estudios de intervención aportan poca evidencia de que la suplementación con  $\beta$ -caroteno (y/o  $\alpha$ -tocoferol) pueden reducir la incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria en prevención primaria (Tribble, 1999; Kushi, 1999; Kritchewsky, 1999) y sugieren efectos deletéreos en grupos de riesgo (Rapola y cols, 1997; Tribble, 1999; Kushi, 1999).

Además de con  $\beta$ -caroteno, distintos estudios también han sugerido que ingestas elevadas y/o niveles en plasma de otros carotenoides están inversamente relacionados con diferentes eventos cardiovasculares. Específicamente, concentraciones en plasma y tejidos de licopeno se han asociado inversamente con enfermedad coronaria (Kristenson y cols, 1997), infarto de miocardio (Kohlmeier y cols, 1997; Su y cols, 1998) y riesgo de aterosclerosis (Klipstein-Grobush y cols, 2000). Niveles bajos de luteína han mostrado una tendencia hacia mayor riesgo de infarto de miocardio (Street y cols, 1994), están inversamente asociados con el grosor de la capa media-íntima de la arteria carotídea (marcador intermedio de enfermedad) (Iribarren y cols, 1997) y la ingesta de luteína se ha asociado inversamente con riesgo de infarto cerebral (Ascherio y cols, 1999). Asimismo, niveles séricos bajos de  $\alpha$ -caroteno se han asociado con presencia de enfermedad coronaria y formación de placa arterial (Kontush y cols, 1999; Kritchewsky y cols, 1998), habiendo sido propuesto como potencial marcador de aterosclerosis en humanos (Kritchewsky y cols, 1998). Por otro lado, niveles séricos altos de carotenoides con actividad provitamínica A ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y  $\beta$ -criptoxantina) se han asociado con menor riesgo de angina pectoris (Ford y cols, 2000).

### 2.3. Cataratas y degeneración macular senil

De entre las enfermedades asociadas a la edad, las cataratas constituyen uno de los problemas más importantes de salud pública, ocasionando alrededor de 30-50 millones de casos de ceguera en el mundo. La incidencia de cataratas aumenta con la edad y provoca una disminución de la agudeza visual. La opacificación del cristalino o cataratogénesis es un proceso multifactorial que puede ser iniciado o promovido por el daño oxidativo. La presencia de distintos carotenoides,  $\alpha$ - y  $\gamma$ -tocoferol en diferentes localizaciones del ojo humano se han descrito en distintos estudios (Bone y cols, 1985; Yeum y cols, 1995; Bates y cols, 1996). Luteína y zeaxantina son casi los únicos carotenoides presentes en retina (Bone y cols, 1985; Handelman y cols, 1988; Handelman y cols, 1992) y cristalino (Yeum y cols, 1995; Bates y cols, 1996) mientras que otros carotenoides mayoritarios en suero ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno y  $\beta$ -criptoxantina) están ausentes o se encuentran en trazas (Handelman y cols, 1988; Bates y cols, 1996; Yeum y cols, 1995).

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa entre elevados niveles de ingesta/concentraciones en sangre de estos carotenoides y riesgo de **degeneración macular senil** (Bunce, 1994; Seddon y cols, 1994; Snodderly, 1995). Luteína y zeaxantina (referidos como pigmento macular —PM—) pueden prevenir el daño oxidativo inducido por la luz en retina y por tanto proteger frente al deterioro asociado a la edad (Hammond y cols, 1998).

Los niveles de luteína y zeaxantina en retina (densidad óptica del PM) se han utilizado como medida de exposición a largo plazo en tejidos y se han asociado inversamente con la densidad (opacidad) del cristalino. Las concentraciones de luteína y zeaxantina en retina están directamente relacionadas con la sensibilidad visual en sujetos mayores de 64 años, observándose una disminución simultánea de ambos (densidad óptica y sensibilidad visual) en sujetos con mayor edad (Hammond y cols, 1998). De esta manera, la densidad del PM puede ser un indicador útil de la “salud” ocular dado que se correlaciona con la conservación de la claridad del cristalino (Hammond y cols, 1997a) y la sensibilidad de la retina.

Asimismo, estudios epidemiológicos han asociado los niveles elevados en la ingesta y/o en plasma de nutrientes antioxidantes, como carotenoides, vitamina E y ácido ascórbico, con un menor riesgo de **cataratas** (Jacques y cols, 1988; Hankinson y cols, 1992; Knekt y cols,

1992; Vitale y cols, 1993; Mares-Perlman y cols, 1995; Leske y cols, 1995; Lyle y cols, 1999; Chasan-Traber y cols, 1999) aunque la relación entre nutrientes específicos y riesgo de cataratas es aún controvertida (Mares-Perlman y cols, 2000). Los resultados de estudios de suplementación con luteína en humanos parecen, sin embargo, más consistentes. Dado que el contenido de luteína y zeaxantina en retina se relaciona con sus concentraciones en sangre y su aporte en la dieta, diferentes protocolos de intervención en sujetos control han mostrado que, paralelamente al aumento en sangre de luteína, la densidad de estos pigmentos en retina es susceptible de ser incrementada tanto por la dieta (ej. consumo de espinacas y/o maíz) como mediante suplementos de luteína (Hammond y cols 1997b; Landrum y cols, 1997; Jonhson y cols, 2000). Por otra parte, ensayos de suplementación con distintos antioxidantes realizados por nuestro grupo en pacientes con catarata senil, señalan una mejoría de parametros estáticos y funcionales clínicamente relevantes de la función visual (agudeza visual, test de deslumbramiento y de sensibilidad al contraste) en pacientes suplementados con luteína (Olmedilla y cols, 2001).

## Fuentes alimentarias

Los carotenoides son sintetizados por organismos fotosintéticos. De entre los alimentos habituales de la dieta humana, si es variada, los que contribuyen en mayor proporción a la ingesta de carotenoides son las frutas y hortalizas que aportan el 95% de los carotenoides que ingerimos. En el reino animal están presentes en cantidades significativas en moluscos, crustáceos, peces, hígado, lácteos, huevos, etc. Por otra parte, la utilización de muchos de ellos como aditivos alimentarios (colorantes) está autorizada en nuestro país. En países desarrollados, el consumo de frutas y verduras proporciona alrededor del 25-35% de la ingesta total de vitamina A, mientras que en países en desarrollo este porcentaje puede alcanzar hasta el 82% (Rodríguez-Amaya, 1997).

Aunque son más de cuarenta los carotenoides que se ingieren de forma habitual a través de la dieta, sólo los 5-6 mayoritarios en sangre son los que recientemente se están incorporando en Tablas de Alimentos y Bases de Datos (en España, ver Moreiras y cols, 1997).  $\beta$ -caroteno y luteína son los carotenoides más ampliamente distribuidos en frutas y hortalizas, siendo fuentes importantes las hortalizas de hoja verde. En nuestra dieta, fuentes mayoritarias de  $\beta$ -caroteno incluyen las zanahorias, espinacas, acelgas, brócoli, níspero, pimiento rojo y apio verde. Principales fuentes de luteína son espinacas, acelgas, brócoli, apio verde, espárrago verde y maíz. La  $\beta$ -criptoxantina está presente principalmente en mandarina, níspero, naranja y pimiento rojo, mientras que  $\alpha$ -caroteno se encuentra en zanahorias, plátano, judías verdes y aguacate. Buenas fuentes de zeaxantina incluyen espinacas, pimientos rojos, naranja, melocotón y maíz mientras que el licopeno se presenta, casi exclusivamente, en tomate y derivados, sandía y cereza (Olmedilla y cols, 1996, 1998).

El procesamiento de los alimentos conlleva cambios en la integridad estructural del alimento, produciendo tanto efectos negativos (ej. pérdida de carotenoides por oxidación) como positivos (ej. aumento de la biodisponibilidad). La estabilidad de los carotenoides varía según los alimentos, incluso bajo las mismas condiciones de procesado, ya que presentan distinta susceptibilidad frente a la degradación y las condiciones óptimas durante la preparación/procesamiento varían de un alimento a otro (Rodríguez-Amaya, 1997). Los datos sobre el efecto del procesamiento son, a veces, contradictorios dado que varían se-

gun el carotenoide evaluado (ej. diferente para  $\beta$ -caroteno y licopeno presentes en tomate) y pueden variar no solo según el tipo y condiciones de procesamiento sino también en función de otros componentes del alimento (ej. tipo de grasa, metales, antioxidantes). Con frecuencia, además, las condiciones utilizadas (tiempo, temperatura, luz...) y el modo de calcular la “retención” durante el procesamiento no son comparables entre estudios (Rodríguez-Amaya, 1997).

En general, el tratamiento térmico aumenta la cantidad de carotenoides cuantificada en un alimento, lo que posiblemente se deba a una mayor facilidad en la extracción y/o pérdidas de humedad, compuestos volátiles y sólidos solubles no siempre tenidas en cuenta. Asimismo, el tratamiento térmico mejora la conservación, inactiva enzimas y degrada significativamente algunos carotenoides (epoxi-carotenoides) aunque provoca la ruptura de estructuras del alimento, lo que conlleva un aumento de la biodisponibilidad. En general, la magnitud de estos cambios depende del alimento, método, temperatura y tiempo (tiempos prolongados, altas temperaturas y troceado/maceración del alimento suponen mayores pérdidas) (Rodríguez-Amaya, 1997).

## **1. VARIABILIDAD EN LAS TABLAS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS Y BASES DE DATOS**

La elección de datos fiables sobre el contenido de carotenoides en alimentos es de gran importancia cuando estos se utilizan en la evaluación de la ingesta dietética con objetivos tanto nutricionales como epidemiológicos. Debido al interés de los carotenoides en relación con la salud humana, su composición cuali y cuantitativa en alimentos ha sido analizada de forma extensa y se han desarrollado distintos criterios de calidad de los datos (Greenfield y Southgate, 1992; Mangels y cols, 1993; Poorvliet y West, 1993). Sin embargo, aunque existen en la actualidad distintas recopilaciones y bases de datos de calidad (Chug-Ahuja y cols, 1993; Poorvliet y West, 1993; Rodríguez-Amaya, 1997; O’Neill y cols, 2001), el enorme rango en las concentraciones de carotenoides en frutas y verduras (Tabla 3) compromete la validez y fiabilidad de algunos datos. Asimismo, refleja la gran variabilidad debida tanto a factores asociados al alimento como a las incertidumbres metodológicas (Granado y cols, 1997; Rodríguez-Amaya, 1997; Dehanverg y cols, 1999; Van den Berg y cols, 2000).

Entre los factores metodológicos, se incluyen la nomenclatura utilizada para referirse a los compuestos analizados [ej. caroteno(s),  $\beta$ -caro-

**Tabla 3**  
**Contenido de carotenoides (rango, µg/100 g porción comestible)**  
**en algunos alimentos de origen vegetal**

Alimento	Luteína/ Zeaxantina	β-cripto- xantina	Licopeno	α-caroteno	β-caroteno
Zanahoria ( <i>Daucus carota</i> )	0-2097			530-35833	1161-64350
Tomate ( <i>Lycopersicum esculentum</i> )	44-740		21-62273		36-2232
Espinacas ( <i>Spinacea oleracea</i> )	2047-20300				840-24070
Lechuga ( <i>Lactuca sativa</i> )	73-4537				48-3120
Pimiento (rojo) ( <i>Capsicum annum, var. Grosum</i> )	148-390	199-1460		0-62	120-3280
Albaricoque ( <i>Prunus armeniaca</i> )	0-141	28-231		-37	140-6939
Plátano ( <i>Musa paradisiaca</i> )	0-37			0-157	0-92
Naranja ( <i>Citrus sinensis</i> )	0-240	14-1395		0-400	0-500
Sandía ( <i>Citrus vulgaris</i> )	0-40	62-457	2300-7200	0-1	44-324
Melocotón ( <i>Prunus persica</i> )	9-120	12-510		0-9	30-1480

\* Modificado de van den Berg y cols, 2000 (rangos incluyen valores de alimentos crudos y procesados, excepto alimentos secos).

teno(s), carotenoides], la metodología utilizada (cromatografía líquida, en columna abierta, espectrofotometría...), las formas determinadas (totales, isómeros, formas libres, ésteres de xantofilas...), proceso de extracción y análisis y control de calidad analítico y metodológico (Granado y cols, 1997; Dehanverg y cols, 1999; van den Berg y cols, 2000). Por otro lado, entre los factores asociados con el alimento se pueden citar la propia identificación del alimento (ej. subespecie, variedades), descripción del mismo (color, forma, origen, tipo de cultivo, época del año), grado de maduración, condiciones de almacenamiento, parte de la planta analizada (ej. piel, hojas internas/externas), porción comestible y condiciones de procesamiento (Granado y cols, 1997; Rodríguez-Amaya, 1997).

# **Ingesta dietética.**

## **Necesidades y recomendaciones**

Los carotenoides no son considerados micronutrientes esenciales, ya que este concepto se basa en la prevención de deficiencias nutricionales, y por lo tanto no existen recomendaciones específicas para ellos. Sin embargo, sí son tenidos en cuenta los que poseen actividad provitamínica A en el cómputo del contenido de vitamina A de los alimentos al incluirlos en el cálculo de los equivalentes de retinol. Asimismo, la evaluación de la ingesta de carotenoides, tanto a nivel individual como de grupos, es difícil debido a la alta variabilidad intra- e inter-individual, la inexactitud asociada a los métodos de evaluación dietética y las inconsistencias de las Tablas de Composición de Alimentos y Bases de datos.

Análisis de nuestro laboratorio en alimentos españoles, realizados dentro de Programas de Control de Calidad y evaluación internacional (Olmedilla y cols, 1996), y basados en datos sobre consumo de alimentos a nivel nacional y estadísticas de comercialización y compra, la cantidad media de carotenoides por persona y día que la población española ingiere a partir de frutas y verduras frescas es de 3,5 mg / día. Existe además una variación estacional entre 3 y 4,3 mg/día, entre invierno y verano respectivamente, debida fundamentalmente a las variaciones en la ingesta de licopeno y  $\beta$ -criptoxantina (Granado y cols, 1996). En base a estos datos, en nuestra población un número reducido de frutas (naranja, mandarina, plátano, melocotón y sandía) y hortalizas (patata, tomate, pimientos, zanahoria, alcachofas, espinacas, lechuga y acelgas) contribuyen en más del 95% a la ingesta de los principales carotenoides presentes en suero, tanto anual como estacionalmente (Granado y cols, 1996).

Aunque se pueden observar grandes diferencias en la ingesta de carotenoides en y entre poblaciones, en España, comparativamente con otros países Europeos, consumimos más cítricos y hortalizas de hoja verde y menos zanahorias y productos derivados del tomate, es decir, la ingesta de  $\beta$ -criptoxantina y luteína es mayor, y en cambio, es menor la de  $\beta$ -caroteno y licopeno, lo que se observa también en el perfil de carotenoides en suero (Granado, y cols, 1996; Olmedilla y

cols, 1994, 1997, 2001; Agudo y cols, 1999; Carroll y cols, 1999; O'Neill y cols, 2001).

Por otro lado, actualmente se ha planteado la posibilidad de establecer recomendaciones para determinados grupos de población, que se basen en resultados fisiológicos menos específicos pero posiblemente relacionados con múltiples funciones de los carotenoides. En este contexto, existen propuestas sobre “ingestas óptimas” a partir de los resultados de estudios epidemiológicos que asocian elevados niveles de ingesta de carotenoides y menor riesgo de padecer ciertas enfermedades (Mayne, 1996). Sin embargo, estos beneficios no se han podido confirmar a través de los estudios de intervención con  $\beta$ -caroteno, aunque sigue confirmándose el efecto protector de alimentos que contienen  $\beta$ -caroteno, principalmente frutas y hortalizas.

De los carotenoides, el más estudiado en cuanto a dosis de seguridad es el  $\beta$ -caroteno, considerado no tóxico ya que los humanos toleran altas dosis sin daño aparente, excepto la aparición de carotenodermia reversible. Tampoco existe evidencia de que la conversión de  $\beta$ -caroteno a vitamina A contribuya a la toxicidad por dicha vitamina, incluso cuando el  $\beta$ -caroteno se ingiere en grandes cantidades (Diplock, 1995). Aunque una ingesta de 25 mg de  $\beta$ -caroteno se puede considerar segura para la mayoría de los adultos (Hathcock, 1997), sin embargo, dos ensayos clínicos con  $\beta$ -caroteno (ATBC Group, 1994; Omenn y cols, 1996) provocaron un aumento de cáncer de pulmón en fumadores, aunque otros ensayos no han producido efectos adversos (Blot y cols, 1993; Hennekens y cols, 1996). Se han propuesto diversas hipótesis para explicar los efectos negativos obtenidos con los estudios de intervención con  $\beta$ -caroteno. Aunque existen trabajos que indican que los “requerimientos” de vitaminas antioxidantes o de compuestos relacionados, como pueden ser los carotenoides, son mayores en fumadores (Giraud y cols, 1995; Abbey y cols, 1995), en la actualidad el consumo de suplementos de  $\beta$ -caroteno no se recomienda fuera de su prescripción como precursor de vitamina A en sujetos con status marginal y estaría especialmente contraindicado en sujetos de riesgo como fumadores (DRI, 2000).

Por otro lado, la cantaxantina es el único carotenoide con toxicidad demostrada cuando se ingiere en cantidad (no a partir de fuentes naturales) puesto que se deposita en retina y produce una alteración de la visión, aunque reversible al suspender el aporte (Weber y Goerz, 1986).

# Valoración del estado nutricional

La evaluación del status nutricional de carotenoides se puede realizar en tres niveles diferentes: ingesta dietética, examen clínico y determinación de parámetros bioquímicos y/o funcionales (Rojas-Hidalgo y Olmedilla, 1993).

La valoración a través de la *ingesta dietética* exige la utilización de Tablas de Composición de Alimentos que recojan análisis individualizados de carotenoides y en las que el contenido de carotenoides esté expresado en unidades de peso y no sólo como equivalentes de retinol puesto que no todos los carotenoides muestran actividad provitamínica-A o de otro tipo en el mismo grado.

La ingesta de carotenoides a partir de la dieta en la población española proviene fundamentalmente de frutas y hortalizas. Pero al igual que en otras poblaciones, sólo es necesario considerar un número reducido de este grupo de alimentos, distintos según las poblaciones, para obtener el aporte de más del 95% de los totales ingeridos. Estos principales contribuyentes serían los que habría que tener en cuenta a la hora de diseñar cuestionarios dietéticos para evitar clasificaciones erróneas de los individuos según la ingesta e interpretaciones sesgadas en las relaciones dieta y salud (Byers y cols, 1992; Block 1994; Granada y cols, 1996, 1997).

El *examen clínico* implicaría la evaluación de síntomas relacionados con una carencia o exceso de carotenoides. Hoy día, el único síntoma clínico reconocido es la presencia de carotenodermia (xantosis) ocasionada por la acumulación de carotenoides en el “stratum corneum” y caracterizada por la coloración, fundamentalmente, de las palmas de las manos, plantas de los pies y comisuras de los labios, aunque en algunos casos y tras el aporte en cantidades muy superiores a las ingeridas en la dieta habitual, puede aparecer una ligera pigmentación en todo el cuerpo. A diferencia de la ictericia, la esclerótica permanece limpia y por tanto la conjuntiva no se tiñe de amarillo (Rojas-Hidalgo, 1987). Este cuadro, reversible, puede asociarse a determinadas enfermedades (diabetes mellitus, anorexia nerviosa) y aparece tras la ingestión excesiva y prolongada de alimentos ricos en carotenoides. La presencia de carotenodermia se presenta paralelamente con nive-

les elevados de carotenoides en sangre (hipercarotenemia) aunque no se asocian otros síntomas de toxicidad.

En general, los **métodos bioquímicos** son más específicos y sensibles que los métodos dietéticos y el examen clínico, los cuales son útiles para valorar respectivamente, el riesgo nutricional en poblaciones y para establecer la existencia de deficiencia o toxicidad.

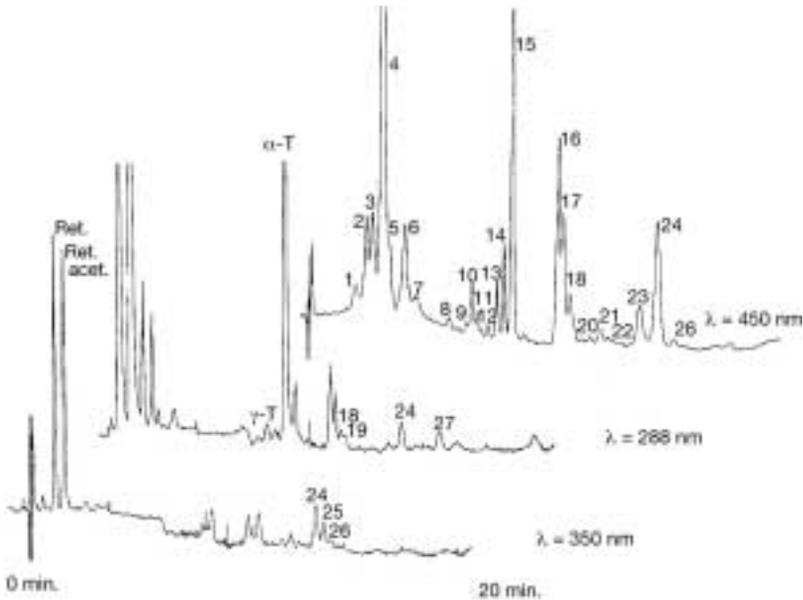
Entre los métodos bioquímicos, se pueden diferenciar: pruebas directas que miden concentraciones de los compuestos en plasma (suero) o en tejidos, y tests indirectos o funcionales (miden *in vitro* o *in vivo* la respuesta de un parámetro bioquímico relacionado o su función fisiológica). Entre las determinaciones indirectas del estado “nutricional” de carotenoides podemos mencionar las medidas de daño o protección del DNA celular (Collins y cols, 1998a, 1998b), la inhibición de la modificación oxidativa de las LDL (Abbey y cols, 1995), así como la evaluación de los posibles metabolitos (“*in vivo*”) de los carotenoides (Khachik y cols, 1995).

Respecto a los métodos bioquímicos, los carotenoides se determinan midiendo sus niveles en plasma o suero, dado que las muestras de tejidos frescos son difíciles de obtener. Sus concentraciones se pueden determinar por espectrofotometría o por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Actualmente la metodología de elección para el análisis individualizado de carotenoides es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) ya que aporta mayor especificidad y sensibilidad a los análisis, posibilitando la separación de una gran variedad de estructuras químicas e incluso de formas isómeras, lo que permite diferenciar compuestos con distinta actividad biológica (vitamínica, antioxidante, etc.) (Figura 4).

Los análisis de carotenoides se realizan generalmente en suero o plasma, donde representan aproximadamente el 1% del total de carotenoides del organismo y aparecen asociados a lipoproteínas. Sin embargo, su presencia y proporción en sangre, no refleja de forma directa la cantidad ingerida en la dieta, ni su distribución, cuali- y cuantitativa, en tejidos (Tabla 4). Aunque en la dieta se hallan disponibles entre 40 y 50, y en suero se han identificado alrededor de 30, de forma general sólo se cuantifican entre 5 y 8 en la mayoría de las poblaciones.

Las determinaciones analíticas de carotenoides están condicionadas por el tipo de estudio a realizar (rangos en grupos de población, interacciones entre compuestos, biodisponibilidad, etc.). En primer lu-

**Figura 4**  
**Cromatograma de suero humano obtenido conforme a las condiciones cromatográficas descritas en Olmedilla y cols, 1997**



- 1)  $\epsilon,\epsilon$ -caroten-3,3'-diona. 2) 3'-OH- $\epsilon$ ,  $\epsilon$ -caroten-3-ona. 3) 3-OH- $\beta$ - $\epsilon$ -caroten-3'-ona. 4) (all-E)-luteína. 5) (all-E)-zeaxantina. 6) (13/15-Z)-luteína. 7) (13/15-Z)-zeaxantina (?). 8-9) No identificado. 10) (all-E)-anhidroluteína I. 11) (all-E)-anhidroluteína II. 12-13) No identificado. 14) (all-E)- $\alpha$ -criptoxantina. 15) (all-E)- $\beta$ -criptoxantina. 16) (all-E)-licopeno. 17) (9Z/5Z)-licopeno. 18) (13Z)-licopeno. 19) (15Z)-licopeno. 20) Neurosporeno. 21)  $\gamma$ -caroteno. 22)  $\zeta$ -caroteno. 23) (all-E)- $\alpha$ -caroteno. 24) (all-E)- $\beta$ -caroteno. 25) Fitoflueno. 26) 13/15-cis- $\beta$ -caroteno. 27) Fitoeno.

gar, hay que decidir el tipo de muestra con el que vamos a trabajar y conocer las limitaciones que podemos tener a la hora de interpretar los resultados, ya que aunque suero/plasma es el espécimen más fácil de obtener, la concentración en tejidos refleja mejor la exposición o ingesta a largo plazo de estos compuestos. En segundo lugar, identificar los carotenoides objeto de estudio así como decidir si interesa analizar formas totales o diferenciar isómeros (cis, trans).

Un aspecto importante e imprescindible en el proceso de análisis es el relativo a la estabilidad de los carotenoides, tanto en la matriz a analizar como de las sustancias patrón, durante todos los pasos del aná-

**Tabla 4**  
**Factores que afectan la relación entre ingesta de carotenoides  
y niveles en suero/tejidos**

---

**a) Durante la absorción y/o conversión a retinol**

- Digestibilidad (y método de procesamiento) de la matriz del alimento:
  - Tamaño de la partícula del alimento.
  - Cantidad, tipo y estado físico de carotenoides en la dieta.
  - Cantidad (y tipo) de grasa en la comida.
- pH gástrico.
- Secreción biliar (y pancreática).
- Presencia de antioxidantes/prooxidantes en la dieta.
- Cantidad y tipo de fibra.
- Interacciones entre carotenoides y otros componentes de la dieta.
- Nivel y status de proteínas.
- Status de retinol, Zn<sup>2+</sup> y Fe<sup>2+</sup>.
- Calorías totales y alcohol.
- Presencia de determinadas enfermedades (ej. malabsorción, diarrea).
- Presencia de parásitos intestinales.

**b) Afectan presencia y concentración en tejidos**

- Variabilidad interindividual en la absorción/respuesta.
  - Conversión a retinol (actividad provitamínica A).
  - Posible metabolismo “in vivo”.
  - Isomerización “in vivo”.
  - Absorción y distribución tisular preferente de carotenoides e isómeros.
  - Interacciones entre carotenoides y otros componentes de la dieta.
- 

lisis y si este no se realiza de inmediato, también durante el almacenaje. Hay que conocer o evaluar la influencia de la temperatura, el tiempo, ciclos de congelación/descongelación, los solventes, etc. y no hay que olvidar que durante el almacenamiento y análisis de estos compuestos se pueden producir isomerizaciones y/o productos de degradación. Otro aspecto fundamental es el control de calidad analítico, que permite conocer y controlar la precisión y exactitud de los resultados analíticos.

## Valores de referencia

Los carotenoides habitualmente presentes en suero de todas las poblaciones son 3 con actividad provitamínica-A ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y  $\beta$ -criptoxantina) y 3 sin actividad provitamínica (luteína, zeaxantina y licopeno). Sin embargo, las concentraciones y el porcentaje respecto al total de cada uno de ellos muestran unos “valores de referencia” muy variables entre los diversos grupos estudiados (Tablas 5 y 6), influidos en gran parte por los diferentes patrones de ingesta y condicionados por las variaciones analíticas entre laboratorios. En la tabla 6 indicamos las concentraciones basales de los principales carotenoides séricos en sujetos control de cinco países Europeos determinados en la Unidad de Vitaminas de la Clínica Puerta de Hierro (centro de referencia para estos análisis en suero y en alimentos en el estudio multicéntrico de la UE: AIR CT93/0888). En general, las concentraciones de carotenoides provitamínicos son significativamente inferiores en hombres que en mujeres (en cambio los niveles de retinol suelen ser mayores en hombres que en mujeres), mientras que las de los no provitamínicos son equiparables (Olmedilla y cols, 1997; 2001).

**Tabla 5**  
**Valores de referencia ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) para carotenoides en suero**  
**de sujetos control (edad: 5-79 años)\***

	Hombres (n = 210)					Mujeres (n = 240)				
	5%	25%	50%	75%	95%	5%	25%	50%	75%	95%
<b>Con actividad provitamínica A</b>										
$\beta$ -caroteno	3,60	6,98	11,59	16,1	29,6	4,67	9,66	14,9	23,6	43,9
$\alpha$ -caroteno	0,86	2,68	2,52	3,76	7,84	0,97	2,15	3,44	5,37	12,1
$\beta$ -criptox.	3,70	9,95	15,2	26,0	55,6	5,31	11,6	21,7	35,9	79,8
<b>Sin actividad provitamínica A</b>										
Luteína	4,43	7,40	10,6	14,8	24,9	4,43	7,96	10,5	15,3	25,1
Zeaxantina	1,14	2,27	3,47	4,55	7,50	0,60	2,27	3,13	5,11	8,30
Licopeno	6,01	12,3	18,8	26,3	47,1	5,74	12,3	19,3	30,1	49,5

\* Datos tomados de Olmedilla y cols, 1997.

**Tabla 6**  
**Valores de referencia ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) para carotenoides en suero**  
**de sujetos control pertenecientes a 5 países europeos**  
**(Francia, España, Reino Unido, Países Bajos y República de Irlanda)**  
**(edad: 25-45 años)\***

	Hombres (n = 175)		Mujeres (n = 174)	
	Media (Rango)	Int. Confianza 95%	Media (Rango)	Int. Confianza 95%
<b>Con actividad provitamínica A</b>				
$\beta$ -caroteno	24,15 (3,22-96,10)	22,0-26,30	27,91 (4,83-118,10)	25,22-30,60
$\alpha$ -caroteno	4,29 (0,00-28,99)	3,76-4,83	5,37 (1,07-51,53)	4,83-5,90
$\beta$ -criptox.	11,61 (0,00-77,95)	9,95-13,27	15,48 (1,11-72,42)	13,82-17,14
<b>Sin actividad provitamínica A</b>				
Luteína	11,37 (3,98-52,86)	10,80-12,50	13,64 (4,54-56,84)	12,50-14,78
Zeaxantina	3,41 (0,57-28,99)	2,84-3,98	3,41 (0,57-19,32)	2,84-3,98
Licopeno	33,28 (4,29-113,81)	30,60-36,51	31,67 (2,15-110,60)	28,45-34,90
Carotenoides totales**	98,22 (17,71-310,25)	92,86-104,13	108,43 (42,94-283,41)	102,52-114,87

\* Datos tomados de Olmedilla y cols, 2001.

\*\* Suma de luteína, zeaxantina,  $\beta$ -criptoxantina, licopeno,  $\alpha$ - y  $\beta$ -caroteno.

Para los carotenoides, no existen rangos de concentración en suero aceptados como de referencia. Igualmente, el concepto de deficiencia, en el sentido clásico, no es aplicable a los carotenoides en nutrición humana, fuera del uso como provitamina A, aunque se pueden considerar en términos relativos en un contexto de evaluación del riesgo frente a enfermedades crónicas (Parker, 1997). Asimismo, niveles elevados de carotenoides en suero (> 300 mg/dl, hipercarotenemia) (Underwood, 1984) no son causa de ninguna enfermedad aunque pueden estar asociados a algunos trastornos (hipotiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad hepática o renal, anorexia nervosa, tumor cerebral) (Stepp y cols, 1939; Rock y Swenseid, 1993; Olmedilla y cols, 1995), ingestión de suplementos y/o dietas ricas en carotenoides durante perí-

odos prolongados o por incapacidad de conversión de  $\beta$ -caroteno a retinol (Sharvill, 1970).

Como hemos indicado anteriormente, gran número de estudios epidemiológicos han evaluado los riesgos relativos de padecer diversos tipos de cáncer, enfermedad cardiovascular, cataratas, etc., encontrando una asociación positiva entre los niveles elevados en suero de carotenoides (individualmente o como conjunto) y una mayor protección frente al desarrollo de estas enfermedades. Sin embargo, este beneficio potencial no se ha confirmado al realizar estudios de intervención con  $\beta$ -caroteno. Aunque en el estudio en Linxian (China) el grupo en estudio presentaba una malnutrición marginal y mostró un significativo descenso en la incidencia de cáncer a lo largo del período de estudio, en el estudio ATBC en Finlandia y en el ensayo CARET se observó un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón en fumadores que recibieron  $\beta$ -caroteno, mientras que en el Harvard Physicians Health Study (Hennekens y cols, 1996) y en el Women's Health Study (Lee y cols, 1999), la suplementación con  $\beta$ -caroteno no mostró diferencias significativas sobre la incidencia de cáncer en población de bajo riesgo. En cualquier caso, los "niveles óptimos" son cuestionables ya que las variables que se asocian con la incidencia de enfermedad pueden ser sólo indicadores de efectos de otros factores ambientales (dietéticos o no).

# Interpretación y evaluación de resultados

La interpretación de los datos de carotenoides en suero/plasma viene condicionada al conocimiento de: 1) *Variabilidad de las medidas*. Puede ser analítica (podemos controlar mediante los coeficientes de variación), metodológica (se puede controlar y ha disminuido bastante a partir de la introducción de los programas de control de calidad durante la década de los años setenta), intra-individual (debida a variación fisiológica producida incluso bajo condiciones de ingesta uniforme) e inter-individual (muy elevada); 2) *Valores de referencia*. Son rangos muy amplios aunque tengamos la precaución de comparar valores obtenidos mediante la misma técnica analítica (Olmedilla y cols, 1997, 2001); 3) *Establecimiento de “puntos de corte”*. Han sido definidos por diversos autores basándose en los resultados de estudios epidemiológicos que han obtenido asociaciones con menor incidencia de diversas enfermedades. Es importante insistir en que estos “puntos de corte” son valores estadísticos sin, por el momento, ningún significado fisiológico.

Entre los *factores que afectan los niveles séricos de carotenoides* destacan la dieta (y estacionalidad), el sexo, la edad, el consumo de tabaco y/o alcohol (Stepp y cols, 1939; Granada y cols, 1996; ATBC Group 1994; Giraud y cols, 1995; Olmedilla y cols, 1994). En general, la biodisponibilidad de los carotenoides es todavía poco conocida y se encuentra condicionada por gran número de factores (destrucción en el tracto gastrointestinal, eficacia de conversión en retinol, eficiencia de la absorción, interacciones, tasa de captación por los tejidos, etc.). Además, ciertas enfermedades pueden interferir no sólo en la absorción de carotenoides sino también en su conversión a retinol, transporte, metabolismo y utilización (ej. déficits nutricionales, enfermedades gastrointestinales, hepáticas, renales y diabetes). Por otra parte, dado que los niveles de lípidos (tanto en defecto como en exceso) podrían, como ocurre con la vitamina E, dar lugar a interpretaciones erróneas de la carotenemia, algunos autores han establecido correlaciones entre los carotenoides y componentes del espectro lipídico en plasma (ej. LDL o HDL), siendo significativa entre luteína y colesterol (Thurnham, 1989).

El objetivo último en la evaluación del status nutricional vitamínico es clasificar individuos (o grupos) y detectar situaciones de status nutricional marginales, adecuados o tóxicos, o bien, en términos de

riesgo relativo para desarrollar una enfermedad relacionada con una deficiencia o toxicidad vitamínica (Van den Berg, 1994). La fiabilidad de la evaluación del status mediante métodos bioquímicos depende, en parte, del método utilizado (variabilidad analítica y metodológica), los criterios de interpretación (“puntos límite o de corte”) y la variabilidad intraindividual (Van den Berg y cols., 1993; van den Berg, 1994). Se deberían definir los criterios de inclusión / exclusión de los sujetos (tabaco, sexo, edad, estación de recogida de muestra, etc.) haciendo más fiable el rango de referencia y su comparación entre poblaciones (Van den Berg, 1993; Rauthalati y cols, 1993; Olmedilla y cols, 1994).

Mientras que para el retinol y  $\alpha$ -tocoferol existen rangos de concentración generalmente aceptados, se ha descrito una alta variabilidad intra- e interindividual para los niveles de carotenoides séricos en distintas poblaciones (Tangney y cols, 1987; Stacewicz-Sapuntzakis y cols, 1987; Ito y cols, 1990; Ascherio y cols, 1992; Rautalahti y cols, 1993; Olmedilla y cols, 1994, 1997, 2001; Hercberg y cols, 1994; Tee y cols, 1994; Scott y cols, 1996; Carroll y cols, 1999). Este hecho hace menos fiable la estimación real del compuesto en caso de una única determinación (Tangney y cols, 1987) y puede llevar a una sobreestimación de la prevalencia de valores altos o bajos al utilizar rangos de concentración fijos (Van den Berg, 1993, 1994; Olmedilla y cols, 1994).

Asimismo, ingestas y/o concentraciones séricas de nutrientes antioxidantes, como  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides, se han utilizado en distintos estudios como indicador de estrés oxidativo asociado a determinadas enfermedades (ej. diabetes mellitus). Sirven, por tanto, como criterio para recomendar la suplementación de estos compuestos con objeto de reducir/prevenir alteraciones relacionadas con el estrés oxidativo. Sin embargo, hay que recordar que antes de recomendar la utilización, a veces rutinaria e indiscriminada, de suplementos de vitaminas/antioxidantes se debería valorar: 1) La gran variabilidad de los “marcadores” de stress oxidativo utilizados, su especificidad, validación metodológica, relevancia y valor predictivo, 2) La falta de “puntos de corte” aceptados con significado funcional, a nivel fisiológico, y con relevancia en la aparición, evolución y pronóstico clínico de la enfermedad, y 3) Los posibles efectos secundarios, tóxicos e interacciones con otros nutrientes derivados del consumo a largo plazo de estos compuestos con el objetivo de obtener resultados todavía inciertos sobre la salud, especialmente en determinados grupos de riesgo (Granado y Olmedilla, 1999).

## Perspectivas para el futuro

Aunque los carotenoides presentan actividades beneficiosas *in vitro* e *in vivo* en relación con la prevención de distintas enfermedades degenerativas, diferentes estudios de intervención en humanos con dosis farmacológicas de  $\beta$ -caroteno, en lugar de alimentos con alto contenido, no demuestran efectos beneficiosos. Por el contrario, ofrecen resultados adversos en grupos de riesgo, lo que sugiere que el umbral entre efectos beneficiosos o adversos de algunos carotenoides puede ser bajo (Van den Berg y cols, 2000). Estos resultados, a su vez, han llevado a un cambio hacia una mayor especificidad de nutriente (ej. luteína, licopeno) y a la utilización de dosis alcanzables por medios dietéticos.

Tanto el contenido de carotenoides en alimentos como su biodisponibilidad, se puede incrementar mediante prácticas agrícolas (ej. eligiendo variedades), biotecnológicas (ej. alimentos transgénicos) y de tecnología alimentaria (ej. optimizando condiciones de almacenamiento, maduración y procesos tecnológicos). Un ejemplo reciente y de gran impacto en Salud Pública, ha sido la introducción de genes para la biosíntesis de carotenoides con actividad provitamínica A en arroz (Golden rice®) con el fin de luchar contra la deficiencia en vitamina A y es de esperar que se pueda incrementar el contenido en otros carotenoides con potencial interés para el hombre. Asimismo, la optimización de las condiciones de almacenamiento, la utilización de tratamientos menos agresivos (alimentos mínimamente procesados) y de tecnologías emergentes (ej. altas presiones, pulsos eléctricos), la utilización de atmósferas modificadas y las nuevas técnicas de embalaje (nuevos materiales, adición de antioxidantes...), permitirán mantener el contenido de carotenoides y / o aumentar el tiempo de disponibilidad del alimento en las condiciones deseadas.

El interés general que existe por estos compuestos se ha visto reflejado en el debate mantenido por un grupo de trabajo de la “European Academy of Nutritional Sciences” (Walter y cols, 2001). El objetivo fue la revisión de las recomendaciones de ingesta de vitaminas que incluyeran las “nuevas funciones” (y no sólo la prevención de deficiencia nutricional) de ciertas vitaminas, con particular interés en las funciones debidas a vitaminas solas o en combinación con otras que puedan contribuir a la prevención o reducción del riesgo de enferme-

dades crónicas. Las conclusiones de los debates en torno a las vitaminas antioxidantes (en esta sesión se incluyeron los carotenoides) indican que los beneficios de estas sustancias antioxidantes, con excepción de la vitamina E, son plausibles pero todavía no suficientemente probados y aunque un aporte extra de antioxidantes puede ser beneficioso y el riesgo es probablemente pequeño, éste no puede ser excluido (ej. en personas con elevado consumo de tabaco y/o alcohol).

Para responder importantes cuestiones respecto a los efectos beneficiosos sobre la salud de un consumo de antioxidantes por encima de las recomendaciones, existen cuatro áreas donde la información es todavía incompleta: 1) Se necesitan estudios de intervención para establecer si la suplementación de la dieta con antioxidantes por encima de las recomendaciones puede reducir el riesgo de enfermedad; 2) Se necesitan (bio)marcadores validados y con relevancia frente al proceso de enfermedad; 3) Se necesitan más estudios de biodisponibilidad en humanos que evalúen la entrada, distribución y concentraciones en tejidos y 4) Se necesita evaluar distintas cuestiones respecto a la seguridad de los antioxidantes, especialmente a largo plazo y en grupos de riesgo (Diplock y van Poppel, 2001).

Aunque la hipótesis de que una ingesta elevada de antioxidantes confiera beneficios frente al desarrollo de enfermedades degenerativas (cardiovasculares y algunos tipos de cáncer) puede ser cierta, es de común consenso el hecho de que los consumidores deberían asegurarse de que su dieta aporta cantidades suficientes de nutrientes para cubrir las recomendaciones y deberían tener en cuenta que, en general, la ingesta extra de antioxidantes es segura siempre y cuando no exceda el nivel aportado por el consumo de 5-7 “raciones” diarias de frutas y verduras (Diplock y van Poppel, 2001).

# Bibliografía

- Abbey, M; Noakes, M; Nestel, PJ. Dietary supplementation with orange and carrot juice in cigarette smokers lowers oxidation products in copper-oxidized low-density lipoproteins. *J. Am. Diet. Assoc.*, 95 (6): 671-675, 1995.
- Agudo, A; Amiano, P; Barcos, A; Barricarte, A; Beguiristain, JM; Chirlaque, MD; Dorronsoro, M; González, CA; Martínez, C; Navarro, C; Pera, G; Quirós, JR; Rodríguez, M; Tormo, MJ (EPIC Group of Spain). Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 53: 174-180, 1999.
- Albanes, D.  $\beta$ -carotene and lung cancer: A case study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69 (suppl): 1345S-1351S, 1999.
- Ascherio, A; Stampfer, M; Colditz, GA; Rimm, EB; Litin, L; Willett, WC. Correlations of vitamin A and E intakes with plasma concentrations of carotenoids and tocopherols among American men and women. *J. Nutr.*, 122: 1792-801, 1992.
- Ascherio, A; Rimm, EB; Hernán, M; Giovannucci, E; Kawachi, I; Stampfer, M; Willet, W. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann. Intern. Med.*, 130: 963-970, 1999.
- ATBC Group (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.*; 330: 1029-1035, 1994.
- Barua, AB. Intestinal absorption of epoxy- $\beta$ -carotenes by humans. *Biochem. J.*, 339: 359-362, 1999.
- Bates, CJ; Chen, S-J; MacDonald, A; Holden, R. Quantitation of vitamin E and a carotenoid pigment in cataractous human lenses and the effect of a dietary supplement. *Internat. J. Vit. Nutr, Res.*, 66: 316-321, 1996
- Bauernfeind, JC. (ed). Carotenoids as colorants and vitamin A precursors. Academic Press, New York. 1981.
- Bendich, A; Olson, JA. Biological actions of carotenoids. *FASEB J.*, 3: 1927-1932, 1989.
- Bertram, JS. The chemoprevention of cancer by dietary carotenoids: Studies in mouse and human cells. *Pure Appl. Chem.*, 66: 1025-1032, 1994.
- Bertram, JS; Bortkiewicz, H. Dietary carotenoids inhibit neoplastic transformation and modulate gene expression in mouse and human cells. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (Suppl. 6): 1327S-1337S, 1995.
- Bieri, JG; Brown, ED; Smith, JC. Determination of individual carotenoids in human plasma by HPLC. *J. Liquid Chromatog.*, 8: 473-484, 1985.

- Biesalski, H. Evidence from Intervention Studies. En: Walter P, Hornig, D, Moser, U (eds): Functions of vitamins beyond Recommended Dietary Allowances. *Bibl. Nutr. Dieta.*, 55: 92-134, 2001.
- Block, G: Nutrient sources of provitamin A carotenoids in the American diet. *Am. J. Epidemiol.*, 139: 290-293, 1994.
- Blomstrand, R; Werner, B. Studies on intestinal absorption of radioactive  $\beta$ -carotene and vitamin A in man. *Scand. J. Clin. Lab. Inves.*, 19: 339-345, 1967.
- Blot, WL; Li, J-Y; Taylor, PR, y cols. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.*, 85: 1483-1492, 1993.
- Boeck, WC; Yater, WM. Xanthemia and xanthosis (carotinemia): A clinical study. *J. Lab. Clin. Med.*, 14: 1129-1143, 1929.
- Bone, RA; Landrum, JT; Tarsis, SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res.*, 25: 1531, 1985.
- Bone, RA; Landrum, JT; Friedes, LM; Gomez, CM; Kilburn, MD; Menendez, E; Vidal, Y; Wang, W. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp. Eye Res.*, 64: 211-218, 1997.
- Bowen, PE; Mobarhan, S; Smith, JC Jr. Carotenoid absorption in humans. *Methods Enzymol.*, 214: 3-16, 1993.
- Bunce, GE. Nutrition and eye disease of the elderly. *J. Nutr. Biochem.*, 5: 66-77, 1994.
- Byers, T; Marshall, J; Fiedler, R, y cols. Assessing nutrient intake with an abbreviated dietary interview. *Am. J. Epidemiol.*, 122: 41-50, 1985.
- Carroll, YL; Corridan, BM; Morrissey, PA. Carotenoids in young and elderly healthy humans: dietary intakes biochemical status and diet-plasma relationships. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 53: 644-653, 1999.
- Castenmiller, JJM; West, C. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Ann. Rev. Nutr.*, 18: 19-39, 1998.
- Chasan-Traber, L; Willett, WC; Seddon, JM; Stampfer, MJ; Rosner, B; Colditz, GA; Speizer, FA; Hankinson, SE. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70: 509-516, 1999.
- Chug-Ahuja, JK; Holden, JM; Forman, MR, y cols. The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables and selected multicomponent foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 93: 318-323, 1993.
- Collins, AR; Olmedilla, B; Southon, S; Granado, F; Duthie, S. Serum carotenoids and oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 9: 2159-2162, 1998a.
- Collins, AR; Gedik, CM; Olmedilla, B; Southon, S; Bellizzi, M. Oxidative DNA damage measured in human lymphocytes: large differences between sexes and

- between countries, and correlations with heart disease mortality rates. *FA-SEB J.*, 12: 1397-1400, 1998b .
- De Pee, S; West, CE. Dietary carotenoids and their role in combating vitamin A deficiency: a review of the literature. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50 (3): S38-S53, 1996.
- Deharveng, G; Charroderre, UK; Slimani, N; Southgate, DAT; Riboli, E. Comparison of nutrients in the Food Composition Tables available in the nine European countries participating in the EPIC. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 53: 60-79, 1999.
- Dimitrov, ND; Ulley, DE. Bioavailability of carotenoids. En: *Carotenoids: Chemistry and biology*. Krinsky, NI; Mathews-Roth, M; Taylor, RF (eds). Plenum Press, New York. pp269-279, 1989.
- Diplock, A; van Poppel, G. Function sof antioxidant vitamins beyond RDAs. En: Walter P, Hornig, D, Moser, U (eds): *Functions of vitamins beyond Recommended Dietary Allowances*. *Bibl. Nutr. Dieta.*, 55: 196-199, 2001.
- Diplock, AT. Safety of antioxidant vitamins and  $\beta$ -carotene. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (suppl): 1510S-1516S, 1995.
- DRI. National Academic of Science (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, vitamin E, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington DC (USA) 2000; pp: 325-382.
- DRI. National Academic of Science (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, magnase, molybdenum, nikel, silicon, vanadium and zinc*. National Academy Press, Washington DC (USA) 2001.
- El-Gorab, MI; Underwood, BA; Loerch, JD. The roles of bile salts in the uptake of  $\beta$ -carotene and retinol by rat everted gut sacs. *Biochim. Biophys. Acta*, 401: 265-277, 1975.
- Erdman, JW; Bierer, TL; Guggler, ET. Absorption and transport of carotenoids. En: *Carotenoids in human health*. *Ann. New York Acad. Sci.*, vol. 691, pp. 76-85, 1993.
- FAO/WHO. *Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12*. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. *FAO Food and Nutrition Series 23*, Rome, 1991.
- Ford, ES; Giles, WH. Serum vitamins, carotenoids and angina pectoris: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ann. Epidemiol.*, 10: 106-116, 2000.
- Garewall, H. Antioxidants in oral cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (Suppl.): 1403S-1417S, 1995.
- Gartner, Ch; Stahl, W; Sies, H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66: 116-122; 1997.
- Gaziano, JM; Hennekens, Ch. The role of  $\beta$ -carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 691: 148-156, 1993.

- Gerster, H. Potential role of beta-carotene in the Prevention of cardiovascular Disease. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 61: 277-291, 1992.
- Gey, F; Brubacher, GB; Stahelin, HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischaemic heart disease and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 1368-1377, 1987.
- Gey, KF; Stahelin, HB; Eichholzer, M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel study. *Clin. Invest.*, 71: 3-6, 1993.
- Giovannucci, E; Ascherio, A; Rimm, EB; Stampfer, MJ; Colditz, GA; Willett, WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl. Cancer Inst.*, 87: 1767-76, 1995.
- Giraud, DW; Darlene Martin, H; Driskell, JA. Plasma and dietary vitamin C and E levels of tobacco chewers, smokers and nonusers. *J. Am. Diet. Assoc.*, 95 (7): 798-800, 1995.
- Glover, J. The conversion of  $\beta$ -carotene into vitamin A. *Vitam. Horm. (USA)* 18: 371-386, 1960.
- Goodman, DS; Blomstrand, R; Werner, B, y cols. The intestinal absorption and metabolism of  $\beta$ -carotene in man. *J. Clin. Invest.*, 45: 1615-1623, 1966.
- Granado, F; Olmedilla, B; Blanco, I, y cols. An improved HPLC method for the separation of fourteen carotenoids, including 15-/13- and 9-cis-a-carotene isomers, phytoene and phytofluene. *J. Liq Chromatogr.*, 14 (13): 2457-2475, 1991.
- Granado, F; Olmedilla, B; Blanco, I, y cols. Carotenoid composition in raw and cooked Spanish vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, 40: 2135-2140, 1992.
- Granado, F; Olmedilla, B; Blanco, I; Rojas-Hidalgo, E. Major fruit and vegetables contributors to the main serum carotenoids in Spanish diet. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50: 246-250, 1996.
- Granado, F; Olmedilla, B; Blanco, I; Gil-Martínez, E; Rojas-Hidalgo, E. Variability in the intercomparison of food carotenoid content data: A user's point of view. *Crit. Rev. Food Sci. & Nutr.*, 37 (7): 621-633, 1997.
- Granado, F; Olmedilla, B. Oxidative stress and antioxidant supplementation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care (Letter Ed.)*, 22 (5): 870-871; 1999.
- Granado, F; Olmedilla, Blanco, I. Bioavailability of  $\alpha$ - +  $\alpha$ -carotene in type 1 diabetic patients. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2001 (en prensa).
- Greenfield, H; Southgate, DAT. *Food Composition Data. Production, Management and Use.* U.K. Chapman Hall, 1992.
- Hammond, BR; Wooten, BR; Snodderly, DM. Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom. Vis. Sci.*, 74: 499-504, 1997a.

- Hammond, BR; Jonhson, EJ; Russell, RM; Krinsky, NI; Yeum, KJ; Edwards, RB; Snodderly, DM. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38: 1795-1801, 1997b.
- Hammond, BR; Wooten, BR; Snodderly, DM. Preservation of visual sensitivity of older individuals: Association with macular pigment density. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 39: 397-406, 1998.
- Handelman, GJ; Dratz, EA; Reay, CC; van Kuijk, JGM. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29 (6): 850-85, 1988.
- Handelman, GJ; Snodderly, MD; Adler, AJ; Russett, MD; Dratz, EA. Measurement of carotenoids in human and monkey retinas. *Meth. Enzimol.*, 213: 220-230, 1992.
- Hankinson, SE; Stampfer, MJ; Seddon, JM. Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *Brit. Med. J.*, 305: 335-339, 1992.
- Hathcock, JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66: 427-437, 1997.
- Hennekens, CH; Buring, JE; Manson, JE, y cols. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1145-1149, 1996.
- Hennekens, CH. Antioxidant vitamins and Cardiovascular Disease: Current knowledge and Future directions. *Nutrition*, 14 (1): 50 (Editorial), 1998.
- Hercberg, S; Preziosi, P; Galán, P; Devanlay, M; Bourgenois, C, y cols. Vitamin status of a healthy French population: Dietary intakes and biochemical markers. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 64: 220-232, 1994.
- Hollander, D; Ruble, PE. Jr.  $\beta$ -carotene intestinal absorption: bile, fatty acid, pH and flow rate effects on transport. *Am. J. Physiol.*, 235: E686-E691, 1978.
- Hoppe, PP; Paust, J; Luddecke, E; Brode, E, y cols. Deuterium-labeled  $\beta$ -carotene as a tool to measure  $\beta$ -carotene bioavailability and vitamin A formation in humans. 11th International Symposium on Carotenoids, Leiden (The Netherlands), August 18-23; pp 37 (abstract), 1996.
- Iribarren, C; Folsom, AR; Jacobs, DR; Gross, MD Jr; Belcher, JD; Eckfeldt, JH. Association of serum vitamins levels, LDL susceptibility to oxidation. and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17: 1171-1177, 1997.
- Isler, O. (ed.). Carotenoids. Birkhäuser Verlag Basel, 1971.
- Ito, Y; Ochiai, J; Sasaki, R, y cols. Serum concentrations of carotenoids, retinol and  $\alpha$ -tocopherol in healthy persons determined by high performance liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta*, 194: 131-144, 1990.
- Jacques, PF; Chylack, LT; McGandy, RB; Hartz, SC. Antioxidant status in persons with and without senile cataract. *Arch. Ophthalmol.*, 106: 337-340, 1988.

- Jonhson, E; Hammond, BR, Yeum, K-J; Wang, XD; Castaneda. C; Snodderly, DM; Russell, RM. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: 1555-1562, 2000.
- Kaplan, LA; Lau, JM; Stein, EA. Carotenoid composition, concentrations and relationships in various human organs. *Clin. Physiol. Biochem.*, 8: 1-10, 1990.
- Khachick, F; Spangler, CJ; Smith, JC; Canfield, LM; Steck, A; Pfander, H. Identification, quantification and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk, and serum. *Anal. Chem.*, 69: 1873-1881, 1997.
- Khachick, K, Beecher G, Smith JC. Lutein, lycopene and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. *J. Cel. Biochem.*, 22: 236-24, 1995.
- Khachik, F; Beecher, GR; Goli, MB; Lusby, WR; Smith, JC. Separation and identification of carotenoids and their oxidation products in the extracts of human plasma. *Anal.Chem.*, 64: 211-222, 1992.
- King, TJ; Khachik, F; Bortkiewicz, H; Fukushima, LH; Morioka, S; Bertram, JS. Metabolites of dietary carotenoids as potential cancer preventive agents. *Pure & Appl. Chem.*, 69 (10): 2135-2140, 1997.
- Klipstein-Grobush, K; Launer, LJ; Geleijnse, JM; Boeing, H; Hofman, A; Witteman, JC. Serum antioxidant and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*, 148: 49-56, 2000.
- Knekt, P; Heliovaara, M; Rissanen, A; Aromaa, A; Aaran, R-K. Serum antioxidant vitamins and risk of cataract. *Br Med. J.*, 305: 1392, 1992.
- Kohlmeier, L; Hastings, SB. Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (Suppl.): 1370S-1377S, 1995.
- Kohlmeier, L; Kark, JD; Gómez-Aracena, E, y cols. Lycopene and myocardial infarction risk in EURAMIC Study. *Am. J. Epidemiol.*, 146: 618-626, 1997.
- Kontush, A; Spranger, T; Reich, A; Baum, K; Beisiegel, U. Lipophilic antioxidants in blood plasma as markers of atherosclerosis: The role of  $\alpha$ -carotene and  $\gamma$ -tocopherol. *Atherosclerosis* 144: 117-122, 1999.
- Kostic, D; White, WS; Olson, JA. Intestinal absorption. serum clearance and interactions between lutein and  $\beta$ -carotene when administered to human adults in separate or combined oral dosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62: 604-610, 1995.
- Krinsky, NI. The biological properties of carotenoids. *Pure Appl. Chem.*, 66: 1003-1010, 1994.
- Kristenson, M; Zieden, B; Kucinskiene, Z; Elinder, LS; Bergdahl, B; Elwing, B; Abaravicius, A; Razinkoviene, L; Calkauskas, H; Olsson, AG. Antioxidant state and mortality from coronary heart diases in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study on men aged 50. *B.M.J.*, 314: 629-633, 1997.
- Kritchewsky, SB.  $\beta$ -carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease. *J. Nutr.*, 129: 5-8, 1999.

- Kritchewsky, SB; Tell, GS; Shimakawa, T; Dennis, B; Li, R; Khlmaier, L; Steere, E; Heiss, G. Provitamin A carotenoid intake and carotid artery plaques: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68: 726-733, 1998.
- Kübler, W. Pharmacokinetic implications of single and repeated dosage. En: Walter, P, Stahelin, H and Brubacher, G (eds). *Elevated dosages of vitamins*. Toronto: Hans Huber Publisher, pp: 25-34, 1989.
- Kübler, W; Von Renersdorf, D. The dose dependency of plasma carotenoids. Bio-kinetic in men. En: *Bioavailability 93: Nutritional, chemical and food processing implications of nutrient bioavailability*. U. Schlemmer (Ed). Bundesforschungsanstalt für Ernährung; pp 331-336, 1993.
- Kushi, LH. Vitamin E and Heart disease: A case study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69 (Suppl.): 1322S-1329S, 1999.
- Landrum, JT.; Bone, RA; Joa, H; Kilburn, MD; Moore, L; Sprague, K. A one year study of the macular pigment: The effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp. Eye Res.*, 65: 57-62, 1997.
- Lee, I-Min; Cook, NR; Manson, JA; Buring, JE; Hennekens, CH.  $\beta$ -carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: The Women's Health Study. *J.N.C.I.*, 91 (24): 2102-2106, 1999.
- Leo, MA; Ahmed, A; Aleynik, SI, y cols. Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. *J. Hepatol.*, 23: 550-556, 1995.
- Leske, MC; Wu, SY; Hyman, L, y cols. Biochemical factors in the lens opacities. Case-control study. The Lens Opacities case-Control Study Group. *Arch. Ophthalmol.*, 113: 1113-1119, 1995.
- Levy, J; Karas, M; Amir, H, y cols. Lycopene inhibits cancer cell proliferation by delaying cell cycle progression in G1 phase. 11th International Symposium on Carotenoids, Leiden (The Netherlands), August 18-23; pp 93 (abstract), 1996.
- Lyle, BJ; Mares-Perlman, JA; Klein, BEK; Palta, M; Bowen, P; Greger, JL. Serum carotenoids and tocopherols and incidence of age-related nuclear cataract. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69: 272-277, 1999.
- Machlin, LJ (Ed.). *Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects*. Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1984.
- Mangels, AR; Holden, JM; Beecher, GR; Forman, MR; Lanza, E. Carotenoid content in fruits and vegetables: An evaluation of analytical data. *J. Am. Diet. Assoc.*, 93: 284-296, 1993.
- Mares-Perlman, JA; Lyle, BJ; Klein, R; Fisher, AI; Brady, WE; Vanden Lamberger, GN; Trabulsi, N; Palta, M. Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch. Ophthalmol.*, 118: 1556-1563, 2000.
- Mares-Perlman, JA; Brady, WE; Klein, BE; Klein, R; Palta, M; Bowen, P; Stacewicz-Sapuntzakis, M. Serum carotenoids and tocopherols and severity of nuclear and cortical opacities. *Inves. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36 (2): 276-288, 1995.

- Masaki, K; Doi, T; Yuge, K, y cols. Plasma  $\beta$ -carotene response to intake of  $\beta$ -carotene drink in normal men. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 691: 290-293, 1993.
- Mayne, ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FA-SEB J.*, 1996; 10: 690-701.
- Micozzi, MS; Brown, ED; Edwards, BK, y cols. Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and  $\beta$ -carotene supplements in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 1120-1125, 1992.
- Moreiras, O; Carbajal, A; Cabrera, L (eds). *Tabla de ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española*. En: *Tablas de Composición de Alimentos*. Ediciones Pirámide, Madrid, 1997.
- Nieremberg, DW; Nann, SL. A method for determination concentrations of retinol, tocopherol and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am. J. Clin. Nutr.*, 56: 417-426, 1992.
- Novotny, JA; Dueker, SR; Zech, LA, y cols. Compartmental analysis of the dynamics of  $\beta$ -carotene in an adult volunteer. *J. Lipid. Res.*, 36: 1825-1838, 1995.
- O'Neill, ME; Thurnham, DI. Intestinal absorption of  $\beta$ -carotene, lycopene and lutein in men and women following a standard meal: response curves in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction. *Br. J. Nutr.*, 79: 149-59, 1998.
- O'Neill, M; Carroll, Y; Corridan, B; Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, Y; Van den Berg, H; Hininger, Y; Rousell, A-M; Southon, S; Thurham, DI. A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Brit. J. Nutr.*, 85: 499-507; 2001.
- Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, I; Rojas-Hidalgo, E. Seasonal and sex-related variations in six serum carotenoids, retinol and  $\alpha$ -tocopherol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 60: 106-110, 1994.
- Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, I. Hyper- $\beta$ -carotenemia unrelated to diet: A case of brain tumor. *Int. J. Vit. Nut. Res.*, 65: 21-23, 1995.
- Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, I; Gil-Martínez, E; Rojas-Hidalgo, E. *Contenido de carotenoides en verduras y frutas de mayor consumo en España*. Instituto Nacional de la Salud (INSALUD). Secretaría General. Madrid, julio 1996.
- Olmedilla, B; Granado, F; Gil-Martínez, E; Blanco, I; Rojas-Hidalgo, E. Reference values for retinol, tocopherol and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clin. Chem.*, 43 (6): 1066-1071, 1997.
- Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, I; Gil-Martínez, E. Carotenoid content in fruit and vegetables and its relevance to human health: Some of the factors involved. *Recent Res. Devel. in Agricultural & Food Chem.*, Published by Research Signpost. Ed: S.G. Pandalai. vol. 2 (part 1): 57-70, 1998.
- Olmedilla, B; Granado, F; Southon S; Wright AJA; Blanco, I; Gil-Martínez; Van den Berg, H; Roussel AM; Corridan, B; Thurnham DI; Chopra, M. Baseline serum concentrations of carotenoids, vitamins A, E and C in control subjects from five European countries. *Br. J. Nutr.*, 85: 227-238, 2001.

- Olmedilla, B; Granado, F; Blanco, I; Vaquero, M; Cajigal, C. Lutein in patients with cataracts and age-related macular degeneration: a long-term supplementation study. *J.Sci. Food & Agric.* (en prensa), 2001.
- Olson, JA. 1992 Atwater Lecture: The irresistible fascination of carotenoids and vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57: 833-839, 1992.
- Olson, JA; Hayaishi, O. The enzymatic cleavage of  $\beta$ -carotene into vitamin A by soluble enzymes of rat liver and intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*, 54: 1364-1369, 1965.
- Olson, JA. Absorption, transport, and metabolism of carotenoids in humans. *Pure App.Chem.*, 66: 1011-1016, 1994.
- Omenn, GS; Goodman, GE; Thornquist, MD, y cols. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1150-1155, 1996.
- Paetau, I; Chen, H; Goh, NMY, y cols. Interactions in the postprandial appearance of  $\beta$ -carotene and canthaxanthin in plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66: 1133-1143, 1997.
- Parker, RS. Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.*, 47: 33-36, 1988.
- Parker, RS. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J.*, 10: 542-551, 1996.
- Parker, R. Bioavailability of carotenoids. *Eur. J. Clin.Nutr.*, 51 (supp. 1): S86-S90, 1997.
- Peto, R; Doll, R; Buckley, JD, y cols. Can dietary  $\beta$ -carotene materially reduce human cancer rates? *Nature*, 290: 201-208, 1981.
- Poorvliet, EJ; West, CE. The carotenoid content of foods with special reference to developing countries. Vitamin A Field Support Project (VITAL) De., 1993.
- Prabhala, RH; Braune, LM; Garewal, HS, y cols. Influence of  $\beta$ -carotene on Immune Functions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 691: 262-264, 1993.
- Rao, MN; Ghosh, P; Lakshman, MR. Purification and partial characterization of a cellular carotenoid-binding protein from ferret liver. *J. Biol. Chem.*, 272 (39): 24455-24460, 1997.
- Rapola, JM; Virtamo, J; Ripatti, S; Huttunen, JK; Albanes, D; Taylor, PR; Heinonen, OP. Randomised trial of alpha-tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*, 349: 1715-1720, 1997.
- Rautalahti, M; Albanes, D; Haukka, J, y cols. Seasonal variation of serum concentrations of  $\alpha$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57: 551-556, 1993.
- Riboli, E; Péquignot, G; Repetto, F; Axerio, M; Raymond, L; Boffetta, P; Zubiri, A; del Moral, A; Esteve, J; Tuyns, AJ. A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in France, Italy, Spain and Switzerland I. Study design and dietary habits. *Rev. Epidem. et Santé Publ.*, 36: 151-156, 1988.

- Rock, CL; Swenseid, ME. Plasma carotenoid levels in anorexia nervosa and in obese patients. *Meth. Enzymol.*, 214: 116-124, 1993.
- Rock, CL; Swenseid, ME; Jacob, RA, y cols. Plasma carotenoid levels in human subjects fed a low carotenoid diet. *J. Nutr.*, 122; 96-100, 1992.
- Rodriguez-Amaya, DB. Carotenoids and Food Preparation: The retention of pro-vitamin A carotenoids in prepared, processed and stored foods. U.S. Agency for International Development (USAID), 1997.
- Rojas-Hidalgo, E. Alteraciones metabólicas. En: *La mano del diabético*. ARAN Ediciones, Madrid. Págs: 57-61. 1987.
- Rojas-Hidalgo, E; Olmedilla, B. Carotenoids. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 63: 265-269, 1993.
- Rowe, PM. Beta-carotene takes a collective beating. *Lancet*, 347: 249, 1996.
- Schmitz, HH; Poor, CL; Wellman, RB, y cols. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. *J. Nutr.*, 121: 1613-1621, 1991.
- Scott KJ, Thurham DI, Hart D, y cols. The correlation between the intake of lutein, lycopene and  $\beta$ -carotene from vegetables and fruits and blood plasma concentrations in a group of women aged 50-66 years in the UK. *Br. J. Nutr.*, 75: 409- 418, 1996.
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, Yannuzzi LA, Willett W. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E and age-related macular degeneration. Eye disease case-control study group. *J. Am. Diet. Assoc.*, 272: 1413-2, 1994.
- Sharoni, Y; Karas, M; Amir, H, y cols. Lycopene inhibits cell proliferation and interfere with IGF-I signal transduction in endometrial and mammary cancer cells. 11th International Symposium on Carotenoids, Leiden (The Netherlands), August 18-23; pp 92 (abstract), 1996.
- Sharvill, DE. Familial hypercarotenemia and hypovitaminosis A. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 63: 605-608, 1970.
- Simpson, KLS. Relative value of carotenoids as precursors of vitamina A. *Proc. Nutr. Soc.*, 42: 7-17, 1983.
- Snodderly, DM. Evidence of protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (Suppl.): 1448S-1462S, 1995.
- Solomons, NW; Bulux, J. Effects of nutritional status on carotene uptake and bio-conversion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 691: 96-110, 1993.
- Stacewicz-Sapuntzakis, M; Bowen, PE; Kikendall, W, y cols. Simultaneous determination of serum retinol, and various carotenoids: their distribution in middle-aged men and women. *J. Micronut. Anal.*, 3: 27-45. 1987.
- Stahl, W; Sies, H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J. Nutr.*, 122: 2161-2166, 1992a.

- Stahl, W; Schwarz, W; Sundquist, A, y cols. Cis-trans isomers of lycopene and  $\beta$ -carotene in human serum and tissues. *Arch. Biochem. Biophys.*, 294: 173-177, 1992b.
- Stahl, W; Sundquist, AR; Hanusch, M; Schwarz, W; Sies, H. Separation of  $\beta$ -carotene and lycopene geometrical isomers in biological samples. *Clin. Chem.*, 39: 810-14, 1993.
- Stahl, W; Sundquist, A; Sies, H. Role of carotenoids in antioxidant defense. En: *Vitamin A in health and disease*. R. (Ed). Marcel Dekker, New York. pp: 275-289, 1994.
- Stahl, W; Sies, H. Lycopene: A biologically important carotenoid for humans? *Arch. Biochem. Biophys.*, 336 (1): 1-9, 1996a.
- Stahl, W; Sies, W. Biological functions of carotenoids: Antioxidant properties and induction of gap junctional communication. 11th International Symposium on Carotenoids, Leiden (The Netherlands), August 18-23; pp 89 (abstract), 1996b.
- Steinmetz, K; Potter, JD. Vegetables, fruits and cancer prevention: A review. *J. Am. Diet. Assoc.*, 96: 1027-1039, 1996.
- Stepp, W; Kuhnau, J; Schroeder, H. Las vitaminas y su utilización clínica. Edición española de la Cuarta edición alemana. Bayer. Barcelona, 1939.
- Street, DA; Comstock, GW; Salkeld, RM; Schuep, W; Klag, M. Serum antioxidants and myocardial infarction: Are low levels of carotenoids and  $\alpha$ -tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation*, 90: 1154-1161, 1994.
- Su, LC; Bui, M; Kardinaal, A; Gómez-Aracena, J; Martín-Moreno, J; Martín, B; Thamm, M; Simonsen, N; Van'tt Veer, P; Kok, F; Strain, S; Kohlmeir, L. Differences between plasma and adipose tissue biomarkers of carotenoids and tocopherols. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7 (11): 1043-1048, 1998.
- Superko HR. New aspects of cardiovascular risk factors including small, dense LDL, homocysteinemia and Lp(a). *Curr. Opin. Cardiol.*, 10: 347-54, 1995.
- Tang, G; Wang, XD; Russell, RM, y cols. Characterization of  $\beta$ -apo-13-carotene and  $\beta$ -apo-14'-carotenal as enzymatic products of the excentric cleavage of  $\beta$ -carotene. *Biochem.*, 30: 9829-9834, 1991.
- Tangney, C; Shekelle, RB; Raynor, W, y cols. Intra- and interindividual variation in measurements of  $\beta$ -carotene, retinol and tocopherols in diet and plasma. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 764-769, 1987.
- Tee, E-S; Lim, C-L; Chong, Y-H. Carotenoid profile and retinol content in human serum. Simultaneous determination by high-pressure liquid chromatography (HPLC). *Internat. J. Food Sci. Nutr.*, 45: 147-157, 1994.
- Thurnahm, DI. Lutein, cholesterol and risk of cancer. *Lancet*, ii: 442-2, 1989.
- Traber, MG; Diamond, SR; Lane, JC, y cols.  $\beta$ -carotene transport in human lipoproteins. Comparisons with  $\alpha$ -tocopherol. *Lipids*, 29: 665-669, 1994.

- Tribble, DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: Emphasis on vitamin C, vitamin E and  $\beta$ -carotene. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 99: 591-599, 1999.
- Tunstall-Pedoe, H; Kuulasmaa, K; Mähönen, M; Tolonen, H; Ruokokoski, E; Amouyel, P for the WHO MONICA. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 353: 1547-1557, 1999.
- Underwood, B. Vitamin A in human and animal nutrition. En: Sporn, MB; Roberts, AB; Goodman, DS (Eds). *The Retinoids*. Vol. I. London: Academic Press. 281-392, 1984.
- Van den Berg, H; Heseke, H; Lamand, M; Sandström, B; Thurnham, D. Flair Concerted Action No 10 Status Papers: Introduction, Conclusions and Recommendations. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 63: 247-51, 1993.
- Van den Berg, H. Functional vitamin status assessment. *Bibl. Nutr. Dieta.*, 51: 142-149, 1994.
- Van den Berg, H; Faulks, R; Granado, F; Hirschberg, J; Olmedilla, B; Sandman, G; Southon, S; Stahl, W. The potential for the improvement of carotenoid levels in foods and the likely systemic effects. *J. Sci. Food Agric.*, 80 (7): 880-913, 2000.
- Van Poppel, G; Goldbohm, RA. Epidemiologic evidence for  $\beta$ -carotene and cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (Suppl): 1393S-1403S, 1995.
- Van Vliet, T; Schreurs, HP; van den Berg, H. Intestinal  $\beta$ -carotene absorption and cleavage in men: response of  $\beta$ -carotene and retinyl esters in the triglyceride-rich lipoprotein fraction after a single oral dose of  $\beta$ -carotene. *Am. J. Nutr.*, 62: 110-116, 1995.
- Van Vliet, T. Absorption of  $\beta$ -carotene and other carotenoids in humans and animals models. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50 (Suppl. 3): 32S-38S, 1996.
- Vitale S; West, S; Hallfrisch, J; Alston, C; Wang, F; Moorman, C; Muller, D; Singh V; Taylor, HR. Plasma antioxidants and risk of cortical and nuclear cataract. *Epidemiology*, 4: 195-203, 1993.
- Walter, P; Hornig, D; Moser, U (eds). *Functions of vitamins beyond Recommended Dietary Allowances*. *Bibl. Nutr. Dieta.*, 55: 196-199, 2001.
- Wang, XD; Tang, GW; Fox, JG, y cols. Enzymatic conversion of  $\beta$ -carotene into  $\beta$ -apo-carotenals and retinoids by human, monkey, ferret and rat tissues. *Arch. Biochem, Biophys.*, 285: 8-16, 1991.
- Weber, U; Goerz, G. Carotenoid-Retinopathie. III. Reversibilität. *Klin. Mbl. Augenheilk*, 188: 20-22, 1986.
- WHO. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their implications in monitoring and evaluating intervention programmes. WHO/NUT/96.10. World Health Organization, 1998.

- Wyss, A; Wirtz, G; Woggon, W-D; Brugger, R; Wyss, M; Friedlin, A; Bachman, H; Hunziker, W. Cloning and expression of  $\beta$ - $\beta$ -carotene-15-15'-dioxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 271: 334-336, 2000.
- Yeum, K-J; Taylor, A; Tang, G; Russell, RM. Measurement of carotenoids, retinoids and tocopherols in human lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36: 2756-2761, 1995.
- You, Ch-S; Parker, RS; Goodman, KJ, y cols. Evidence of cis- trans isomerization of 9-cis- $\beta$ -carotene during absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 64: 177-83, 1996.
- Zechmeister, L. Cis-trans isomerization and stereochemistry of carotenoids and diphenylpolyenes. *Chem. Rev.*, 301: 267-339, 1944.
- Zechmeister, L. Cis-trans isomeric carotenoids and arylpolyenes. Academic Press, New York, 1962.
- Ziegler, RG. Carotenoids, cancer and clinical trials. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 691: 120-127, 1993.



---

Fundación Española de la Nutrición. C/ Serrano, 17 - 2.º-28001-Madrid - Tel.: 91 432 33 45, Fax: 91 578 27 16

e-mail: fen.nut@retemail.es

---

### **Publicaciones: «Serie Informes»**

- N.º 1 *Importancia de las legumbres en la nutrición humana.*
- N.º 2 *Refrigeración y congelación de alimentos vegetales.*
- N.º 3 *Nutrición y Tercera Edad en España.*
- N.º 4 *El azúcar.*
- N.º 5 *Necesidades de agua y nutrición.*
- N.º 6 *Dieta equilibrada en las personas de edad avanzada.*
- N.º 7 *Propiedades nutricionales del azúcar y la evolución de su consumo en los últimos treinta años (1964-1994).*
- N.º 8 *Anorexia nerviosa y nutrición.*
- N.º 9 *Del pan tradicional al pan de molde. Repercusiones nutricionales.*
- N.º 10 *Ácido fólico y salud.*
- N.º 11 *Carotenoides y salud humana.*

### **Publicaciones: «Serie Divulgación»**

- N.º 1 *Colesterol y enfermedad coronaria. (Agotado)*
- N.º 2 *Importancia de las legumbres en la nutrición humana. (Agotado)*
- N.º 3 *Problemática del desayuno en la nutrición de los españoles. (Agotado)*
- N.º 4 *Aditivos alimentarios. (Agotado)*
- N.º 5 *Consumo preferente y fechas de duración de los alimentos.*
- N.º 6 *Pescado graso, colesterol y enfermedades cardiovasculares.*
- N.º 7 *El azúcar en la alimentación humana. (Agotado)*
- N.º 8 *Las hamburguesas en la alimentación. (Agotado)*
- N.º 9 *Evolución del estado nutritivo y de los hábitos alimentarios de la población española.*
- N.º 10 *Yogur: Elaboración y valor nutritivo.*
- N.º 11 *Las hamburguesas en la nutrición de los españoles.*
- N.º 12 *En busca de la «dieta ideal». (Agotado)*
- N.º 13 *Las sardinas enlatadas en la nutrición.*
- N.º 14 *Bollería, ingesta grasa y niveles de colesterol en sangre.*
- N.º 15 *La carne de vacuno en la alimentación humana*