

REVISION DE TEMAS

Biodisponibilidad de carotenoides

César M. Baracaldo, Lucía Castro de Navarro

Resumen

La vitamina A y sus derivados conocidos como retinoides (de origen animal) y compuestos pro-vitamina A denominados carotenoides (de origen vegetal) son importantes en la prevención de cáncer, enfermedades crónicas y enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina A; por tanto, es importante conocer la absorción, metabolismo, transporte y almacenamiento de estos compuestos en humanos. Debido a lo compleja que ha sido la utilización de modelos humanos para estudiar la biodisponibilidad de carotenoides de fuentes naturales y sintéticas, recientemente se han desarrollado modelos animales que permiten avances significativos en áreas de poca conocimiento. Esta revisión pretende dar la mayor información acerca de la farmacocinética y el metabolismo de este nutriente que permita a los interesados utilizar el modelo más apropiado para los fines que persiga.

Carotenoid bioavailability

Vitamin A and its derivatives, known as retinoids (of animal origin), and the provitamin A compounds, called carotenoids (of vegetable origin), are important for the prevention of cancer, chronic diseases and vitamin A deficiency related diseases. It is therefore important to know about the absorption, metabolism, transferal and storing of these compounds in human beings. Given the complexity of using human models in order to study the bioavailability of carotenoids from natural and synthetic sources, animal models have been recently developed and have led to significant advances in areas little understood before. This review tries to give the fullest information about this nutrient's pharmacokinetics and metabolism so that people interested in this area can use the most appropriate model available.

El término vitamina A se emplea genéricamente para todos los derivados de los carotenoides y retinoides que poseen actividad biológica de todo-trans retinol. Cada forma de vitamina A realiza tareas específicas; por ejemplo, el retinal es activo en la visión y es también intermediario en la conversión a ácido retinoico; el ácido retinoico actúa semejante a una hormona que regula la diferenciación celular, el crecimiento y el desarrollo embrionario (1).

La vitamina A es ingerida de las fuentes animales como ésteres de retinil, los cuales son

hidrolizados a retinol por lipasas en la luz del intestino. Luego de la absorción, el retinol es transportado a través de los enterocitos al sistema linfático; se discute si este fenómeno ocurre por difusión simple (2). Puede considerarse que la absorción de vitamina A es un mecanismo no saturable; la absorción de retinol es probablemente menor del 75% de la ingestión y depende de la cantidad y del tipo de grasas que lo acompañen; dicha absorción se realiza junto con otros lípidos de la dieta en la mucosa intestinal. Allí son empaquetados

como ésteres de retinil en quilomicrones nacientes y segregados al sistema linfático. Después de entrar al sistema circulatorio, las lipasas de lipoproteínas localizadas en la superficie de la luz del endotelio vascular hidrolizan los quilomicrones a triglicéridos, llevando a la formación de remanentes de quilomicrones. Los ésteres de retinil en los remanentes de quilomicrones son predominantemente tomados por el hígado; una vez allí, la vitamina A es liberada al torrente sanguíneo como retinol unido a RBP (*retinol binding protein*) y TTR (*transthyretin*). Las concentraciones de ésteres de retinil en plasma aumentan considerablemente después de la ingestión de alimentos ricos en retinol o de suplementos farmacéuticos de vitamina A, a diferencia de lo que sucede con los niveles de retinol los cuales son homeostáticamente regulados y permanecen inalterables (3).

Los carotenoides son compuestos tetraprénicos en ocho unidades isoprénicas que pueden existir como hidrocarburos no sustituidos o con uno o más grupos funcionales; se han descrito más de 600 carotenoides, pero, únicamente 24 se encuentran en los alimentos humanos. Los más encontrados en plasma humano son los β -carotenos, los α -carotenos, la luteína y la criptoxantina (4). El calor y la luz inducen la isomerización de los carotenoides a mono-cis o di-cis; estas formas se encuentran en algunos productos de plantas, como mezclas de cis y todo-trans. Las formas cis de licopeno se encuentran comúnmente en el plasma humano en tanto que las formas cis β -carotenos están en concentraciones muy pequeñas y estos niveles no se incrementan con el consumo de isómeros cis β -carotenos en la dieta (5); los estudios con isótopos estables han demostrado que una proporción muy grande de dosis orales de 9 cis β -carotenos sufre isomerización a todo-trans β -carotenos entre la ingestión y la aparición en el plasma. En la figura 1 se observan algunas estructuras de retinoides y β -caroteno (6).

La disolución y liberación de carotenoides de las gotas del *bulk* lipídico en el estómago y en el intestino es seguida por la formación de

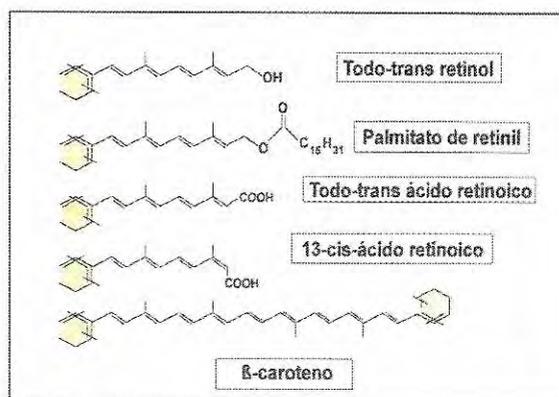


Figura 1. Fórmulas estructurales del β -caroteno y de algunos retinoides que aparecen naturalmente.

vesículas lipídicas multilamelares de gotas de lípidos, como consecuencia de la acción de las sales biliares y de las lipasas pancreáticas. La capacidad micelar para la inclusión de carotenoides puede diferir con la estructura del carotenoide o la composición lipídica de la micela, lo que puede resultar en un factor limitante para la absorción de carotenoides ingeridos en humanos (7); los lípidos no digeridos en la luz intestinal interfieren con la absorción de carotenoides, particularmente con los menos polares, en donde éstos actúan como cubiertas hidrofóbicas (8).

Los carotenoides son absorbidos por las células de la mucosa duodenal por un mecanismo que involucra difusión pasiva, similar al del colesterol y los productos de la lipólisis de los triglicéridos, en donde la proporción de difusión está determinada por un gradiente de concentración entre la micela y la membrana plasmática del enterocito. Como la solubilidad de los carotenoides en agua es muy baja, es necesario el contacto entre la micela y la membrana celular para su transporte; por tanto, el deterioro del movimiento de la micela y su contacto con la mucosa pueden disminuir la absorción de carotenoides.

El mecanismo de translocación intracelular del retinol es llevado a cabo por proteínas específicas, mientras que en los carotenoides no se han informado dichas proteínas y su mecanismo es aún desconocido. Finalmente, el ensamblaje de los quilomicrones nacientes en

el aparato de Golgi es seguido por su secreción al espacio intracelular y su paso al sistema linfático para su transporte por el torrente sanguíneo para ser almacenado y distribuido en los diferentes tejidos, como se observa en la figura 2 (9).

Metabolismo β -carotenos en humanos

El conocimiento del metabolismo de β -carotenos en humanos se debe a los estudios realizados por R. Blomstrand *et al.* y D. Goodman *et al.*, a mediados de 1960 (10, 11). Ellos administraron pequeñas dosis de β -carotenos marcados radioactivamente en pacientes hospitalizados, encontrando que los ésteres de retinil son los mayores productos linfáticos del metabolismo de los β -carotenos; además, se encontraron cantidades variables de β -carotenos intactos, bajos niveles de retinol, retinal y de otros productos polares. En estos estudios, se utilizaron dosis bajas de β -carotenos administradas en aceite y la proporción de radioactividad recuperada en la linfa fue pequeña y con alta variabilidad. Más recientemente, T. van Vliet *et al.* estimaron que, entre 35 y 71% de los β -carotenos absorbidos, fueron convertidos a ésteres de retinil. En la figura 3 resumimos el metabolismo de los β -carotenos en humanos relacionado con su actividad pro-vitamina A (12).

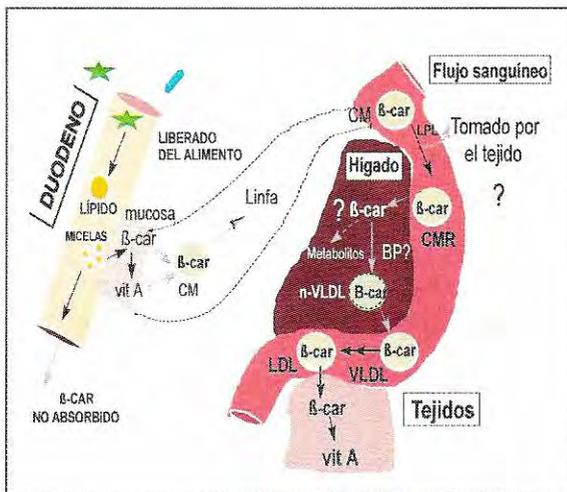


Figura 2. Absorción y transporte de β -carotenos.

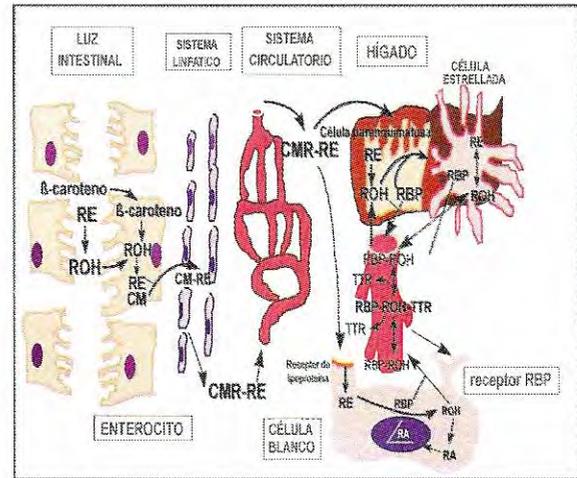
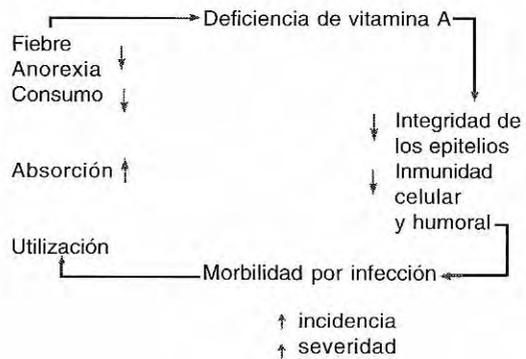


Figura 3. Metabolismo de β -carotenos y su actividad pro-vitamina A.

Importancia fisiológica

En plantas y bacterias fotosintéticas, los carotenoides actúan como pigmento fotosintético para capturar oxígeno o como colorante; en los animales, pueden cumplir dos funciones: como precursores de vitamina A o realizando una función fisiológica específica en la visión, en el sistema inmune y en los procesos de diferenciación y proliferación celular, las cuales son llevadas a cabo específicamente por β -carotenos y otros estructuralmente relacionados (13). Las principales manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina A son la presencia de manchas de Bitot, queratomalasia, xerosis de la córnea en niños y, en población joven y adulta, ceguera nocturna. Además, está muy relacionada con el ciclo de desnutrición/infección.



↑ incidencia
↑ severidad

Evidencias epidemiológicas indican que la administración de altas cantidades de carotenos, presentes en vegetales verdes y amarillos, contribuye a reducir el riesgo de varios tipos de cáncer (14-16). Esto ha planteado la posibilidad de usar los β -carotenos y sus isómeros para prevenir el cáncer, además de su posible utilización en la prevención de enfermedades crónicas y deficiencias de vitamina A, ya sea como suplemento puro o en los alimentos de la dieta. La farmacocinética y el metabolismo de este nutriente en el cuerpo humano no se conocen por completo, lo que hace necesario el desarrollo y la aplicación de nuevos modelos animales y métodos analíticos que permitan avances significativos en estas áreas de poco conocimiento (17).

Factores que afectan la biodisponibilidad

Diferencias del medio ambiente, de la dieta, fisiológicas y de la matriz son factores que pueden influir significativamente en la biodisponibilidad de carotenoides. La eficiente absorción (entrada en el plasma) de carotenoides de fuentes alimenticias en ausencia de parasitismo intestinal, patologías o desórdenes metabólicos digestivos, se ve mayormente influida por los siguientes factores: 1) eficiencia en la liberación de la matriz del alimento; 2) presencia de suficiente *bulk* lipídico (triglicéridos) para la solubilización y estimulación en la síntesis de quilomicrones; 3) presencia de factores que interfieren, como la pectina y otras fibras alimenticias, y 4) presencia de gran cantidad de metabolitos de carotenoides pro-vitamina A en la mucosa intestinal (12, 18, 19).

Modelos para determinar la biodisponibilidad

Estudios del balance oral fecal. La comparación de los carotenoides consumidos con la excreción fecal ha sido utilizada para estimar la absorción absoluta en algunos alimentos en humanos. Estos estudios han tenido una considerable variación al estimar la eficiencia en la absorción de carotenoides con preparaciones iguales o fuentes de carotenoides aparentemente similares. Los estudios clásicos de balance para estimar la absorción cuantitativa

de carotenoides han tenido varios inconvenientes, tales como: 1) estos estudios no tuvieron en cuenta la degradación de los carotenoides en la parte superior del intestino (oxidación química), ni en la parte baja del intestino (alteración o degradación bacteriana); 2) inadecuado análisis de la dosis (particularmente, en las plantas fuentes de carotenoides) o niveles fecales, y 3) falta de discriminación en los análisis fecales entre los carotenoides derivados de la dosis y los presentes en la dieta basal. Estudios más recientes modifican la metodología incluyendo un lavado gastrointestinal con una solución de electrolitos y polietilenglicol antes de administrar la dosis (20).

Determinación de la concentración de carotenoides y quilomicrones. Estos estudios han buscado relacionar las concentraciones de carotenoides y triglicéridos en plasma con respecto al tiempo, separando las fracciones en gradientes de densidad por ultracentrifugación, se compara la biodisponibilidad entre las diferentes dosis, formulaciones y personas; se usan solo de manera comparativa (4).

Concentración de carotenoides en plasma después de una dosis oral. La biodisponibilidad en este caso es tomada como sinónimo de absorción y se define como el reflejo de la entrada de carotenoides en el plasma, seguido de una dosis oral simple o múltiple; se han desarrollado dos modelos generales: 1) ensayos a corto plazo con dosis simples, los cuales intentan cuantificar los carotenoides que entran al cuerpo en quilomicrones durante la absorción después de una dosis oral simple, y 2) estudios a largo plazo con dosis orales múltiples que permiten llevar a cabo elevaciones constantes de los niveles de carotenoides en plasma durante el tiempo de experimentación. El uso de estos estudios está limitado, primero, porque no es posible calcular la fracción de la dosis metabolizada a ésteres de retinil durante el paso a través de la mucosa intestinal, lo cual interfiere en la estimación de la eficiencia absoluta de la absorción y, segundo, porque con excepción de los infantes, en los humanos las concentraciones de carotenoides son altas,

necesitándose altas dosis diarias para observar un incremento en la línea base. La utilización de dosis tan altas puede producir alteraciones endógenas tales como saturación en los procesos metabólicos y de transporte, haciendo difícil la interpretación de los resultados (4).

Concentración de β -carotenos en fracciones de plasma ricas en quilimicrones. Estos estudios relacionan las concentraciones de β -carotenos y ésteres de retinil en fracciones lipoproteicas ricas en triglicéridos (mezcla de quilomicros y lipoproteínas de muy baja densidad), los cuales han sido usados para estimar la variabilidad en la absorción de β -carotenos y la conversión intestinal a ésteres de retinil, intra e inter-persona (12).

Utilización de isótopos estables y modelo de compartimentos. Mediante la utilización de isótopos marcados radioactivamente, se puede diferenciar claramente entre carotenoides de la dosis y endógenos; además, se puede realizar un modelo de compartimentos adecuado que permita conocer mejor la cinética de absorción y el metabolismo de los carotenoides (21). Sin embargo, el riesgo asociado con los isótopos radiactivos no ha permitido el desarrollo de estos modelos.

Utilización de modelos animales y humanos para estimar la biodisponibilidad de carotenoides y su actividad pro-vitamina A en alimentos y dietas. La biodisponibilidad de carotenoides de la dieta no se puede determinar en un sentido formal como la proporción de carotenos tomados; sin embargo, ésta puede estimarse mediante la determinación de carotenoides en plasma en sujetos que han sido alimentados con fuentes de carotenoides por períodos de tiempo prolongados (meses). Para la realización de estos estudios, se utilizan sujetos a los que previamente se les disminuyeron las concentraciones de carotenoides en plasma mediante el consumo de dietas pobres en carotenoides y compuestos pro-vitamina A, para aumentar la sensibilidad del ensayo.

Dichos estudios han sido realizados de acuerdo con varios niveles fisiológicos de la vitamina A:

aumento de la reserva hepática (modelos animales), restauración y adaptación (modelos humanos), aprovechamiento de los niveles de vitamina A en plasma (modelos animales o humanos), respuesta a dosis de vitamina A a corto plazo (dosis/respuesta relativa o dosis/respuesta relativa modificada) (4).

Referencias

1. **Biesalski HK.** Bioavailability of vitamin A. Eur J Clin Nutr 1997;51(Suppl.):71-5.
2. **Noy B, Blaner E.** Interaction of retinol with binding proteins: studies with rat cellular retinol binding protein and with rat retinol binding protein. Biochemistry 1991;30:6380-6.
3. **Blomhoff R, Skrede B, Norum KR.** Uptake of chylomicron remnant retinyl ester via the low density lipoprotein receptor: implications for the role of vitamin A as a possible preventive for some forms of cancer. J Intern Med 1990;228:207-10.
4. **Parker RS.** Bioavailability of vitamin A. Eur J Clin Nutr 1997;51(Suppl.):86-90.
5. **Stahl W, Schwarz W, Sies H.** Human serum concentrations of all trans β and α -carotene but not 9 cis β -carotene increase upon ingestion of a natural isomer mixture obtained from *Dunaliella salina* (betatene). J Nutr 1993;123:847-51.
6. **You CS, et al.** Evidence of cis-trans isomerization of cis β -carotene in humans. Am J Clin Nutr 1996.
7. **Canfield LM, Fritz TA, Tarara TE.** Incorporation of β -carotene into mixed micelles. Method Enzymol 1990;189:418-22.
8. **Weststrate JA, Van Het Hof KH.** Sucrose polyester and plasma carotenoid concentrations in healthy subjects. Am J Clin Nutr 1995;62:591-7.
9. **Erdman JW, Bierer TL, Gugger ET.** Absorption and transport of carotenoids. Ann N Y Acad Sci 1993;691:76-85.
10. **Bloomstrand R, Werner B.** Studies on the intestinal absorption of radioactive β -carotene and vitamin A in man. J Clin Lab Invest 1967;19:339-45.
11. **Goodman D, Bloomstrand R, Werner B, Huang H, Shiratori T.** The intestinal absorption and metabolism of vitamin A and β -carotene in man. J Clin Invest 1966;45:1615-23.
12. **Van Vliet T, Schreurs WHP, van den Berg H.** Intestinal β -carotene absorption and cleavage in men: response of β -carotene and retinyl esters in the triglyceride rich lipoprotein fraction after a single oral dose of β -carotene. Am J Clin Nutr 1995;62:110-6.

13. **Canfield LM, Krinsky NI, Olso JA.** Carotenoids in human health. *Ann N Y Acad Sci* 1993;691.
14. **Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al.** A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1996;331:141-7.
15. **Ziegler RG.** Review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer. *J Nutr* 1989; 119:116-22.
16. **Ziegler RG.** Vegetables, fruits and carotenoids and risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991;53(suppl): 251-9.
17. **Parker RS.** Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J* 1996;10:542-51.
18. **Rock CL, Swensaid ME.** Plasma β -carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. *Am J Clin Nutr* 1992;55:96-9.
19. **Parker RS, et al.** Study of β -carotene metabolism in humans using ^{13}C - β -carotene and high precision isotope ratio mass spectrometry. *Ann N Y Acad Sci* 1993;691:86-95.
20. **Bowen PE, Mobarhan S, Smith JC.** Absorption of carotenoids in human. *Meth Enzymol* 1993;214:3-17.
21. **Novotny JA, Dueker SR, Zech LA, Clifford AJ.** Compartmental analysis of the dynamics of β -carotene metabolism in an adult volunteer. *J Lipid Res* 1995;36:1825-38.