(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 675 905**

(51) Int. CI.:

A61P 27/02	(2006.01)	***A23L 33/16***	(2006.01)
A61K 31/07	(2006.01)	***A23L 15/00***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/047	(2006.01)		
A61K 31/202	(2006.01)		
A23K 20/179	(2006.01)		
A23K 50/75	(2006.01)		
A23L 33/105	(2006.01)		
A23L 33/115	(2006.01)		
A23L 33/15	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2012 PCT/GB2012/051567**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13005037**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12735605 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2729217**

(54) Título: **Método para mejorar la discapacidad por deslumbramiento**

(30) Prioridad:

07.07.2011 GB 201111624
07.07.2011 GB 201111625
05.05.2012 GB 201207922
05.05.2012 GB 201207923

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

(73) Titular/es:

HOWARD FOUNDATION HOLDINGS LIMITED (100.0%)
7 Marfleet Close
Great ShelfordCambridgeCambridgeshire CB22 5LA, GB

(72) Inventor/es:

NOLAN, JOHN;
BEATTY, STEPHEN;
LOUGHMAN, JAMES;
HOWARD, ALAN y
THURNHAM, DAVID

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para mejorar la discapacidad por deslumbramiento

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para mejorar el rendimiento visual en un sujeto humano.

Antecedentes de la invención

La retina central, conocida como mácula, es responsable del color y de la visión de detalles finos. Un pigmento, compuesto de los dos carotenoides de la dieta, luteína (L) y zeaxantina (Z) y un carotenoide típicamente no perteneciente a la dieta, mesozeaxantina (MZ), se acumula en la médula donde se conoce como pigmento macular (MP). El MP es un filtro de luz azul y un antioxidante potente. Y se cree, por lo tanto, que protege contra la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que ahora es la causa más habitual de registro de ceguera en el mundo occidental. Diversos científicos han propuesto que los pigmentos maculares pueden potenciar el rendimiento visual (VP), pero no parece haber ninguna evidencia experimental persuasiva que apoye dicha hipótesis.

Se han divulgados composiciones que contienen MZ como útiles en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) véase, por ejemplo, el documento US 6329432. Los complementos que contienen cada uno de L, Z y MZ son conocidos, y se venden con el fin pretendido de tratar y/o prevenir trastornos oculares tales como AMD. Un ejemplo de dichos complementos se vende con la marca comercial MacuShield®, y contiene los tres carotenoides de MP L, Z, MZ en las cantidades de 10 mg, 2 mg y 10 mg, respectivamente, por dosis.

El documento WO 03/063848 divulga el uso de un compuesto, tal como luteína, zeaxantina, mesozeaxantina o mezclas de los mismos para la fabricación de una composición para mejorar el rendimiento visual de un sujeto en condiciones de oscuridad. El documento, sin embargo, es bastante inusual porque no contiene ninguna evidencia experimental o dato que apoye el uso pretendido.

El documento EP 1920711 divulga un método de evaluación del rendimiento visual que, de hecho, implica medir o determinar la cantidad de pigmento macular (tal como luteína, zeaxantina o mesozeaxantina) presente en el ojo del sujeto (es decir, midiendo la densidad óptica del pigmento macular, MPOD). Si el nivel de MPOD es bajo, el documento sugiere administrar una composición que comprende luteína o zeaxantina, que se supone que da lugar a una mejora en el rendimiento visual. Sin embargo, el documento no divulga ningún dato experimental real que muestre que la mejora del nivel del pigmento macular puede producir una mejora en el rendimiento visual.

Sumario de la invención

Lo autores de la invención han descubierto que el consumo de un complemento alimenticio que contenga luteína en solitario tiene poco efecto en el MP de sujetos que muestran una concentración anómalamente baja de MP en la parte central de la retina. En contraste, el consumo de un complemento alimenticio que comprende MZ en solitario puede devolver los niveles de MP en la parte central de la retina sustancialmente a la normalidad, pero tiene poco efecto sobre los niveles de MP fuera de la parte central. El consumo de un complemento combinado, que contiene cantidades relativamente altas de MZ, pero también Z y L, no solamente puede normalizar los niveles de MP en la región central de la retina, sino también aumentar los niveles de MP fuera de la región central de la retina.

Para los presente fines, la "región central" de la retina significa la parte central de la retina que tiene una excentricidad de 0,25° o menos, determinada por tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o fotografía del fondo.

La presente invención proporciona un método para mejorar el rendimiento visual de un sujeto humano, de acuerdo con la reivindicación 1.

En un primer aspecto, que no forma parte de la presente invención, se proporciona una composición que comprende MZ para su uso como complemento alimenticio, aditivo alimenticio o similar para consumo oral, que mejora el rendimiento visual de un sujeto humano.

En realizaciones preferidas, el sujeto es un sujeto sin degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Para los fines de la presente memoria descriptiva, se considera que un sujeto está sin AMD si tiene un valor de 1-3 en el sistema de clasificación de maculopatía de 11 etapas de AREDS (Estudio de enfermedad ocular relacionada con la edad) (Klein *et al.*, 1991 Ophthalmology 98, 1128-1134).

La invención proporciona un método de mejora del rendimiento visual de un sujeto humano sin degeneración macular relacionada con la edad que necesita dicha mejora, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende mesozeaxantina, luteína y zeaxantina. La

composición se administra por vía oral, como un complemento alimenticio o aditivo alimenticio. La realización del método mejora la discapacidad por deslumbramiento.

Una cantidad de eficaz de la composición para un sujeto particular puede determinarse fácilmente por ensayo y error rutinario no innovador, en vista de las directrices proporcionadas en la presente memoria descriptiva. Pueden administrarse dosis bajas inicialmente y aumentarse la dosificación hasta que se detecte una mejora en el rendimiento visual. El rendimiento visual del sujeto puede ensayarse en cualquiera de varios métodos convenientes, explicados en detalle a continuación.

Para los presente fines, se entiende que MZ se refiere al compuesto (trans 3R, 3'S meso)-zeaxantina, que tiene la estructura mostrada en la figura 1. También se incluyen dentro del término "MZ" ésteres de MZ, por ejemplo, los ésteres acetato, laurato, miristato, palmitato, linoleato, linolenato y araquidonato, y ésteres con ácidos grasos omega 3.

Se considera que un sujeto humano no está experimentando AMD si, después del examen por un retinólogo, no hay signo de ninguna de las siguientes características normalmente asociadas con AMD, incluyendo: drusas suaves, cambios hiper- y/o hipopigmentarios en la mácula (AMD prematura) o atrofia geográfica o neovascularización coroidea (AMD avanzada).

La composición comprenderá preferiblemente MZ a una concentración de al menos un 0,001% p/p hasta un 20% p/p. En una realización, una concentración preferida de MZ puede estar en el intervalo de un 3-10% p/p. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que la concentración precisa de MZ en la composición de la invención no es crítica: puede obtenerse un efecto beneficioso sobre el rendimiento visual del sujeto consumiendo dosis mayores de una composición que comprende concentraciones menores de MZ y viceversa. Una dosis diaria promedio eficaz típica de MZ a consumir por un sujeto adulto humano normal típicamente estará en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg por día, más convenientemente en el intervalo de 1 a 50 mg por día, y preferiblemente en el intervalo de 5-25 mg por día.

La composición puede estar convenientemente en forma monodosis, por ejemplo, como un comprimido, cápsula o similar. Convenientemente, aunque no necesariamente, la composición puede envasarse en un blíster de aluminio, del tipo conocido para los expertos en la materia. De forma deseable, se toma una o dos de las dosis cada día, ajustándose la cantidad de MZ en las dosis en consecuencia.

La composición comprende MZ, luteína y zeaxantina, que pueden mencionarse colectivamente como carotenoides maculares. Convenientemente, aunque no necesariamente, MZ estará presente en la composición a una concentración mayor o la misma concentración que luteína y zeaxantina. El porcentaje de MZ o luteína en la composición puede variar de un 10% a un 90% (de pigmento carotenoide macular presente en la formulación). El porcentaje de zeaxantina puede variar típicamente de un 5 a un 45% (de pigmento carotenoide macular en la formulación). Una composición particularmente favorecida tiene una relación de MZ:luteína:zeaxantina de 10:10:2 (o un 45%, 45%, 10%).

Los tres carotenoides maculares pueden combinarse o fabricarse preferiblemente tal cual en formulación individual. La composición de la invención puede estar en cualquier formulación adecuada para consumo oral por un sujeto humano, incluyendo un comprimido, cápsula, gel, líquido, polvo o similar. Los carotenoides maculares pueden granularse, por ejemplo, como microcápsulas antes de su inclusión en la formulación. La composición puede comprender convenientemente diluyentes convencionales, especialmente aceites vegetales tales como aceites de girasol, cártamo, maíz y colza, excipientes, espesantes y similares que son bien conocidos para los expertos en la materia. Dichas sustancias incluyen estearato de calcio y/o magnesio, almidón o almidón modificado.

Otros agentes de formulación convencionales pueden estar presentes en la composición, incluyendo uno cualquiera o más de la siguiente lista no exclusiva: reguladores de la acidez; agentes antiapelmazantes (por ejemplo, aluminosilicato de sodio, carbonato de calcio o magnesio, silicato de calcio, ferrocianuro de sodio o potasio), antioxidantes (por ejemplo, vitamina E, vitamina C, polifenoles), colorantes (por ejemplo, colorantes artificiales tales como FD y C Blue n.º 1, Blue n.º 2 , Green n.º 3, Red n.º 40, Red n.º 3, Yellow n.º 5 y Yellow n.º 6; y colorantes naturales tales como caramelo, achiote, cochinilla, betanina, cúrcuma, azafrán, pimentón, etc.); agentes de retención del color; emulsionantes; aromatizantes; potenciadores del aroma; conservantes; estabilizantes; edulcorantes y espesantes.

Las composiciones mencionadas anteriormente que contienen MZ, luteína y zeaxantina pueden añadirse a una preparación que contiene vitaminas esenciales y minerales; por ejemplo, un comprimido/cápsula de una vez al día que contiene todos los RDA de las vitaminas y minerales requeridas por el hombre; o productos dietéticos que están fortalecidos por vitaminas y minerales; o junto con ácidos grasos omega 3.

Los carotenoides maculares que contienen MZ pueden suministrarse a gallinas y los huevos de las mismas pueden proporcionar una excelente fuente de MZ para consumo humano.

Rendimiento visual

El rendimiento visual es un estado, situación o parámetro no una anomalía o una enfermedad. Por tanto, hay una gama de valores en sujetos normales sin presencia de ninguna enfermedad de la retina o macular subyacente. Sin embargo, como todas las demás situaciones humanas, las mejoras en VP se consideran beneficiosas y deseables.

Hay muchas diferentes medidas de "rendimiento visual" conocidas para los expertos en la materia.

Para los presentes fines, mejorar "el rendimiento visual" significa producir una mejora detectable en uno o más de los siguientes en el sujeto: sensibilidad de contraste; agudeza visual, preferiblemente mejor agudeza visual con corrección; discapacidad por deslumbramiento; molestias por deslumbramiento; difusión de la luz ocular; recuperación de fotoestrés; y sensibilidad de cono S. Preferiblemente, la mejora en el rendimiento visual creada por el consumo de la composición usada en el método de la invención comprende una mejora en uno o más de: sensibilidad de contraste, mejor actividad visual con corrección o discapacidad por deslumbramiento.

Preferiblemente, el consumo de la composición de los parámetros de rendimiento visual, más preferiblemente en dos o más y mucho más preferiblemente una mejora detectable en tres o más de los parámetros de rendimiento visual mencionados anteriormente.

Los diversos parámetros de rendimiento visual enumerados anteriormente se describen en más detalle a continuación.

(i) Función de sensibilidad de contraste

El contraste es la diferencia en las propiedades visuales que hacen que un objeto (o su representación en una imagen) sea distinguible de otros objetos y el fondo. La percepción visual del mundo real, el contraste se determina por la diferencia en el color y el brillo del objeto y otros objetos dentro el mismo campo de visión. La sensibilidad de contraste es una medida de la sensibilidad del sujeto a cambios en el contraste; es una medida de cuánto contraste se requiere para detectar de forma precisa una diana como distinta de su fondo.

Alterando el tamaño (frecuencia espacial) de una diana, y la luminosidad del fondo, es posible ensayar la función de sensibilidad de contraste, que refleja mucho mejor la visión del mundo real, donde los determinantes más importantes de visión son el contraste, el tamaño y la luminosidad. La función de sensibilidad de contraste puede evaluarse usando el ensayo de contraste de agudeza funcional (FACT), que está diseñada para ensayar la sensibilidad de contraste a ajustes de frecuencia espacial variables, como se divulga por Loughman *et al.*, 2010 Vision Res. 50, 1249-1256). La sensibilidad de contraste de letras puede medirse usando el "Diagrama de Thomson" disponible en el mercado.

(ii) Agudeza visual

La agudeza visual es una manera simple e intuitiva de evaluar el rendimiento visual. Es una medida útil de la visión porque se refiere directamente a la necesidad de gafas (es decir, si un individuo es de visión larga o corta, la introducción de lentes para gafas típicamente crea una mejora predecible en la agudeza visual). Además, tiende a verse afectada de forma adversa por enfermedad ocular y, por lo tanto, la agudeza visual anómala puede ser un signo de desarrollo de anomalía.

A pesar del uso extendido y la popularidad, no es la mejor técnica para la evaluación de la visión porque (a) tiende a no relacionarse bien con la visión en condiciones diferentes al entorno de ensayo de alto contraste, intensamente iluminado y (b) únicamente evalúa el rendimiento a alta frecuencia espacial (es decir, pequeño tamaño de letra) al final del espectro.

Normalmente se evalúa la mejor agudeza visual con corrección ("BCVA") usando un diagrama de letras de alta contraste (cercano al 100%, es decir, letras negras en un fondo blanco), después de haber corregido la visión del sujeto con lentes correctoras hasta el mejor nivel posible. La tares del sujeto es leer el tamaño de letra más pequeño posible que pueda reconocer. El rendimiento visual se cuantifica usando una anotación convencional (por ejemplo, anotación de Snellen; donde se acepta visión 20/20 o 6/6 como visión humana normal). Las mejoras en BCVA implican un beneficio en la agudeza visión en general.

(iii) Discapacidad por deslumbramiento

La discapacidad por deslumbramiento es una expresión usada para describir la degradación del rendimiento visual normalmente causada por la pérdida de contraste de imágenes en la retina. La discapacidad por deslumbramiento está a menudo causada, por ejemplo, por reflejos de luz superficial o fuentes de luz brillante tales como faros de coche y normalmente es una consecuencia de dispersión aumentada de luz directa dentro del ojo. Los nuevos faros de coche de descarga de alta intensidad ("HID") de bixenón contienen más luz "azul" y a menudo se consideran una causa de deslumbramiento adicional en comparación con las fuentes de faros más antiguos.

Esto es de particular importancia para las investigaciones sobre el pigmento macular por causa de las propiedades de filtración óptica del pigmento macular. El pigmento macular actúa como un filtro de luz de longitud de onda corta (azul). Su ubicación prerreceptorial y central facilita la optimización del rendimiento visual con respecto al deslumbramiento porque la dispersión de luz directa intraocular tiene dominancia de luz de longitud de onda corta (azul).

La discapacidad por deslumbramiento puede evaluarse usando el ensayo de contraste de agudeza funcional (FACT), como se divulga por Loughman *et al.*, 2010 Vision Res. 50, 1249 -1256.

(iv) Molestias por deslumbramiento

Las molestias por deslumbramiento provocan un deseo instintivo de mirar lejos de una fuente de luz brillante o dificultad observando una tarea. Se refiere a la sensación que se experimenta cuando la iluminación global es demasiado brillante, por ejemplo, en un campo de nieve bajo sol brillante.

El pigmento macular tiene la capacidad de disminuir los efectos de las molestias por deslumbramiento porque (a) filtra el componente azul que contiene la mayoría de la energía; menos luz y menos energía, por lo tanto, alcanzan los fotorreceptores para afectar al rendimiento y (b) el pigmento macular también tiene propiedades dicroicas lo que significa que tiene la capacidad de filtrar la luz polarizada en el plano. La luz polarizada en el plano es luz reflejada desde una superficie (por ejemplo, suelo cubierto de nieve, agua, etc.) en el ojo. Es unidireccional de modo que la energía se concentra y, por lo tanto, tiene un efecto aumentado sobre la visión. Esto es por lo que los esquiadores, pescadores y similares usan gafas de sol polarizadas para reducir dicho molestias por deslumbramiento.

Las molestias por deslumbramiento se evalúan usando una escala de clasificación de las molestias como se divulga por Wenzel *et al.*, 2006 Vision Res. 46, 4615-4622.

(v) Difusión de la luz ocular

La difusión de la luz ocular es un parámetro que es relativamente nuevo en la práctica clínica después de estudiarse durante muchos años en entornos experimentales. Se refiere a la parte de la luz incidente que se dispersa por el medio ocular y no participa en la formación de la imagen normal en la retina. En su lugar, esta luz crea una neblina más o menos homogénea sobre la imagen de la retina. Se sabe que varias patologías aumentan la difusión de la luz de la retina considerablemente, lo que puede dar lugar a síntomas tales como pérdida de sensibilidad de contraste, discapacidad por deslumbramiento y halos. Esto reducirá la calidad de la visión de un paciente en su vida diaria, por ejemplo, mientras conduce por la noche y el reconocimiento de una persona frente a una fuente de luz, pero tendrá un efecto únicamente muy limitado sobre la agudeza visual medida durante un examen oftálmico.

Como el pigmento macular absorbe el componente dispersado de longitud de onda corta dominante, tiene la capacidad de reducir significativamente la cantidad de difusión de la luz ocular y, por lo tanto, enriquece adicionalmente el rendimiento visual particularmente en circunstancias de deslumbramiento.

La difusión de la luz ocular se evalúa usando el Oculus C-Quant como se divulga por van Bree *et al.*, 2011 Ophthalmology 118, 945-953.

(vi) Recuperación de fotoestrés

El ensayo de recuperación de fotoestrés es un método de evaluar el rendimiento visual cronometrando la recuperación de la función visual después de la adaptación a una fuente de luz intensa. El ensayo implica exponer la mácula a una fuente de luz suficientemente brillante para blanquear una parte significativa de los pigmentos visuales. La vuelta a la función normal de la retina y la sensibilidad depende de la regeneración de los pigmentos visuales, el ensayo proporciona esencialmente una evaluación indirecta de la función macular.

La recuperación de fotoestrés se evalúa usando un ensayo de fotoestrés automatizado macular usando el Perímetro de Humphrey como se divulga por Loughman *et al.*, 2010 Vision Res. 50, 1249 - 1256.

(vii) Sensibilidad de cono S

Los conos S son los conos de sensibilidad "azul", es decir, su sensibilidad máxima es a longitudes de onda corta. Normalmente, se esperaría que una persona con altos niveles de pigmento macular demostraran una baja sensibilidad de cono S, ya que el pigmento macular está minimizando la cantidad de luz azul que impacta en los fotorreceptores. Combinando un ensayo de sensibilidad de cono S con un ensayo de fotoestrés se puede proporcionar información sobre los efectos directos del pigmento macular sobre la sensibilidad real de esos conos más afectados por deslumbramiento.

La sensibilidad de cono S se evalúa usando el programa de perimetría automatizada de longitud de onda corta

(SWAP) en el Perímetro Humphrey como se describe por (Davison *et al.*, Optom. Vis. Sci. 2011 vol. 88).

(viii) Evaluación de VP por un cuestionario

Otro método de ensayar la mejora en el rendimiento visual es el uso de un cuestionario para valorar la propia evaluación del sujeto de su rendimiento visual. En realizaciones preferidas de la invención, por lo tanto, se determina una mejora detectable en el rendimiento visual por un valor aumentado en un cuestionario de evaluación subjetiva después de un periodo adecuado de semanas o meses de consumo de la composición, en comparación con un cuestionario de evaluación de control completado antes de comenzar el consumo de la composición.

Se divulga un cuestionario adecuado por Charalampidou *et al.*, Arch. Ophthalmol. 2011 (9 de mayo, publicación electrónica previa a impresión), en que se describe un cuestionario de 30 partes, no validado, de "Función Visual en Sujetos Normales" (VFNq30), que se diseñó para evaluar la mejora subjetiva del rendimiento visual. El diseño se basó en parte en un cuestionario de actividades visuales previamente validado (Sloane *et al.*, "The Visual Activities Questionnaire: Developing an instrument for assessing problems in everyday visual tasks. Technical Digest, Non-invasive Assessment of the Visual System, Topical Meeting of the Optical Society of America 1992), pero adaptado para adecuarse a una muestra de población normal, joven y sana. Este cuestionario permite que el sujeto cuantifique su rendimiento visual usando tres métricas diferentes: análisis situacional (SA) que requiere que el sujeto clasifique su rendimiento visual en situaciones de la vida diaria especificadas; análisis comparativo (CA) que requiere que el sujeto compare su rendimiento visual percibido con el de sus compañeros/familia/amigos; el valor de satisfacción del sujeto (SSS) que requiere que el sujeto proporcione una estimación global de su calidad de visión percibida. Cada una de las tres métricas anteriores se calcula para dar un valor de rendimiento para cinco aspectos funcionales diferentes de su visión: agudeza/visión espacial: discapacidad por deslumbramiento; adaptación a la luz/oscuridad; tareas visuales diarias; y discriminación del color.

Tiempo hasta conseguir una mejora de VP

Obviamente, no se espera ninguna mejora medible, discernible o detectable en el rendimiento visual de un sujeto inmediatamente después de consumir la composición usada en el método de la invención. El periodo de aporte suplementario dietética requerido para producir una mejora medible en el rendimiento visual dependerá de varios factores, incluyendo el tamaño de dosis diaria promedio de los carotenoides maculares en el sujeto antes de comenzar el aporte suplementario alimenticio, la salud general del sujeto etc. Normalmente, se esperaría que se requiriera aporte suplementario alimenticio con la composición usada en el método de la invención durante al menos 8 semanas, y más preferiblemente al menos 3 o 6 meses antes de medir uno o más parámetros de rendimiento visual para ensayar alguna mejora en el mismo.

Puede que el sujeto necesite consumir la composición activa usada en el método de la invención al menos vez a la semana, más normalmente al menos 3 veces a la semana y preferiblemente diariamente.

Realizaciones preferidas

En una realización de la invención, la composición se consume por sujetos que tienen deficiencia en la cantidad de pigmento macular en la parte central de su mácula. A modo de explicación, los autores de la invención han descubierto que existe una proporción de la población en general que no pueden experimentar AMD (como se define en este documento), pero que poseen niveles inferiores estadísticamente significativos de pigmento macular en el centro de la mácula determinados por fotometría de parpadeo heterocromática personalizada (cHFP) usando el Macular Densitometer™. Se describe que estos sujetos tienen una distribución de pigmento macular atípica, mencionada como "depresión central". Usando esta técnica, se mide el MP psicofísicamente por HFP. HFP se basa en el hecho de que el MP absorbe la luz azul. Se pide al sujeto que observe una diana, dentro de un campo de ensayo, que se alterna en contrafase de onda cuadrada entre luz azul (460 nm) y verde (550 nm), es decir, parpadeo. Debe ajustarse la luminosidad de la luz azul para conseguir parpadeo nulo, en otras palabras, hasta la diana quede fija. La relación de la cantidad de luz azul necesaria para conseguir parpadeo nulo en la fóvea se compara con la necesaria en la parafóvea (donde se supone que el MP es cero), cuyo logaritmo se conoce como densidad óptica. Usando el densitómetro, puede medirse el MP en cinco puntos a través de la mácula; 0,25°, 0,5°, 1°, 1,75° y 7°. El principio de HFP sigue siendo el mismo para cada diana. Para aquellas excentricidades de la retina fuera de la fóvea, es decir 0,5°, 1°, 1,75° y 7°, el punto de fijación se sitúa a la distancia angular deseada desde un disco parpadeante. Se toman tres mediciones en cada lugar y se calcula un promedio. Para minimizar el error en los ajustes de HFP, se tiene cuidado de optimizar la tasa de parpadeo para cada sujeto, conocida de otro modo como frecuencia de parpadeo crítica (CFF). La CFF es la frecuencia a la que el sujeto ya no puede percibir parpadeo en una diana 0,5° a 550 nm. La CFF se determinó con un método de límites por el que se disminuye (o aumenta) progresivamente la frecuencia de parpadeo, hasta que el sujeto informa de un cambio de fusión a parpadeo (o parpadeo a fusión). Los sujetos con una distribución de pigmento macular atípica ("depresión central") tienen una MPOD a excentricidad de 0,5° que es mayor de o igual a la MPOD a excentricidad de 0,25°.

En otra realización la composición se consume por sujetos que tienen niveles estadísticamente normales de pigmento normal.

En un tercer aspecto, que no forma parte de la presente invención, la divulgación proporciona un método de fabricación de una composición para consumo humano, la composición se debe consumir por un sujeto humano con el fin de mejorar el rendimiento visual, comprendiendo el método la etapa de mezclar una cantidad eficaz de MZ con un diluyente, excipiente o vehículo dietético aceptable. El método puede comprender además la adición de luteína y/o zeaxantina al diluyente, excipiente o vehículo (o viceversa). La realización del método provocará de forma deseable la fabricación de una composición que tiene las características preferidas expuestas anteriormente. El método puede comprender además la etapa de envasar la composición en un envase junto con instrucciones para el consumo de la composición para lograr una mejora en el rendimiento visual. Convenientemente, la composición puede envasarse en forma monodosis, por ejemplo, como una pluralidad de comprimidos, cápsulas o píldoras que pueden envasarse sueltas (por ejemplo, en un tubo) o pueden envasarse individualmente (por ejemplo, en un envase blíster).

Otra divulgación que no forma parte de la presente invención es un método de mejora del rendimiento visual de un sujeto humano, comprendiendo el método las etapas de:

a) suministrar un alimento a aves ponedoras, tales como gallinas o patos, cuyo alimento comprende MZ, para causar que las aves pongan huevos que comprenden MZ;
b) recoger dichos huevos y suministrar los huevos, o al menos parte de la yema de los mismos en forma comestible al sujeto.

Pueden proporcionarse huevos completos sin procesar para que los cocine el sujeto. Como alternativa, los huevos pueden procesarse y al menos parte de las yemas de los mismos proporcionarse al sujeto, concentrándose el contenido de MZ de los huevos en la yema. El procesamiento puede implicar, por ejemplo, pelado, cocinado y secado de los huevos.

Típicamente la composición usada en el método de la invención se consumirá al menos una vez a la semana, preferiblemente al menos dos veces a la semana, más preferiblemente al menos tres veces a la semana y mucho más preferiblemente al menos diariamente. En algunas realizaciones, la composición puede consumirse más de una vez al día (por ejemplo, una vez por la mañana y una vez por la noche). Los expertos en la materia apreciarán que la frecuencia de consumo puede ajustarse para tener en cuenta la concentración de carotenoides del pigmento macular, especialmente la mesozeaxantina, presente en la formulación. El método de la invención puede ajustarse en consecuencia.

Realizar el método de la invención, durante un periodo suficiente de tiempo (típicamente al menos 8 semanas, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente más de al menos 6 meses y mucho más preferiblemente durante 12 meses o más) típicamente provocará un aumento en el nivel de pigmento macular en un sujeto.

La cantidad de aumento en el nivel de carotenoides del pigmento macular en el sujeto que se consigue por consumo de la composición puede depender, por ejemplo, del nivel de carotenoides del pigmento mácula presentes en los ojos del sujeto antes de comenzar el consumo de la composición. Como se describe anteriormente, los autores de la invención han descubierto que hay proporción de la población (aproximadamente un 10% o así) en Irlanda que tienen niveles anómalamente bajos de pigmento macular y una distribución anómala de pigmentos carotenoides dentro de la mácula y se prevé que existan sujetos similares en otras poblaciones. Puede esperarse que dichas personas muestren un aumento sustancial en el nivel de pigmento macular después de consumo a largo plazo (es decir, 6 meses o más) de la composición usada en el método de la invención.

Sin embargo, de forma significativa y sorprendente, los autores de la invención también han descubierto que al menos algunos parámetros de rendimiento visual (por ejemplo, sensibilidad de contraste de letras; discapacidad por deslumbramiento) pueden mejorarse por consumo de la composición usada en el método de la invención sin un aumento correspondiente necesariamente en el nivel de pigmento macular.

En particular, el método de la invención puede producir una mejora detectable en el rendimiento visual de un sujeto en condiciones diferentes de luz baja. Por ejemplo, el método de la invención puede producir una mejora en el rendimiento visual de un sujeto en condiciones de iluminación mayor de 1 Cdm^{-2}; más especialmente en condiciones fotópicas (por ejemplo, niveles de iluminación mayores de o iguales a 3 Cdm^{-2}).

Más especialmente, el método de la invención produce una mejora en la discapacidad por deslumbramiento (GD). Los métodos adecuados de medición de estos parámetros de rendimiento visual son conocidos para los expertos en la materia y se describen en detalle en este documento. Normalmente, el método de la invención producirá una mejora de al menos un 5%, preferiblemente a menos un 8%, más preferiblemente al menos un 10%, respecto al mismo parámetro medido antes del consumo de la composición/realización del método de la invención.

La invención se describirá ahora además mediante realización ilustrativa y con referencia a los dibujos adjuntos, en que:

la figura 1 es una representación esquemática de las fórmulas estructurales para luteína, zeaxantina y MZ;

la figura 2 es un gráfico de la agudeza visual con corrección frente a la DO del pigmento macular central (unidades arbitrarias) en un grupo de sujetos normales y con AMD mezclados;

la figura 3 es un gráfico de la DO del pigmento macular (a excentricidad de 0,25°) frente al tiempo para sujetos que consumen diversas composiciones de carotenoides maculares;

la figura 4 es un gráfico que muestra la medición de la DO del pigmento macular, a grados variables de excentricidad, para sujetos particulares que se ha descubierto que tienen perfiles atípicos de MPOD, con una "depresión central" (es decir, niveles inferiores de pigmento macular en el centro de la mácula);

las figuras 5 y 6 son gráficos de MPOD (a excentricidad de 0,25° y 0,50°, respectivamente) frente al tiempo, para sujetos que reciben una de tres formulaciones diferentes de carotenoide maculares;

las figuras 7-9 son gráficos de MPOD de media frente a la excentricidad de la retina para los grupos 1-3, respectivamente (véase el ejemplo 2), antes y después de un periodo de 8 semanas de aporte suplementario alimenticio con una de tres formulaciones diferentes de carotenoides maculares; y

la figura 10 es un gráfico de MPOD frente a la excentricidad de la retina (media de ocho sujetos; véase el ejemplo 5) antes (símbolos circulares) o después (símbolos cuadrados) de 3 meses de aporte suplementario con una dosis diaria de 10 mg de L, 10 mg de MZ y 10 mg de Z.

Ejemplo 1:

Comparación de las respuestas maculares después de aporte suplementario con tres formulaciones diferentes de carotenoides maculares

Sujetos y reclutamiento

Este estudio se realizó en el Instituto of Vision Research, Whitfield Clinic, Waterford, República de Irlanda. Se presentaron setenta y un sujetos voluntarios para participar en este estudio, que se aprobó por el comité de ética de investigación local. Los sujetos tenían edades entre 32 y 84 años y tenían buena salud general. Los voluntarios se dividieron en dos grupos: un grupo con AMD y un grupo normal. Se confirmó que 34 sujetos tenían AMD en fase prematura en al menos un ojo (grupo AMD; clasificado e identificado por la presencia de drusas y/o cambios pigmentarios en la mácula) y 37 sujetos no tenían patología ocular (grupo normal). De forma importante, para el grupo AMD, se hicieron esfuerzos significativos por identificar pacientes con AMD prematura que no estuvieran tomando actualmente complementos carotenoides.

Diseño del estudio y formulación

L = luteína MZ = mesozeaxantina Z = zeaxantina

Este estudio era un ensayo clínico controlado aleatorizado con anonimato sencillo de aporte suplementario oral con tres formulaciones diferentes de carotenoides maculares, de la siguiente manera:

grupo 1: grupo de alto contenido de L
(n = 24 [grupo normal = 12 y grupo AMD = 12];
L = 20 mg/día , Z = 2 mg/día);

grupo 2: grupo de carotenoides mezclados
(n = 24 [grupo normal = 13 y grupo AMD = 11];
MZ = 10 mg/día , L = 10 mg/día, Z = 2 mg/día);

grupo 3: grupo de alto contenido de MZ
(n = 23 [grupo normal = 12 y grupo AMD = 11];
MZ = 18 mg/día , L = 2 mg/día de L).

Se instruyó a todos los sujetos para que tomaran una cápsula (de base oleosa) por día con una comida durante 8 semanas. Se evaluó el cumplimiento por el recuento de los comprimidos en cada visita del estudio.

Medición de la densidad óptica del pigmento macular (MPOD)

Se midió el perfil espacial de MP usando fotometría de parpadeo heterocromática personalizada (cHFP) usando el Macular Densitometer™, un instrumento de cHFP que está ligeramente modificado de un dispositivo descrito por Wooten y Hammond (2005 Optometry & Vision Science 82, 378-386) y por Kirby *et al.*, (2010 Invest. Ophthalmol.

Vis. Sci. 51, 6722-6728).

Los sujetos se evaluaron al inicio, dos semanas, cuatro semanas, seis semanas y ocho semanas (V1, V2, V3, V4 y V5, respectivamente). La MPOD se midió a las siguientes excentricidades: a 0,25°, 0,5°, 1°, 1,75°, 3° pero únicamente los resultados a 0,25°, la parte central de la retina correspondiente a la mácula, se presentan en esta ocasión.

Análisis estadístico

Se usaron los paquetes de programa informático estadístico PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) y R para el análisis y se usó Sigma Plot 8.0 (Systat Software Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para las presentaciones gráficas. Todas las variables cuantitativas investigadas mostraron una distribución normal típica. Se usó el nivel de un 5% de significación.

Resultados

MPOD y agudeza visual

Hubo una relación positiva y estadísticamente significativa entre la MPOD central (a 0,25°) y la agudeza visual con corrección al inicio ($r = 0,303$, $p = 0,008$), como se muestra en la figura 2 que es un gráfico de la agudeza visual con corrección frente a MPOD (unidades arbitrarias), que muestra los datos puntuales para sujetos individuales en los dos grupos antes del aporte suplementario con una de las tres formulaciones de carotenoides. Este hallazgo sugiere que el MP central está significativa y positivamente relacionado con el rendimiento visual.

Aumento en MPOD en el tiempo

A la excentricidad de 0,25° la MPOD inicial fue diferente para cada grupo de la siguiente manera; grupo 1: 0,42±0,20 grupo 2: 0,44±0,18 grupo 3: 0,49±0,21, con una media de todos los grupos de 0,45±0,20. Para simplificar la comparación, todos los grupos se elaboran para empezar en el valor medio. El estudio demostró un aumento en MPOD en el tiempo, como se ilustra en la figura 3, que es un gráfico de MPOD a 0,25° de excentricidad (unidades arbitrarias) frente al tiempo (puntos temporales 1 a 5, correspondientes a 0, 2, 4, 6 y 8 semanas, respectivamente). Como se observa en la figura 3, el mayor aumento en la MPOD central se consiguió con el grupo 2 de formulación (MZ = 10 mg/día, L = 10 mg/día, Z = 2 mg/día) que fue diferente de forma estadísticamente significativa de los grupos 1 y 3. No hubo diferencia estadística entre el grupo 1 y 3.

Conclusiones

Sorprendentemente, el mayor efecto sobre el pigmento macular se observó con el grupo de carotenoides mezclados (grupo 2) que contiene MZ a 10 mg, L a 10 mg, Z a 2 mg, mientras que los resultados con los otros dos grupos fueron muy similares. Parece haber sinergia entre MZ y L. Que el grupo de alto contenido de MZ (grupo 3) fuera capaz de aumentar el MP demuestra que MZ puede elevar la MPOD sustancialmente sin ninguna contribución de los otros carotenoides, pero fue menos eficaz que MZ en combinación L.

Suplementación de carotenoides maculares en sujetos con "depresión central" en sus perfiles espaciales de pigmento macular

La retina central conocida como la mácula, es responsable del color y la visión de detalles finos (Hirsh y Curcio 1989; Vision Res. 29, 1095-1101). Un pigmento, compuesto de dos carotenoides de la dieta, luteína (L) y zeaxantina (Z), y un carotenoide que no pertenece normalmente a la dieta *MZ* (MZ), (Johnson *et al.*, 2005 Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 46, 692-702) se acumula en la mácula, donde se conoce como pigmento macular (MP). El MP es un filtro de luz azul (Snodderly *et al.*, 1984 Invest. Opthalmol. Vis. Sci. 25, 660-673) y un potente antioxidante (Khachik *et al.* 1997 Invest. Ophthalm. & Vis. Sci. 38, 1802-1811) y, por lo tanto, se cree que protege contra la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que ahora es la causa más habitual de registro de ceguera en el mundo occidental (Klaver *et al.*, 1998 Arch. Ophthalmol. 116, 653-658).

MZ y Z son los carotenoides predominantes en la región foveal, mientras que L predomina en la región parafoveal (Snodderley *et al.*, 1991 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 32, 268-279). La concentración de MZ tiene su máximo de forma central, con una relación de MZ:Z de 0,82 en la retina central (en 3 mm de la fóvea) y 0,25 en la retina periférica (11-21 mm desde la fóvea) (Bone *et al.*, 1997 Experimental Eye Research 64, 211-218). La MZ de la retina se produce principalmente por isomerización de L de la retina, por tanto, representa niveles relativos inferiores de L y niveles relativos mayores de MZ, en la mácula central, y viceversa en la mácula periférica, y también explicaría la causa de que MZ represente aproximadamente un tercio del MP total.

La concentración de MP varía enormemente entre individuos (Hammond *et al.*, 1997 Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science & Vision, 14, 1187-1196). Los perfiles espaciales de MP atípicos (es decir "depresiones centrales") están presentes en algunos perfiles de MP individuales. De forma más importante se

confirmó que estas "depresiones centrales" eran características reales y reproducibles del perfil espacial de MP, cuando se mide usando fotometría de parpadeo heterocromática personaliza (cHFP, una técnica validada para medir el MP). La importancia de dichas variaciones, si las hay, en el perfil espacial de MP (por ejemplo, la presencia de una "depresión central") aún no es conocida, pero puede estar relacionada con la supuesta función protectora de este pigmento. Por ejemplo, la MPOD reducida en el centro de la mácula (es decir, la presencia de una "depresión central") puede asociarse con riesgo aumentado de desarrollar AMD.

Se ha demostrado que un 12% (58 sujetos de una base de datos de muestras de 484 sujetos) de la población irlandesa normal tenía una "depresión central" reproducible en su perfil espacial de MPOD y que dicha depresión en el perfil espacial de MP es más común en sujetos ancianos y en fumadores de cigarrillos (dos de los factores de riesgo establecidos para AMD).

Ejemplo 2 Suplementación de formulaciones que contienen carotenoides maculares a sujetos con una "depresión central" en su perfil de MP

El estudio descrito en este ejemplo se realizó con sujetos voluntarios de la base de datos mencionada anteriormente (n = 58) en el "estudio de depresión central", que se identificaron y confirmaron con "depresiones centrales" en su perfil espacial de MP (es decir, la MPOD a 0,5 grados de excentricidad era ≥MPOD a 0,25 grados de excentricidad, véase la figura 4) y se les invitó a participar en un ensayo de aporte suplementario de 8 semanas con una de tres formulaciones diferentes de carotenoides maculares (véase a continuación).

Métodos

Sujetos y diseño del estudio

Se invitó a cincuenta y ocho sujetos con "depresiones centrales" en su perfil espacial de MP (identificado a partir de una base de datos principal de MP; n = 484) a tomar parte en el estudio. De los 40 sujetos que estaban de acuerdo en volver para el ensayo, se confirmó que 31 aún tenían una "depresión central" (es decir, la MPOD a 0,5 grados de excentricidad era ≥MPOD a 0,25 grados de excentricidad) y, por lo tanto, se incluyeron en el ensayo de aporte suplementario de 8 semanas.

Todos los sujetos firmaron un documento de consentimiento informado y las medidas experimentales eran conforme a la Declaración de Helsinki. El estudio se revisó y se aprobó por el Comité Ético de Investigación, Waterford Institute of Technology, Waterford, Irlanda. Los criterios de inclusión para la participación en este estudio fueron los siguientes: la MPOD a 0,5 grados de excentricidad ≥MPOD a 0,25 grados de excentricidad (es decir, evidencias de una "depresión central" en el perfil espacial de MP); sin presencia de patología ocular; agudeza visual 20/60 o mejor en el ojo del estudio; sin tomar actualmente complementos alimenticios con L y/o Z y/o MZ.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos de la siguiente manera;
grupo 1: grupo de alto contenido de L (n = 11), L = 20 mg/día , Z = 2 mg/día);
grupo 2: grupo de carotenoides mezclados (n = 10), MZ = 10 mg/día , L = 10 mg/día, Z = 2 mg/día);
grupo 3: grupo de alto contenido de MZ (n = 10), 18 mg/día de MZ, 2 mg/día de L).

Se instruyó a todos los sujetos para que tomaran una cápsula por día con una comida durante 8 semanas. Se midió la MPOD, incluyendo su perfil espacial, es decir, a 0,25°, 0,5°, 1°, 1,75°, 3° al inicio, cuatro semanas y 8 semanas.

Medición de la densidad óptica del pigmento macular

El perfil espacial de MP se medió usando cHFP usando el Macular Densitometer™, como se describe en el ejemplo 1. Para medir el perfil espacial de MP, se hicieron mediciones en los siguientes grados de excentricidad de la retina: 0,25°, 0,5°, 1°, 1,75°, 3° y 7° (el punto de referencia) obtenidos usando los siguientes diámetros diana dimensionados; 30 minutos 1°, 2°, 3,5°, 1° y 2°.

Análisis estadístico

Se usó el paquete de programa informático estadístico PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para el análisis y se usó Sigma Plot 8.0 (Systat Software Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para las representaciones gráficas. Todas las variables cuantitativas investigadas mostraron una distribución normal típica. Se presentan las medias ± DT en el texto y las tablas. Se realizaron comparaciones estadísticas de los tres diferentes grupos de intervención, al inicio, usando ensayos t de muestras independientes y análisis de ji al cuadrado, según lo apropiado. Se usó el nivel de un 5% de significación en todo el análisis.

Resultados

Cambio en MPOD sobre el periodo de aporte suplementario de 8 semanas

Se realizó ANOVA de medidas repetidas de MPOD, para todas las excentricidades de la retina medidas (es decir, a 0,25°, 0,5°, 1,0°, 1,75° y 3°) en el tiempo (es decir, sobre el periodo del estudio [inicio, 4 semanas y 8 semanas]), usando una estrategia de modelo lineal general, con un factor entre sujetos: tratamiento (grupo 1, grupo 2, grupo 3) y edad como covariable. Las figuras 5 y 6 muestran el cambio en MPOD durante el transcurso del ensayo para las mediciones a 0,25° y 0,5° de excentricidad, respectivamente. La tabla 1 presenta los resultados ANOVA de medidas repetidas para cada grupo por separado y para cada grado de excentricidad de la retina. Como se observa en esta tabla, el aumento en MPOD a 0,25° y 0,5° fue estadísticamente significativo en el grupo 2 (es decir, el grupo de carotenoides mezclados). Asimismo, se observó un aumento significativo en MPOD a 0,25° en el grupo 3 (es decir, grupo de alto contenido de MZ). Cabe observar que únicamente el aumento en MPOD a 0,25° en el grupo 2 permanece significativo después de corrección de Bonferroni para múltiples ensayos.

El cambio en el perfil espacial de MPOD para cada uno de los grupos 1-3 se ilustra en las figuras 7-9, respectivamente.

Conclusiones

Únicamente las dos formulaciones que contienen MZ pudieron corregir la "depresión central" y aumentar el MP. Sorprendentemente, y contrario a lo que se esperaba, la formulación que contiene L, pero sin MZ, no tuvo efecto sobre la MPOD a ninguna excentricidad.

La formulación que contiene carotenoides mezclados (grupo 2) obtuvo un efecto superior ya que aumentaba el MP significativamente a ambas excentricidades de 0,25 y 0,5. Esto es coherente con el resultado de los sujetos que recibieron un complemento con los tres carotenoides sin una depresión central al inicio (véase el ejemplo 1), es decir, se observó la máxima respuesta usando un complemento que contenía cada uno de MZ, L y Z.

Tabla 1. Valores promedio de MPOD en cada grado de excentricidad para todos los sujetos de acuerdo con el grupo y por visita

Grupo	MPOD	Inicio	4 semanas	8 semanas	Interacción del tiempo (valor-p)
Grupo 1	**0,25**	0,45 ± 0,20	0,48 ± 0,22	0,49 ± 0,21	0,112
Grupo 1	**0,5**	0,45 ± 0,23	0,46 ± 0,18	0,46 ± 0,23	0,509
Grupo 1	**1**	0,20 ± 0,18	0,27 ± 0,15	0,25 ± 0,13	0,234
Grupo 1	**1,75**	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,09	0,986
Grupo 1	**3**	0,15 ± 0,11	0,16 ± 0,09	0,11 ± 0,08	0,265
Grupo 2	**0,25**	0,41 ± 0,27	0,50 ± 0,27	0,59 ± 0,30	**0,000**
Grupo 2	**0,5**	0,44 ± 0,26	0,46 ± 0,28	0,52 ± 0,28	**0,016**
Grupo 2	**1**	0,26 ± 0,23	0,29 ± 0,15	0,34 ± 0,10	0,417
Grupo 2	**1,75**	0,18 ± 0,10	0,19 ± 0,06	0,22 ± 0,06	0,218
Grupo 2	**3**	0,16 ± 0,12	0,14 ± 0,06	0,19 ± 0,11	0,448
Grupo 3	**0,25**	0,48 ± 0,16	0,55 ± 0,19	0,57 ± 0,18	**0,005**
Grupo 3	**0,5**	0,48 ± 0,15	0,48 ± 0,17	0,50 ± 0,15	0,786
Grupo 3	**1**	0,32 ± 0,12	0,31 ± 0,13	0,34 ± 0,12	0,596
Grupo 3	**1,75**	0,11 ± 0,09	0,12 ± 0,07	0,13 ± 0,08	0,743
Grupo 3	**3**	0,12 ± 0,08	0,15 ± 0,07	0,15 ± 0,07	0,522

Los valores representan la media ± desviación típica; n = 31; MPOD = densidad óptica del pigmento macular; 0,25° = MPOD de medida a 0,25° de excentricidad de la retina; 0,5° = MPOD de medida a 0,5° de excentricidad de la retina; 1,0° = MPOD de medida a 1,0° de excentricidad de la retina; 1,75° = MPOD de medida a 1,75° de excentricidad de la retina; 3°= MPOD de medida a 3,0° de excentricidad de la retina; grupo 1: grupo de alto contenido de L; grupo 2: grupo de carotenoides combinados; grupo 3: grupo de alto contenido de MZ; los valores *p* representan ANOVA de medidas repetidas para las 3 visitas del estudio (efectos dentro del sujeto), con corrección de Greenhouse-Gesser para la ausencia de esfericidad según lo apropiado.

Ejemplo 3 Comparación del rendimiento visual en sujetos con AMD en fase prematura después de aporte suplementario con tres formulaciones diferentes de carotenoides maculares.

(No de acuerdo con la invención) Sujetos y reclutamiento

Este estudio se realizó con 72 sujetos, muchos con AMD prematura. Para los detalles véase el ejemplo 1.

Diseño del estudio y formulación

Los sujetos se dividieron en 3 grupos (de 20-27 sujetos) y se les administró los siguientes aportes suplementarios:

grupo 1: L = 20; Z = 2 mg/día
grupo 2: L = 10; MZ = 10; Z = 2 mg/día
grupo 3: MZ = 17-18; L = 2-3; Z=2 mg/día

Estas formulaciones, disueltas en 0,3 ml de aceite vegetal, se administraron en cápsulas blandas de gel.

Se midió el rendimiento visual usando las técnicas descritas previamente en el inicio y en 3 y 6 meses después del aporte suplementario. Los análisis estadísticos se realizaron usando un ensayo de la t para datos emparejados. Los valores significativos se consideraron como P< 0,05. Los resultados se dan únicamente cuando al menos un grupo era estadísticamente significativo.

Resultados:

Como no hay mejoras estadísticamente significativas detectadas en VP después de 3 meses de tratamiento, en esta ocasión se presenta únicamente los resultados para 6 o 12 meses (a continuación):

1. Comparación inicial entre grupos:

Tabla 2 Comparación inicial

Variable	Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	Grupo 3: 18 mg MZ; 2 mg L	p
N	23	27	22	
Edad	67 ± 8	64 ± 9	72 ± 10	0,014
MPOD 0,25°	0,412 ± 0,19	0,482 ± 0,21	0,475 ± 0,20	0,411
BCVA	92 ± 21	97 ± 10	94 ± 8	0,362

Los grupos eran estadísticamente comparables al inicio con respecto a MP y la visión (evaluada por la mejor agudeza con corrección, "BCVA"). Hubo una diferencia significativa entre los grupos al inicio para la edad entre el grupo 3 y los otros dos grupos. El grupo 1 y el grupo 2 eran estadísticamente similares con respecto a la edad.

2. Mejor agudeza visual con corrección (BCVA)

Hubo una correlación inicial (antes del aporte suplementario) de una relación positiva y estadísticamente significativa entre la MPOD central (0,25) y la BCVA, de forma importante esta está en la población de AMD (r -=0,368, p = 0,002). No hubo cambios estadísticamente significativos en BCVA en ningún grupo después de 3 y 6 meses.

Se uso un diagrama de ensayo LofMAR generado por ordenador (Test Chart 2000 Pro; Thomson Software Solutions) para determinar la BCVA a una distancia de visión de 4 m, usando un conjunto de letras Sloan ETDRS. La BCVA se determinó como el promedio de tres mediciones, con cambios en letra y línea facilitados por la característica de seudoaleatorización del programa informático. Se registró la mejor agudeza visual con corrección usando una clasificación de agudeza visual de valoración por letras, con 20/20 (6/6) de agudeza visual asignada a un valor de 100. La mejor agudeza visual con corrección se valoró respecto a este valor, con cada letra identificada correctamente asignada a un valor nominal de uno, de modo que, por ejemplo, una BCVA de 20/20 + 1 (6/6+1) equivale a un valor de 101 y 20/20-1 (6/6-1) a 99.

3. Respuesta de MPOD

La siguiente tabla 3 presenta los datos de MP para cada grupo y para cada excentricidad medida, al inicio, seis y doce meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares.

Se observó un aumento estadísticamente significativo en MPOD a los 12 meses únicamente en los grupos 2 y 3, que recibieron el complemento que contiene MZ.

Tabla 3

Grupo	MPOD Inicial	MPOD 6 meses	MPOD 12 meses	p
	0,25	**0,25**		
1:	0,42 ± 0,19	0,51 ± 0,20	0,57 ± 0,30	0,148
2:	0,48 ± 0,22	0,58 ± 0,21	0,63 ± 0,19	0,001
3:	0,52 ± 0,20	0,58 ± 0,22	0,57 ± 0,20	0,022
	0,5	**0,5**		**p**
1:	0,32 ± 0,19	0,42 ± 0,18	0,46 ± 0,27	0,126
2:	0,39 ± 0,19	0,50 ± 0,18	0,52 ± 0,19	0,001
3:	0,41 ± 0,19	0,46 ± 0,19	0,45 ± 0,20	0,034
	1,0	**1,0**		**p**
1:	0,22 ± 0,11	0,31 ± 0,15	0,32 ± 0,17	0,213
2:	0,25 ± 0,12	0,36 ± 0,17	0,37 ± 0,18	0,001

Grupo	MPOD Inicial	MPOD 6 meses	MPOD 12 meses	p
3:	0,26 ± 0,15	0,32 ± 0,14	0,33 ± 0,16	0,025
	1,75	**1,75**		**p**
1:	0,13 ± 0,10	0,18 ± 0,11	0,20 ± 0,10	0,114
2:	0,14 ± 0,10	0,22 ± 0,12	0,24 ± 0,11	<0,001
3:	0,13 ± 0,11	0,21 ± 0,12	0,19 ± 0,10	0,063

4. Sensibilidad de contraste de letras (Diagrama de Thomson)

La tabla 4A presenta los datos de sensibilidad de contraste de letras al inicio y seis meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares. Las mediciones se hicieron a 1,2, 2,4, 6,0 y 9,6 cpd. Hubo una mejora estadísticamente significativa únicamente en el grupo 2 (10 mg de MZ; 10 mg de L; 2 mg de Z) a 1,2, 2,4 y 9,6 cpd y en absoluto los otros dos grupos. Esto muestra un efecto enormemente superior en el grupo 2.

Tabla 4A:

Grupo	Sensibilidad de contraste de letras Inicial	Sensibilidad de contraste de letras Seis meses	p
1:	**1,2 cpd**	**1,2 cpd**	
	1,68 ± 0,34	1,75 ± 0,30	0,091
2:	1,63 ± 0,24	1,80 ± 0,25	**0,013**
3:	1,68 ± 0,37	1,63 ± 0,25	0,322
	2,4 cpd	**2,4 cpd**	**p**
1:	1,60 ± 0,33	1,66 ± 0,34	0,17
2:	1,59 ± 0,29	1,72 ± 0,33	**0,049**
3:	1,61 ± 0,35	1,63 ± 0,32	0,6
	9,6 cpd	**9,6 cpd**	**p**
1:	1,1 ± 0,36	1,04 ± 0,41	0,194
2:	0,97 ± 0,32	1,11 ± 0,46	**0,043**
3:	0,94 ± 0,37	0,95 ± 0,43	0,901

La tabla 4B muestra la sensibilidad de contraste de letras (CS) al inicio y 12 meses, para cada una de cinco frecuencias espaciales (1,2 - 15,15 cpd).

Tabla 4B. Valores medios (± sd) de la sensibilidad de contraste de letras (CS) al inicio y a los 12 meses.

	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
cpd	**Inicio**	**12 meses**	**p**	**Inicio**	**12 meses**	**p**	**Inicio**	**12 meses**	**p**
1,2	1,74 ± 0,31	1,86 ± 0,30	**0,033**	1,69 ± 0,24	1,88 ± 0,28	**0,004**	1,73 ± 0,30	1,89 ± 0,27	**0,041**
2,4	1,65 ± 0,32	1,79 ± 0,38	**0,013**	1,66 ± 0,28	1,79 ± 0,31	**0,004**	1,60 ± 0,30	1,85 ± 0,29	**0,002**
6,0	1,37 ± 0,29	1,42 ± 0,40	0,194	1,30 ± 0,29	1,38 ± 0,33	0,053	1,19 ± 0,43	1,55 ± 0,27	**0,002**
9,6	1,11 ± 0,28	1,09 ± 0,34	0,775	1,00 ± 0,32	1,10 ± 0,40	**0,034**	0,91 ± 0,45	1,19 ± 0,40	**0,012**
15,15	0,73 ± 0,33	0,73 ± 0,39	0,933	0,64 ± 0,37	0,73 ± 0,49	0,148	0,57 ± 0,46	0,83 ± 0,36	**0,014**

Abreviaturas: cpd = ciclos por grado

A los 12 meses, los resultados fueron similares a los 6 meses porque la sensibilidad de contraste de letras aumentó en todos los grupos para objetos grandes (1,2 y 2,4 cpd), pero únicamente en los grupos 2 y con objetos más pequeños (6,0-15,5 cpd).

La tabla 4C presenta la relación entre los cambios observados en MPOD (a 0,25° de excentricidad) y los cambios observados en CS de letras a 1,2 cpd. Cabe destacar que no hubo relaciones estadísticamente significativas entre el cambio en MP y el cambio en CS de letras, a ninguna frecuencia espacial.

Tabla 4C.

Cambio en MPOD frente a cambio en CS de letra	r	p
Grupo 1	0,262	0,294
Grupo 2	0,258	0,235
Grupo 3	-0,043	0,875

Fotografías del fondo de color

Se tomaron fotografías del fondo de color en cada visita del estudio usando un Zeiss VisuCam™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania) y se graduaron estereoscópicamente en el Ocular Epidemiology Reading Center en la University of Wisconsin, EE. UU. Las fotografías se graduaron usando una versión modificada del Sistema de Graduación de Maculopatía Relacionada con la Edad de Wisconsin. La AMD prematura se definió como la presencia de drusen y/o cambios pigmentarios en al menos un ojo, confirmados por un oftalmólogo local en colaboración con

graduadores de la University of Wisconsin. Cada fotografía del fondo se evaluó, lesión por lesión, para determinar el tamaño de drusas máximo, el tipo, área y anomalías pigmentarias de la retina. Los hallazgos globales se presentaron en una escala de gravedad de AMD de 11 etapas. Un cambio de dos o más etapas a lo largo de la escala de gravedad se definió como clínicamente significativo. Se obtuvieron fotografías graduadas para las visitas del inicio y de 12 meses.

Al inicio, no hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto al grado de AMD (p = 0,679) [tabla 4D]

Tabla 4D. Graduación de AMD para grupos completos y subgrupos al inicio.

Grado	Grupo completo (n=72)	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2 (n=27)	Grupo 3 (n=22)	Sig.
1-3	16 (22,2%)	7 (30,4%)	6 (22,2%)	3 (13,6%)	0,679
4-5	28 (38,9%)	10 (43,5%)	8 (29,6%)	10 (45,5%)	
6-7	19 (26,4%)	5 (21,7%)	8 (29,6%)	6 (27,3%)	
8-9	4 (5,6%)	-	2 (7,4%)	2 (9,1%)	
10-11	5 (6,9%)	1 (4,3%)	3 (11,1%)	1 (4,5%)	

Los cambios en el grado de AMD entre el inicio y 12 meses para cada uno de los tres grupos se resumen en la tabla 4E. Un cambio en la dirección negativa (es decir, -1, -2) indica una progresión a lo largo de la escala de gravedad de AMD, mientras que enteros positivos indican regresión (mejora) a lo largo de la escala de gravedad de AMD. Entre el inicio y 12 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con respecto al cambio en la gravedad de AMD (p = 0,223, ensayo de ji al cuadrado de Pearson).

Tabla 4E. Cambio en el grado de AMD (escala de 11 etapas) entre el inicio y 12 meses

Grupo	n	-2	-1	0	+1	+2	Sig.
1	16	1 (6%)	1 (6%)	10 (63%)	3 (19%)	1 (6%)	0,223
2	23	1 (4%)	2 (9%)	14 (61%)	4 (17%)	2 (9%)	
3	15	2 (13%)	6 (40%)	4 (27%)	2 (13%)	1 (7%)	
Total	**54 (100%)**	**4 (7%)**	**9 (17%)**	**28 (52%)**	**9 (17%)**	**4 (7%)**	

Abreviaturas: n = número de sujetos; un valor negativo indica progresión de la enfermedad; un valor positivo indica regresión de la enfermedad; 0 = sin cambio en el grado

Cabe destacar que la tabla 4E muestra que un 86% de los sujetos no mostraban cambios clínicamente significativos en el estado su AMD entre el inicio y 12 meses, mostrando un 7% deterioro y mostrando un 7% una mejora (nota: un cambio en el grado de dos o más se ha aceptado como clínicamente significativo).

Discusión

Los resultados más interesantes fueron para la sensibilidad de contraste de letras. Este ensayo se realiza únicamente a la luz del día y letras de ensayo de diferentes tamaños. Los resultados a los 6 meses y a los 12 meses fueron similares. No hubo correlación entre el aumento en MP y el aumento en este parámetro que indica efectos neurofisiológicos de los carotenoides maculares.

No hubo cambio significativo en el grado de AMD desde el inicio. Por tanto, los cambios en la sensibilidad de contraste no estuvieron relacionados con los efectos sobre la patología de AMD.

5. Sensibilidad de contraste por la noche (evaluada en el dispositivo FACT)

La siguiente tabla 5 presenta datos logarítmicos de sensibilidad de contraste evaluados para la noche, al inicio y seis meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares. Las mediciones se hicieron a 1,5, 3,0, 6,0, 12 y 18 cpm. La mejora estadísticamente significativa en esta medida de VP estaba presente únicamente en el grupo 2 a 1,5, 3,0 cpd y en el grupo 1 a 1,5 cpd, que muestra un efecto superior del grupo 2.

Tabla 5:

Grupo	Sensibilidad de contraste por la noche Inicial	Sensibilidad de contraste por la noche Seis meses	P
	1,5 cpd	**1,5 cpd**	
1:	1,53 ± 0,29	1,67 ± 0,26	0,124
2:	1,51 ± 0,27	1,66 ± 0,3	**0,028**
3:	1,44 ± 0,29	1,45 ± 0,34	0,911
Grupo	**3,0 cpd**	**3,0 cpd**	**p**
1:	1,52 ± 0,25	1,8 ± 0,28	**0,001**
2:	1,62 ± 0,34	1,75 ± 0,41	**0,01**
3:	1,55 ± 0,40	1,6 ± 0,41	0,585

6. Sensibilidad de contraste por el día (evaluada en el dispositivo FACT)

La siguiente tabla 6 presenta los datos logarítmicos de sensibilidad de contraste evaluados para el día al inicio y seis meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares. Las mediciones se hicieron a 1,5, 3,0, 6,0, 12 y 18 cpm. La mejora estadísticamente significativa en esta medida de VP estuvo presente en el grupo 2 a 1,5, 3,0 y 18 cpd y en el grupo 1 a 1,5 cpd, que muestra un efecto superior en el grupo 2.

Tabla 6:

Grupo	Sensibilidad de contraste por el día Inicial	Sensibilidad de contraste por el día Seis meses	p
	1,5 cpd	**1,5 cpd**	
1:	1,41 ± 0,16	1,57 ± 0,26	**0,03**
2:	1,48 ± 0,23	1,6 ± 0,28	**0,034**
3:	1,41 ± 0,13	1,5 ± 0,28	0,238
	3,0 cpd	**3,0 cpd**	**p**
1:	1,67 ± 0,21	1,75 ± 0,21	0,17
2:	1,7 ± 0,33	1,81 ± 0,34	**0,018**
3:	1,72 ± 0,18	1,77 ± 0,29	0,46
	18 cpd	**18 cpd**	**p**
1:	0,62 ± 0,4	0,56 ± 0,41	0,497
2:	0,65 ± 0,38	0,77 ± 0,5	**0,015**
3:	0,57 ± 0,4	0,62 ± 0,43	0,704

7. Sensibilidad de contraste por la noche en presencia de deslumbramiento (evaluada en el dispositivo FACT)

La siguiente tabla 7 presenta los datos logarítmicos de sensibilidad de contraste por la noche en presencia de deslumbramiento al inicio y seis meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares. Las mediciones se hicieron a 1,5, 3,0, 6,0, 12 y 18 cpd. Hubo una mejora estadísticamente significativa en este VP únicamente en el grupo 2 a 18 cpd.

Tabla 7

Grupo	Sensibilidad de contraste por la noche con deslumbramiento Inicial	Sensibilidad de contraste por la noche con deslumbramiento Seis meses	p
	18 cpd	**18 cpd**	
1:	0,34 ± 0,16	0,34 ± 0,16	0,136
2:	0,36 ± 0,13	0,47 ± 0,34	**0,038**
3:	0,36 ± 0,22	0,32 ± 0,08	0,588

8. Sensibilidad de contraste por el día en presencia de deslumbramiento (evaluada en el dispositivo FACT)

La siguiente tabla 8 presenta los datos logarítmicos de sensibilidad de contraste por el día en presencia de deslumbramiento, al inicio y seis meses después del aporte suplementario con carotenoides maculares. Las mediciones se hicieron a 1,5, 3,0, 6,0, 12 y 18 cpd. La mejora estadísticamente significativa en esta medida de VP estuvo presente en el grupo 2 a 1,5, 3,0, 6,0 y 18 cpd y en el grupo 1 a 1,5, 3,0 y 6,0 cpd y en el grupo 3 a 6 cpd, que muestra un efecto superior en el grupo 2.

Tabla 8

Grupo	Sensibilidad de contraste por el día con deslumbramiento Inicial	Sensibilidad de contraste por el día con deslumbramiento Seis meses	P
	1,5 cpd	**1,5 cpd**	
1:	1,5 ± 0,25	1,63 ± 0,21	**0,001**
2:	1,43 ± 0,25	1,68 ± 0,24	**0,002**
3:	1,42 ± 0,38	1,46 ± 0,36	0,351
	3,0 cpd	**3,0 cpd**	**p**
1:	1,68 ± 0,22	1,85 ± 0,22	**0,006**
2:	1,71 ± 0,25	1,84 ± 0,25	**0,007**
3:	1,67 ± 0,35	1,71 ± 0,43	0,542
	6,0 cpd	**6,0 cpd**	**p**
1:	1,46 ± 0,42	1,85 ± 0,22	**<0,001**
2:	1,46 ± 0,47	1,84 ± 0,25	**<0,001**
3:	1,36 ± 0,42	1,71 ± 0,43	**0,001**
	18 cpd	**18 cpd**	**p**
1:	0,64 ± 0,46	0,59 ± 0,43	0,642

Grupo	Sensibilidad de contraste por el día con deslumbramiento Inicial	Sensibilidad de contraste por el día con deslumbramiento Seis meses	P
2:	0,53 ± 0,32	0,67 ± 0,51	**0,018**
3:	0,7 ± 0,47	0,66 ± 0,45	0,609

9. Sensibilidad de contraste y discapacidad por deslumbramiento entre la medida inicial y 12 meses

Los datos sobre la sensibilidad de contraste (CS) y la discapacidad por deslumbramiento (GD) en condiciones mesópicas (por la noche) y fotópicas (por el día), al inicio y 12 meses, se presentan en las tablas 9-12.

Tabla 9. Logaritmo de CS al inicio y 12 meses después en condiciones **mesópicas** (dispositivo FACT)

Grupo	CS 1,5 cpd v1	CS 1,5 cpd v4	p
Grupo 1	1,59 ± 0,28	1,80 ± 0,22	0,007
Grupo 2	1,60 ± 0,27	1,76 ± 0,24	0,047
Grupo 3	1,53 ± 0,39	1,73 ± 0,25	0,124
	CS 3 cpd v1	CS 3 cpd v4	
Grupo 1	1,61 ± 0,25	1,82 ± 0,22	0,007
Grupo 2	1,68 ± 0,34	1,80 ± 0,26	0,058
Grupo 3	1,62 ± 0,42	1,85 ± 0,40	0,175
	CS 6 cpd v1	CS 6 cpd v4	
Grupo 1	1,18 ± 0,38	1,24 ± 0,53	0,521
Grupo 2	1,27 ± 0,40	1,38 ± 0,44	0,278
Grupo 3	1,20 ± 0,44	1,46 ± 0,50	0,060
	CS 12 cpd v1	CS 12 cpd v4	
Grupo 1	0,65 ± 0,14	0,79 ± 0,43	0,224
Grupo 2	0,67 ± 0,26	0,79 ± 0,24	0,080
Grupo 3	0,76 ± 0,25	0,89 ± 0,36	0,177
	CS 18 cpd v1	CS 18 cpd v4	
Grupo 1	0,40 ± 0,25	0,32 ± 0,08	0,207
Grupo 2	0,32 ± 0,07	0,36 ± 0,26	0,332
Grupo 3	0,36 ± 0,15	0,39 ± 0,24	0,476

Abreviaturas: FACT = ensayo de contraste de agudeza funcional; CS = sensibilidad de contraste; cpd = ciclos por grado; v1 = visita inicial; v4 = visita de los 12 meses

Tabla 10. Logaritmo de CS al inicio y 12 meses en condiciones **fotópicas** (dispositivo FACT)

Grupo	CS 1,5 cpd v1	CS 1,5 cpd v4	p
Grupo 1	1,47 ± 0,25	1,63 ± 0,22	0,007
Grupo 2	1,56 ± 0,21	1,61 ± 0,24	0,478
Grupo 3	1,44 ± 0,22	1,63 ± 0,25	0,023
	CS 3 cpd v1	CS 3 cpd v4	
Grupo 1	1,70 ± 0,22	1,86 ± 0,11	0,002
Grupo 2	1,74 ± 0,33	1,86 ± 0,21	0,108
Grupo 3	1,78 ± 0,20	1,84 ± 0,24	0,402
	CS 6 cpd v1	CS 6 cpd v4	
Grupo 1	1,52 ± 0,30	1,59 ± 0,29	0,310
Grupo 2	1,52 ± 0,39	1,66 ± 0,39	0,064
Grupo 3	1,44 ± 0,45	1,62 ± 0,38	0,192
	CS 12 cpd v1	CS 12 cpd v4	
Grupo 1	1,01 ± 0,33	0,98 ± 0,35	0,709
Grupo 2	1,02 ± 0,36	1,21 ± 0,48	0,118
Grupo 3	0,99 ± 0,43	1,19 ± 0,48	0,164
	CS 18 cpd v1	CS 18 cpd v4	
Grupo 1	0,63 ± 0,39	0,54 ± 0,40	0,437
Grupo 2	0,59 ± 0,38	0,64 ± 0,48	0,687
Grupo 3	0,68 ± 0,48	0,76 ± 0,50	0,458

Abreviaturas: FACT = ensayo de contraste de agudeza funcional; GD = discapacidad por deslumbramiento; cpd = ciclos por grado; v1 = visita inicial; v4 = visita de los 12 meses

Tabla 11. Logaritmo de GD al inicio y 12 meses en condiciones **mesópicas** (dispositivo FACT)

Grupo	GD 1,5 cpd v1	GD 1,5 cpd v4	p
Grupo 1	1,49 ± 0,37	1,52 ± 0,34	0,635
Grupo 2	1,44 ± 0,39	1,53 ± 0,35	0,365
Grupo 3	1,26 ± 0,44	1,53 ± 0,47	0,029

	GD 3 cpd v1	GD 3 cpd v4	
Grupo 1	1,57 ± 0,43	1,60 ± 0,32	0,728
Grupo 2	1,51 ± 0,38	1,70 ± 0,35	0,010
Grupo 3	1,39 ± 0,50	1,55 ± 0,49	0,346
	GD 6 cpd v1	GD 6 cpd v4	
Grupo 1	1,09 ± 0,37	1,04 ± 0,34	0,564
Grupo 2	1,18 ± 0,35	1,24 ± 0,43	0,581
Grupo 3	1,10 ± 0,40	1,20 ± 0,47	0,348
	GD 12 cpd v1	GD 12 cpd v4	
Grupo 1	0,66 ± 0,17	0,71 ± 0,18	0,343
Grupo 2	0,66 ± 0,17	0,80 ± 0,43	0,100
Grupo 3	0,77 ± 0,24	0,69 ± 0,22	0,115
	GD 18 cpd v1	GD 18 cpd v4	
Grupo 1	0,34 ± 0,16	0,30 ± 0,00	0,336
Grupo 2	0,34 ± 0,10	0,39 ± 0,37	0,483
Grupo 3	0,32 ± 0,08	0,36 ± 0,21	0,336

Abreviaturas: FACT = ensayo de contraste de agudeza funcional; GD = discapacidad por deslumbramiento; cpd = ciclos por grado; v1 = visita inicial; v4 = visita de los 12 meses

Tabla 12. Logaritmo de GD al inicio y 12 meses en condiciones **fotópicas** (dispositivo FACT)

Grupo	GD 1,5 cpd v1	GD 1,5 cpd v4	p
Grupo 1	1,60 ± 0,25	1,76 ± 0,23	0,006
Grupo 2	1,53 ± 0,19	1,74 ± 0,22	0,002
Grupo 3	1,51 ± 0,25	1,69 ± 0,42	0,058
	GD 3 cpd v1	GD 3 cpd v4	
Grupo 1	1,70 ± 0,26	1,89 ± 0,25	0,002
Grupo 2	1,78 ± 0,21	1,97 ± 0,18	0,001
Grupo 3	1,73 ± 0,20	1,84 ± 0,38	0,330
	GD 6 cpd v1	GD 6 cpd v4	
Grupo 1	1,54 ± 0,38	1,64 ± 0,35	0,358
Grupo 2	1,56 ± 0,43	1,69 ± 0,34	0,087
Grupo 3	1,46 ± 0,47	1,71 ± 0,38	0,048
	GD 12 cpd v1	GD 12 cpd v4	
Grupo 1	1,02 ± 0,42	1,05 ± 0,38	0,659
Grupo 2	0,97 ± 0,36	1,14 ± 0,35	0,169
Grupo 3	1,00 ± 0,44	1,11 ± 0,43	0,320
	GD 18 cpd v1	GD 18 cpd v4	
Grupo 1	0,64 ± 0,45	0,67 ± 0,48	0,752
Grupo 2	0,54 ± 0,34	0,81 ± 0,51	0,071
Grupo 3	0,75 ± 0,48	0,75 ± 0,52	0,993

Abreviaturas: FACT = ensayo de contraste de agudeza funcional; GD = discapacidad por deslumbramiento; cpd = ciclos por grado; v1 = visita inicial; v4 = visita de los 12 meses

Discusión

Los resultados a los 12 meses fueron similares a los de 6 meses, porque los resultados fueron variables y difíciles de interpretar. En condiciones mesópicas (por la noche), la sensibilidad de contraste aumentó únicamente con objetos grandes (1,5 y 3,0 cpd) en los grupos 1 y 2. Para discapacidad por deslumbramiento, el grupo 1 no cambió, mientras que el grupo 2 y 3 mostraron algún cambio con objetos grandes.

En condiciones fotópicas (por el día), los grupos 1 y 3 aumentaron su sensibilidad de contraste únicamente con objetos grandes. Con discapacidad por deslumbramiento todos los grupos aumentaron únicamente con objetos grandes.

10. Cambios en los parámetros de rendimiento visual y cambios en la MPOD

La tabla 13 presenta la relación entre los cambios observados en la MPOD (a 0,25° de excentricidad) y los cambios observados en los parámetros del rendimiento visual, concretamente CDVA y medidas de sensibilidad de contraste mesópico y fotópico, y discapacidad por deslumbramiento mesópico y fotópico, a 1,5 cpd. Cabe destacar que no hubo relaciones estadísticamente significativas entre el cambio en el MP y el cambio en el rendimiento visual en ninguno de los grupos (con la excepción de una relación negativa entre aumentos en la MPOD y CS fotópica a 1,5 cpd en el grupo 1 únicamente.

Tabla 13.

Cambio en la MPOD frente a cambio en CDVA	r	p
Grupo 1	-0,320	0,211
Grupo 2	-0,148	0,558
Grupo 3	-0,126	0,681
Cambio en la MPOD frente a cambio en CS mesópica 1,5 cpd	r	p
Grupo 1	0,055	0,859
Grupo 2	-0,140	0,664
Grupo 3	0,041	0,906
Cambio en la MPOD frente a cambio en CS fotópica 1,5 cpd	r	p
Grupo 1	-0,705	0,007
Grupo 2	-0,106	0,743
Grupo 3	-0,122	0,720
Cambio en la MPOD frente a cambio en GD mesópica 1,5 cpd	r	p
Grupo 1	0,318	0,289
Grupo 2	-0,106	0,743
Grupo 3	0,388	0,238
Cambio en la MPOD frente a cambio en GD fotópica 1,5 cpd	r	p
Grupo 1	-0,262	0,388
Grupo 2	-0,136	0,673
Grupo 3	-0,308	0,357

Abreviaturas: MPOD = densidad óptica del pigmento macular; CDVA = agudeza visual a distancia con corrección; L =luteína; Z = zeaxantina; MZ = mesozeaxantina; CS = sensibilidad de contraste; cpd = ciclos por grado; GD = discapacidad por deslumbramiento.

Discusión

No hubo correlación entre aumentos en el rendimiento visual y aumentos en el pigmento macular, lo que indica un efecto neurofisiológico de los carotenoides maculares.

Otras conclusiones: Los cambios en VP fueron estadísticamente significativos únicamente después de 6 meses o más

Los métodos presentados en esta ocasión en la sensibilidad de contraste eran a frecuencias espaciales variables. Bajas frecuencias espaciales (por ejemplo 1,2 cpd) son indicativas de objeto muy grandes (por ejemplo, un coche, una casa) mientras que frecuencias espaciales grandes (por ejemplo, 18 cpd) son indicativas de objetos pequeños (por ejemplo, la carta en un restaurante). Los datos dan lugar a las siguientes conclusiones;

1. El efecto más importante fue en la sensibilidad de contraste que es una de las medidas más importantes de VP y refleja la manera en que el paciente percibe realmente su propia visión.

2. La significación estadística se alcanzó a través de muchas frecuencias espaciales, lo que significa que la mejora detectada tiene implicaciones para la visión general y de la vida real.

3. No hubo una mejora superior en VP para la intervención del grupo 2 (es decir 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z).

Ejemplo 4: Efecto de dos carotenoides maculares y una formulación de placebo sobre VP en sujetos normales

Sujetos y reclutamiento

Este estudio se realizó en 36 sujetos normales sin AMD. Los detalles del reclutamiento se dan en el ejemplo 1. De los 36 sujetos reclutados, 32 completaron el ensayo, con un abandono de cada uno de los grupos de intervención y dos abandonos del grupo 3, el grupo de placebo. Todo el análisis adicional se confinó a aquellos sujetos con un conjunto de datos completo (grupo 1, n= 11; grupo 2, n = 11, grupo 3, n= 10).

Diseño del estudio y formulaciones

Los sujetos normales se dividieron en 3 grupos de 12 sujetos (inicialmente) y se les administró los siguientes complementos:

Grupo 1: L 20; Z 2 mg/día
Grupo 2: MZ 10; L 10; Z 2 mg/día
Grupo 3: Placebo 0 mg/día

Las formulaciones de carotenoides estaban en 0,3 ml de aceite vegetal y se administraron en cápsulas blandas de

gel.

El rendimiento visual se evaluó como se describe en detalle a continuación, al inicio, 3 meses y 6 meses.

Análisis estadístico

Se usó el paquete de programa informático estadístico PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para el análisis. Todas las variables cuantitativas investigadas mostraron una distribución normal típica. Se presentan las medias ± DT en el texto y las tablas. Las comparaciones estadísticas de los tres grupos de aporte suplementario, al inicio, se realizaron usando ANOVA unidireccional, mientras que se usaron ensayos t de muestras emparejadas y ANOVA de medidas repetidas (usando una estrategia de modela lineal general) para analizar el rendimiento visual y las medidas de MPOD en cada grupo de aporte suplementario para el cambio a través de las visitas del estudio según lo apropiado. Cuando fue pertinente, se usó la corrección de Greenhouse-Geisser para la vulneración de la esfericidad. Se usó un nivel de un 5% de significación en todo el análisis.

Resultados

1. Análisis inicial

Después de la asignación aleatoria, el análisis unidireccional de la varianza reveló ausencia de diferencias significativas entre los grupos al inicio, en términos de datos demográficos, pigmento macular, parámetros de rendimiento visual u otros parámetros, como se ilustra para los parámetros seleccionados en la siguiente tabla 14.

Tabla 14

Variable	Grupo 1:Media ± DT	Grupo 2:Media ± DT	Grupo 3:Placebo	Valor P
N	12	12	12	
Edad	56 ± 8	51 ± 13	46 ± 20	0,3
IMC	27 ± 3	25 ± 3	26 ± 5	0,31
BCVA	107 ± 5	109 ± 6	108 ± 6	0,72
MPOD 0,25	0,32 ± 0,13	0,37 ± 0,13	0,35 ± 0,18	0,69
MPOD 0,5	0,25 ± 0,14	0,27 ± 0,12	0,28 ± 0,16	0,88
MPOD 1,0	0,15 ± 0,14	0,20 ± 0,07	0,16 ± 0,11	0,46
MPOD 1,75	0,07 ± 0,10	0,10 ± 0,07	0,04 ± 0,04	0,16
MPOD 3	0,07 ± 0,08	0,08 ± 0,07	0,04 ± 0,05	0,26

DT = desviación típica; IMC = índice de masa corporal; BCVA = mejor agudeza visual con corrección; MPOD = densidad óptica del pigmento macular

2. Respuesta de MPOD a los 3 y 6 meses

Medición de MPOD

Se generó un perfil espacial de MPOD en 0,25°, 0,5°, 1°, 1,75° y 3° de excentricidad de la retina en relación a una ubicación de referencia de 7°, usando el Macular Densitometer™, que emplea una técnica de fotometría de parpadeo heterocromática (HFP). A los sujetos se les mostró un video explicativo de la técnica, y se realizó una sesión de práctica antes de comenzar el ensayo. Las frecuencias de parpadeo de HFP se optimizaron siguiendo la determinación de las mediciones de frecuencia de fusión de parpadeo crítica (CFF) individuales, en un proceso personalizado que optimiza las mediciones de MP (Stringham *et al.,* Exp. Eye res. 2008, 87, 445-453). La medición de MPOD comprendía el promedio de seis lecturas (calculado como el valor de radiancia al que el sujeto presentaba parpadeo nulo) a cada excentricidad de la retina, y se consideró fiable y aceptable únicamente cuando la desviación típica de las respuestas de parpadeo nulas estaba por debajo de 0,1.

Tabla 15: Respuesta de MPOD y significación a cada excentricidad de la retina a través de las visitas del estudio

Intervención del grupo	Inicial	3 meses	Ensayo de la T	6 meses	Ensayo de la T	ANOVA RM
	MPOD 0,25	**MPOD 0,25**	**p***	**MPOD 0,25**	**p****	**p*****
20 mg L; 2 mg Z	0,32 ± 0,12	0,38 ± 0,15	0,080	0,41 ± 0,14	0,444	0,092
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	0,37 ± 0,13	0,49 ± 0,14	**0,002**	0,50 ± 0,20	**0,012**	**0,002**
Placebo	0,35 ± 0,20	0,38 ± 0,20	0,709	0,37 ± 0,18	0,637	0,814
	MPOD 0,50	**MPOD 0,50**	**p**	**MPOD 0,50**	**p**	**p**
20 mg L; 2 mg Z	0,27 ± 0,13	0,32 ± 0,22	0,456	0,30 ± 0,14	0,459	0,096
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	0,28 ± 0,12	0,38 ± 0,16	**0,011**	0,37 ± 0,21	**0,042**	**0,010**
Placebo	0,28 ± 0,17	0,31 ± 0,16	0,404	0,28 ± 0,16	0,966	0,572
	MPOD 1,0	**MPOD 1,0**	**p**	**MPOD 1,0**	**p**	**p**
20 mg L; 2 mg Z	0,16 ± 0,14	0,18 ± 0,12	0,455	0,15 ± 0,14	0,767	0,533
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	0,21 ± 0,08	0,28 ± 0,10	**0,035**	0,27 ± 0,14	0,085	**0,047**

Placebo	0,16 ± 0,12	0,14 ± 0,11	0,954	0,13 ± 0,10	0,400	0,997
	MPOD 1,75	**MPOD 1,75**	**p**	**MPOD 1,75**	**p**	**p**
20 mg L; 2 mg Z	0,08 ± 0,10	0,08 ± 0,10	0,859	0,07 ± 0,10	0,867	0,929
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	0,11 ± 0,07	0,19 ± 0,05	**0,005**	0,18 ± 0,10	**0,041**	**0,036**
Placebo	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,05	0,767	0,03 ± 0,05	0,732	0,815
	MPOD 3,0	**MPOD 3,0**	**p**	**MPOD 3,0**	**p**	**p**
20 mg L; 2 mg Z	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,06	0,588	0,03 ± 0,03	0,185	0,671
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	0,09 ± 0,07	0,11 ± 0,11	0,275	0,10 ± 0,07	0,707	0,915
Placebo	0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,03	0,810	0,02 ± 0,05	0,682	0,480

*diferencia entre la medida inicial y 3 meses (ensayo de la T de muestras emparejadas)
**diferencia entre la medida inicial y 6 meses (ensayo de la T de muestras emparejadas)
***ANOVA de medidas repetidas a través de todas las visitas

En esta ocasión puede observarse que el mayor aumento en MP, a todas las excentricidades medidas puede observarse en el grupo 2, un complemento que contiene 10 mg de MZ; 10 mg de L; 2 mg de Z.

Evaluación del rendimiento visual

La agudeza visual (VA) se midió al inicio con un diagrama de ensayo logMAR generado por ordenador (Test Chart 2000 Pro; Thompson Software Solutions, Hatfield, R.U.) a una distancia de visión de 4 m, usando el conjunto de letras Sloan ETDRS. La VA se midió usando una clasificación de agudeza visual de valoración de una letra y se registró como el promedio de tres mediciones facilitado por la característica de asignación aleatoria de letras del programa informático. El ojo con mejor agudeza visual se eligió como el ojo del estudio; sin embargo, cuando ambos ojos tenían la misma agudeza con corrección, se eligió el ojo derecho como el ojo del estudio.

La sensibilidad de contraste se midió usando un ensayo de contrate de agudeza funcional (Optec6500 Vision Tester; Stereo Optical Co. Inc, Chicago, Illinois), que incorpora rejillas de onda sinusoidal, presentadas como parches de Gabor, a frecuencias espaciales de 1,5, 3, 6, 12 y 18 ciclos por grado (cpd) para producir una función de sensibilidad de contraste. El ensayo se realizó en condiciones mesópicas (3 candelas por metro cuadrado [cd/m^2]) y fotópicas (85 cd/m^2). (A modo de explicación, se considera que 3 candelas por metro cuadrado representan el límite superior de las condiciones mesópicas: se considera que cualquier nivel mayor de iluminación constituye condiciones fotópicas). El ensayo de sensibilidad de contraste se realizó usando un Diagrama de Thomson o usando las letras EDTRS (Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Prematuro) en forma de registro MAR a cinco frecuencias espaciales diferentes (véase, Lorente - Velázquez *et al.*, 2011 Optom. Vis Sci. 88 (10): 1245-1251). **La discapacidad por deslumbramiento** se evaluó usando el mismo ensayo y condiciones de ensayo, pero en presencia de una fuente deslumbramiento de LED circunferencial incorporada (42 lux para ensayo mesópico y 84 lux para ensayo de deslumbramiento fotópico). La fuente de deslumbramiento de LED suministraba una temperatura de color que simula la luz del día de 6500°K, y un perfil de emisión espectral con un único pico grande a 453 nm (cercano al pico de absorbancia espectral de MP). Estos ensayos se han descrito en más detalle en otra parte (Loughman *et al.* Vis Res. 2010; 50:1249-1256; Nolan *et al.* Vis Res. 2011; 51:459-69). La tarea del sujeto y la naturaleza del ensayo se explicaron en detalle antes de comenzar el ensayo, y se controló el rendimiento del sujeto estrechamente por un examinador preparado durante el ensayo, y se le volvió a instruir si fuera necesario. El diámetro de la pupila se midió para las condiciones mesópicas y fotópicas de fondo usadas, y también en presencia de ambas fuentes de deslumbramiento usando un pupilómetro Neuroptics VIP™-200 (Neuroptics Inc., Irvine, CA 92612, EE. UU.).

El tiempo de recuperación de fotoestrés (PRT) del sistema visual sensible a longitud de onda corta (SWS) se evaluó usando un ensayo de fotoestrés automatizado macular (MAP), una adaptación del analizador de campo visual de Humphrey (Modelo 745i Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EE. UU.) para la evaluación del umbral de luz creciente de la fóvea (Dhalla *et al.*, Am J Ophthalmol. 2007; 143(4),596-600). Para aislar los conos SWS, se desensibilizaron los conos sensibles a longitud de onda media y larga usando una exposición mantenida de tres minutos a un fondo blanqueante de 100 cd/m^2, 570 nm. Se usó un estímulo de Goldmann V, 440 nm presentado durante 200 milisegundos para ensayar la sensibilidad del sistema SWS antes y después del fotoestrés. Después de la adaptación de tres minutos y la sesión de práctica (durante la que se evaluó el rendimiento del sujeto para la fiabilidad y la comprensión, los sujetos fueron dirigidos para fijación central entre cuatro estímulos de luz circunferencial, y para responder a la detección de un estímulo "azul" en esa ubicación usando el botón de respuesta proporcionado. La sensibilidad de la fóvea se determinó como el promedio de tres mediciones consecutivas registradas en decibelios (dB), representando cada dB una variación de sensibilidad de 0,1 unidad logarítmica. Después del cálculo de la sensibilidad de la fóvea inicial, el sujeto se expuso a un estímulo de fotoestrés dominado por longitud de onda corta, que consistía en una exposición de 5-s a una lámpara de 300 W visualizada a 1 m a través de un filtro dicroico de vidrio de paso bajo, creando de este modo una imagen posterior "azul" de la fóvea temporal para enmascarar la fijación y reducir la sensibilidad de la fóvea. Inmediatamente después del fotoestrés, se realizó y registró un ciclo continuo y cronometrado de mediciones de sensibilidad de la fóvea. Se registró la reducción en la sensibilidad de la fóvea desde el inicio, junto con las características de recuperación de la sensibilidad en sistema SWS. De nuevo se registró el diámetro de la pupila para las condiciones de luz de fondo, y

en presencia de la fuente de luz de fotoestrés.

La difusión de la luz ocular se midió usando un Oculus C-Quant (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania), un instrumento diseñado para cuantificar el efecto de la dispersión de la luz sobre la visión. Se visualizó un campo de ensayo de 14° de dos partes central de forma monocular a través de la pieza ocular del instrumento. Se instruyó a los sujetos para que respondieran, usando el botón de respuesta apropiado, para indicar la posición del semicampo de ensayo de la derecha o la izquierda parpadeando más fuertemente. Se permitió a los sujetos una sesión de práctica definida, durante la que se evaluó la comprensión fiable de la tarea por el examinador preparado. Los resultados de ensayo se consideraron aceptables únicamente cuando la desviación típica del valor de difusión de la luz medido (esd) era ≤ 0,08, y el coeficiente de fiabilidad (Q) era ≥ 1. Se registraron valores de difusión de la luz absolutos de forma logarítmica [log(s)].

Las molestias visuales se evaluaron durante los procedimientos de ensayo de discapacidad por deslumbramiento y fotoestrés. Se pidió a los sujetos que clasificaran sus molestias inmediatamente después de la presentación de las fuentes de luz de deslumbramiento y fotoestrés en una escala que varía de 1-10, donde "1" indicaba "ausencia de molestias oculares", "5" indicaba "molestias oculares moderadas" y "10" indicaba "molestias oculares insoportables". Dicha escala se ha usado previamente de forma eficaz en un estudio ejemplar de pigmento macular/deslumbramiento (Stringham *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(10):7406-15). La experiencia visual también se evaluó por un cuestionario, usando una versión modificada del cuestionario de actividades visuales, que se usa y se describe en detalle en otra parte (Loughman *et al.* Vis Res. 2010; 50:1249-1256; Sloane *et al.*, The Visual Activities Questionnaire: Developing an instrument for assessing problems in everyday visual tasks. *Technical Digest, Noninvasive Assessment of the Visual System, Topical Meeting of the Optical Society of America*, enero de 1992). El color del iris también se clasificó usando un esquema de clasificación de iris normalizado como se define por Seddon *et al.* (Invest Ophthalmol Vis Sci 1990 (31), 8:1592-1598).

3. La BCVA no demostró efecto significativo para ninguno de los grupos de intervención a los 3 meses. A los 6 meses, el análisis de ensayo de la t para datos emparejados reveló una mejora estadísticamente significativa en BCVA en comparación con la medida inicial para el grupo 2 (p = 0,008). El ANOVA de medidas repetidas confirmó un cambio significativo a través de las tres visitas del estudio para el grupo 2 (p = 0,034).

4. Sensibilidad de contraste

La sensibilidad de contraste mesópica y fotópica mejoró desde los valores iniciales a través de una gama de frecuencias espaciales a los tres meses, y en particular a los seis meses. A los tres meses, se apreciaron mejoras estadísticamente significativas a 1,5 cpd (p = 0,008) para condiciones mesópicas y a 3 cpd (p = 0,024) y 12 cpd (p = 0,025) para condiciones fotópicas para el grupo 2. A los seis meses, se observaron mejoras estadísticamente significativas en CS a través de un conjunto sustancialmente más amplio de frecuencias espaciales, de forma muy destacable en condiciones mesópicas, para el grupo 2, la CS mesópica a 6 cpd mejoró significativamente para el grupo 1 a los 6 meses (p < 0,05). El ANOVA de medidas repetidas confirma las mejoras en la sensibilidad de contraste como estadísticamente significativas a través de todas las visitas del estudio para al menos 3 de las 5 frecuencias espaciales ensayadas en condiciones mesópicas y fotópicas. Se proporciona un resumen detallado de los resultados de la sensibilidad de contraste en la tabla 16.

Tabla 16: Cambio en la sensibilidad de contraste y niveles de significación a cada frecuencia espacial ensayada en condiciones mesópicas y fotópicas

Intervención del grupo	Sensibilidad de contraste al inicio	Sensibilidad de contraste a los seis meses	Ensayo de la T	ANOVA RM
	Fotópica a 1,5 cpd	**Fotópica a 1,5 cpd**	**p***	**p****
20 mg L; 2 mg Z	44 ± 26	53 ± 20	0,05	0,12
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	49 ± 30	68 ± 28	0,07	0,12
Placebo	52 ± 22	62 ± 29	0,41	0,28
	Fotópica a 3,0 cpd	**Fotópica a 3,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	85 ± 37	85 ± 29	0,96	0,68
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**73 ± 25**	**100 ± 28**	**0,002**	**0,002**
Placebo	95 ± 36	94 ± 46	0,84	0,81
	Fotópica a 6,0 cpd	**Fotópica a 6,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	99 ± 27	100 ± 28	0,71	0,43
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	95 ± 36	114 ± 45	0,23	0,26
Placebo	103 ± 54	116 ± 64	0,83	0,88
	Fotópica a 12,0 cpd	**Fotópica a 12,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	30 ± 10	39 ± 17	0,178	0,26
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**32 ± 13**	**50 ± 30**	**0,011**	**0,008**
Placebo	57 ± 43	62 ± 42	0,643	0,92
	Fotópica a 18,0 cpd	**Fotópica a 18,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	8 ± 5	12 ± 9	0,168	0,38
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	12 ± 6	23 ± 17	0,059	**0,042**

Intervención del grupo	Sensibilidad de contraste al inicio	Sensibilidad de contraste a los seis meses	Ensayo de la T	ANOVA RM
Placebo	20 ± 17	17 ± 14	0,527	0,73
	Mesópica a 1,5 cpd	**Mesópica a 1,5 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	57 ± 30	63 ± 23	0,618	0,83
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**52 ± 18**	**76 ± 24**	**0,003**	**0,000**
Placebo	65 ± 27	75 ± 24	0,201	0,24
	Mesópica a 3,0 cpd	**Mesópica a 3,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	78 ± 45	74 ± 35	0,792	0,91
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**58 ± 17**	**88 ± 38**	**0,003**	**0,001**
Placebo	68 ± 39	96 ± 44	0,101	0,11
	Mesópica a 6,0 cpd	**Mesópica a 6,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	41 ± 13	53 ± 21	0,06	**0,004**
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	50 ± 19	77 ± 49	0,14	0,058
Placebo	53 ± 46	63 ± 43	0,58	0,82
	Mesópica a 12,0 cpd	**Mesópica a 12,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	7 ± 4	9 ± 6	0,198	0,16
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**10 ± 6**	**33 ± 30**	**0,040**	**0,01**
Placebo	13 ± 14	21 ± 25	0,400	0,50
	Mesópica a 18,0 cpd	**Mesópica a 18,0 cpd**		
20 mg L; 2 mg Z	2 ± 0	2 ± 0	NS	0,17
10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**2 ± 9**	**11 ± 14**	**0,047**	**0,021**
Placebo	4 ± 5	5 ± 3	0,593	0,28

ANOVA RM = ANOVA de medidas repetidas a través de todas las visitas del estudio; NS = no significativo (dato estadístico no calculado como ET de la diferencia = 0)
*diferencia entre la medida inicial y 6 meses (ensayo de la t de muestras emparejadas)
**ANOVA de medidas repetidas a través de todas las visitas
Grupo 1: n= 11; grupo 2: n= 11; grupo 3: n= 10

5. Discapacidad por deslumbramiento

La discapacidad por deslumbramiento mesópica y fotópica mejoró desde la medida inicial a través de una gama de frecuencias espaciales a los tres meses y a los seis meses. A los tres meses se apreciaron mejoras estadísticamente significativas a 12 cpd (p = 0,048) para condiciones mesópicas y a 1,5 cpd (p = 0,023) y 3 cpd (p = 0,033) para condiciones fotópicas para el grupo 2. A los seis meses, se observaron mejoras estadísticamente significativas a través de un conjunto sustancialmente más amplio de frecuencias espaciales para el grupo 2. El ANOVA de medidas repetidas a través de todas las visitas del estudio no revela cambios estadísticamente significativos, a ninguna frecuencia espacial en discapacidad por deslumbramiento mesópica o fotópica para los grupos 1 y 3. Las mejoras estadísticamente significativas en discapacidad por deslumbramiento para el grupo 2, en condiciones tanto mesópicas como fotópicas, para todas las frecuencias espaciales ensayadas (diferentes de 18 cpd) fueron robustas para ANOVA de medidas repetidas. Se proporciona un resumen detallado de los resultados de la discapacidad por deslumbramiento en la tabla 17.

Tabla 17: Cambio en discapacidad por deslumbramiento y niveles de significación a cada frecuencia espacial ensayada en condiciones mesópicas y fotópicas

Intervención del grupo	Sensibilidad de contraste al inicio	Sensibilidad de contraste a los seis meses	Ensayo de la T	ANOVA RM
	Fotópica a 1,5 cpd	**Fotópica a 1,5 cpd**	**p***	**p****
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	56 ± 27	67 ± 20	0,056	0,12
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	50 ± 22	67 ± 22	0,059	**0,033**
Grupo 3: Placebo	60 ± 25	74 ± 29	0,134	0,24
	Fotópica a 3,0 cpd	**Fotópica a 3,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	84 ± 26	95 ± 31	0,175	0,28
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**86 ± 24**	**121 ± 34**	**0,003**	**0,002**
Grupo 3: Placebo	96 ± 30	97 ± 44	0,964	0,92
	Fotópica a 6,0 cpd	**Fotópica a 6,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	114 ± 43	96 ± 37	0,181	0,26
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**91 ± 39**	**130 ± 40**	**0,032**	**0,04**
Grupo 3: Placebo	105 ± 51	112 ± 58	0,644	0,80
	Fotópica a 12,0 cpd	**Fotópica a 12,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	34 ± 13	32 ± 14	0,785	0,13
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**42 ± 20**	**70 ± 25**	**0,004**	**0,006**
Grupo 3: Placebo	29 ± 21	62 ± 48	0,06	0,13
	Fotópica a 18,0 cpd	**Fotópica a 18,0 cpd**		

Intervención del grupo	Sensibilidad de contraste al inicio	Sensibilidad de contraste a los seis meses	Ensayo de la T	ANOVA RM
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	17 ± 11	23 ± 12	0,35	0,08
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	33 ± 13	65 ± 20	0,17	0,23
Grupo 3: Placebo	33 ± 15	46 ± 22	0,41	0,75
	Mesópica a 1,5 cpd	**Mesópica a 1,5 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	23 ± 8	45 ± 35	0,08	0,05
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**39 ± 26**	**58 ± 29**	**0,08**	**0,04**
Grupo 3: Placebo	32 ± 24	38 ± 23	0,76	0,25
	Mesópica a 3,0 cpd	**Mesópica a 3,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	36 ± 10	61 ± 43	0,066	0,06
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**40 ± 14**	74 **± 40**	**0,009**	**0,02**
Grupo 3: Placebo	54 ± 39	59 ± 46	0,820	0,93
	Mesópica a 6,0 cpd	**Mesópica a 6,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	64 ± 41	90 ± 53	0,15	0,17
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	50 ± 19	77 ± 49	0,07	**0,049**
Grupo 3: Placebo	53 ± 46	64 ± 43	0,66	0,71
	Mesópica a 12,0 cpd	**Mesópica a 12,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	5 ± 2	10 ± 17	0,303	0,35
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	**5 ± 2**	**12 ± 8**	**0,016**	**0,014**
Grupo 3: Placebo	7 ± 5	10 ± 7	0,238	0,15
	Mesópica a 18,0 cpd	**Mesópica a 18,0 cpd**		
Grupo 1: 20 mg L; 2 mg Z	2 ± 0	2 ± 0	0,34	0,44
Grupo 2: 10 mg MZ; 10 mg L; 2 mg Z	2 ± 1	11 ± 13	0,16	0,21
Grupo 3: Placebo	4 ± 5	5 ± 3	0,14	0,22

Cpd = ciclos por grado
*diferencia entre la medida inicial y 6 meses (ensayo de la t de muestras emparejadas)
**ANOVA de medidas repetidas a través de todas las visitas
Grupo 1: n= 11; grupo 2: n= 11; grupo 3: n= 10

6. Tiempo de recuperación de fotoestrés

El tiempo de recuperación de fotoestrés no mejoró significativamente para ninguno de los grupos durante el periodo del estudio (p > 0,05 para todos). El análisis de ensayo de la t para datos emparejados reveló, sin embargo, que la mejora en PRT para el grupo 2 (PRT 37 segundos [o un 21%] más corto en promedio a los seis meses en comparación con la medida inicial) se aproximaba, pero no alcanzaba significación estadística (t = 2,067, p = 0,069).

Las medidas de difusión de la luz ocular no cambiaron significativamente para ningún grupo (p > 0,05 para todos). La experiencia visual y las molestias oculares, determinados por cuestionario y clasificación de molestias, no cambiaron significativamente durante el periodo del estudio para ningún grupo.

7. Comparación de cambios en MP con cambios en parámetros de rendimiento visual

Se hizo una comparación entre los cambios en el pigmento macular y cambios en los parámetros del rendimiento visual entre la medida inicial y 6 meses. No hubo relación estadísticamente significativa entre el cambio en el pigmento macular y ninguna de las variables del rendimiento visual (p > 0,05 para todos). La tabla 18 proporciona los resultados para la sensibilidad de contraste fotópica (por el día) y mesópica (por la noche) a 1,5 cpd.

Tabla 18 Cambios en el pigmento macular (a 0,25° de excentricidad) en comparación con cambios en los siguientes parámetros de rendimiento visual entre la medida inicial y 6 meses: BCVA, sensibilidad de contraste fotópica (por el día), sensibilidad de contraste mesópica (por la noche), sensibilidad de contraste fotópica en condiciones de deslumbramiento, sensibilidad de contraste mesópica en condiciones de deslumbramiento.

Cambio en MP frente a cambio en BCVA	**r**	**p**
Grupo 1 (20 L, 2 Z)	-0,075	0,827
Grupo 2 (10 L, 10 MZ, 2 Z)	0,09	0,794
Grupo 3 (placebo)	0,119	0,743
Cambio en MP frente a cambio en CS fotópica (1,5 cpd)	**r**	**p**
Grupo 1 (20 L, 2 Z)	-0,104	0,76
Grupo 2 (10 L, 10 MZ, 2 Z)	-0,154	0,651
Grupo 3 (placebo)	-0,242	0,5
Cambio en MP frente a cambio en CS mesópica (1,5 cpd)	**r**	**p**
Grupo 1 (20 L, 2 Z)	0,394	0,231

Cambio en MP frente a cambio en BCVA	r	p
Grupo 2 (10 L, 10 MZ, 2 Z)	-0,082	0,81
Grupo 3 (placebo)	-0,179	0,621
Cambio en MP frente a cambio en GD fotópica (1,5 cpd)	**r**	**p**
Grupo 1 (20 L, 2 Z)	-0,348	0,294
Grupo 2 (10 L, 10 MZ, 2 Z)	0,263	0,435
Grupo 3 (placebo)	0,331	0,351
Cambio en MP frente a cambio en GD mesópica (1,5 cpd)	**r**	**p**
Grupo 1 (20 L, 2 Z)	0,394	0,231
Grupo 2 (10 L, 10 MZ, 2 Z)	-0,082	0,81
Grupo 3 (placebo)	-0,179	0,621

Abreviaturas: MP = pigmento macular; BCVA = mejor agudeza visual con corrección; L = luteína; Z = zeaxantina; MZ = mesozeaxantina; CS = sensibilidad de contrastes; cpd = ciclos por grado; GD = discapacidad por deslumbramiento.

Sorprendentemente, estos datos muestran que los aumentos observados en los parámetros de rendimiento visual eran independientes de los aumentos en el pigmento macular.

Discusión

En términos de MPOD, no hubo cambio significativo en ninguna excentricidad, a los 3 o a los 6 meses, en sujetos con complemento de una preparación que no contiene MZ o en sujetos a los que se ha administrado placebo. En contraste, los sujetos con complemento con los tres carotenoides maculares mostraron un aumento significativo en MPOD a 4 de las 5 excentricidades ensayadas, a los 3 y a los 6 meses.

El presente estudio demuestra un efecto novedoso e importante del aumento de MP sobre el rendimiento visual entre sujetos sanos sin enfermedad ocular. A través de una amplia gama de modalidades y condiciones de ensayo, el rendimiento visual mejoró significativamente entre los sujetos que mostraban una elevación significativa en MPOD. Específicamente, las mejoras en la sensibilidad de contraste y la discapacidad por deslumbramiento (a través de casi todas las frecuencias espaciales, y en condiciones por el día y por la noche) y las mejoras en agudeza visual, se demostraron en sujetos con complemento con los tres carotenoides maculares, pero no se observaron dichas observaciones en sujetos de control con placebo o en sujetos con complemento con L y Z (pero no MZ).

Los datos apoyan la idea de que el MP puede influir en el rendimiento visual a través de sus efectos de filtración óptica, ya que el protocolo de ensayo de discapacidad por deslumbramiento incluya una fuente de deslumbramiento LED que mostraba un perfil de emisión máxima de longitud de onda corta que coincide con la absorbancia espectral conocida de MP. Las mejoras observadas en la agudeza y la sensibilidad de contraste, sin embargo, son menos coherentes con una explicación únicamente óptica. Los estímulos usados, sin embargo, contienen un componente relativamente pequeño de longitud de onda corta. Es posible, por lo tanto, que el aumento de MP provoque una potenciación de la imagen óptica a través de una reducción de los efectos perjudiciales de la aberración de la cromatina y la dispersión de la luz y, de ese modo, mejora la agudeza visual y la sensibilidad de contraste, incluso para dichos estímulos espectralmente de banda amplia. También es posible que los carotenoides maculares, que son compuestos intracelulares, también desempeñen una función neurobiológica , contribuyendo de ese modo a, y/o facilitando, el rendimiento neurofisiológico óptimo y, por tanto, la función visual (los límites de visión espacial representan la influencia combinada de límites de eficacia óptica y neural). Esta idea está apoyada por la observación de que no hubo correlación entre aumentos en el rendimiento visual y aumentos en el pigmento macular, lo que sugiere que los carotenoides de MP pueden ejercer efectos sobre el rendimiento visual por un mecanismo neurofisiológico.

En conclusión, se ha demostrado una elevación rápida y mantenida en la MPOD después de aporte suplementario con los tres carotenoides maculares, y esto no se observó en sujetos controlados con placebo o en sujetos con complemento con una preparación que carece de MZ. Además, el aporte suplementario con los tres carotenoides maculares produjo mejoras significativas en la sensibilidad de contraste y la discapacidad por deslumbramiento (en condiciones fotópicas o escotópicas) y en agudeza visual de distancia con corrección, mientras que no se observaron dichos cambios en los controles con placebo o en sujetos con complemento con una preparación que carece de MZ. Estos hallazgos tienen implicaciones potencialmente importantes para personas involucradas en actividades donde es importante la optimización de la importancia visual (especialmente si se opera con condiciones de brillo) y justifican estudios adicionales.

Ejemplo 5

Efecto de un complemento que contiene MZ sobre el rendimiento visual en sujetos con una distribución atípica de pigmento macular (depresión central)

Sujetos y dosificación

Se reclutaron ocho sujetos con depresiones centrales preidentificados en su perfil espacial de pigmento macular como se describe en el ejemplo 2 en este estudio. Los ocho sujetos consumieron un complemento que contenía 10 mg de L, 10 mg de MZ y 10 mg de Z diariamente durante 3 meses.

Métodos

Se midió la densidad óptica del pigmento macular (MPOD) como en el ejemplo 1 al inicio y después de 3 meses de aporte suplementario con MZ. La sensibilidad de contraste de letras (Diagrama de Thomsom) se midió asimismo usando el método descrito en el ejemplo 3, sección 4.

Resultados

1. Resultados de MPOD: Como se observa de la tabla 19 y la figura 10, el perfil espacial de MP se normalizó después del aporte suplementario con 10 mg de L, 10 mg de MZ y 10 mg de Z durante 3 meses. Todos los sujetos respondieron a esta intervención. Se observaron aumentos estadísticamente significativos a todas las excentricidades excepto para 0,5°.

Tabla 19.

Excentricidad	Inicial	3 meses	p
0,25°	0,51 ± 0,25	0,64 ± 0,21	<0,001
0,5°	0,54 ± 0,25	0,57 ± 0,20	0,140
1°	0,37 ± 0,20	0,43 ± 0,21	0,016
1,75°	0,20 ± 0,12	0,26 ± 0,12	0,008

2. Sensibilidad de contraste: Como puede observarse de la tabla 20, hubo una mejora en la sensibilidad de contraste después de aporte suplementario con 10 mg de L, 10 mg de MZ y 10 mg de Z durante 3 meses.

Tabla 20.

Sensibilidad de contraste	Inicial	3 meses	p
1,2 cpd	2,00 ± 0,15	2,07 ± 0,12	0,103
2,4 cpd	1,86 ± 0,16	2,02 ± 0,19	0,003
6 cpd	1,56 ± 0,19	1,71 ± 0,21	< 0,001
9,6 cpd	1,34 ± 0,21	1,46 ± 0,18	0,051
15,15 cpd	1,02 ± 0,16	1,11 ± 0,20	0,035

Ejemplo 6

En una realización, la composición de la invención adopta la forma de un complemento alimenticio que contiene minerales y vitaminas, con cantidad aumentada de MZ, L y, opcionalmente, Z. El complemento se fórmula como un comprimido, con la siguiente composición de ingredientes activos:

MZ	5 mg
L	5 mg
Z	1 mg
Vitamina A	800 microgramos
Tiamina	1,1 mg
Riboflavina	1,4 mg
Vitamina B6	2,0 mg
Vitamina B12	2,5 microgramos
Ácido fólico	400 microgramos
Niacina	20 mg
Ácido pantoténico	6 mg
Biotina	50 microgramos
Vitamina C	80 mg
Vitamina D	20 microgramos
Vitamina E	12 mg

Calcio	120 mg
Magnesio	60 mg
Hierro	14 mg
Cinc	10 mg
Cobre	1 mg
Yodo	150 microgramos
Manganeso	3 mg
Cromo	40 microgramos
Selenio	55 microgramos
Molibdeno	50 microgramos

Pueden usarse los siguientes ingredientes como una fuente de los minerales y vitaminas.

Minerales: Carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, fumarato ferroso, óxido de cinc, sulfato de cobre, yoduro de potasio, sulfato de manganeso, cloruro de cromo, seleniato de sodio, molibdato de sodio

Vitaminas:
Acetato de retinilo, mononitrato de tiamina, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ciano cobalamina, ácido fólico, niacina, pantotenato de calcio-D, D-biotina, ascorbato de sodio, colecalciferol, acetato de D-alfa-tocoferol

Los comprimidos convenientes pueden comprender además uno o más de los siguientes rellenos: maltodextrina, microcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, talco, goma arábiga, glicerol, dióxido de titanio, polifructosa
Tiene que tomarse un comprimido (por ejemplo 500 mg) por día.

Ejemplo 7: Suministro de MZ en yemas de huevo para consumo humano (no de acuerdo con la invención)

Varios trabajadores han demostrado que la captación de L y Z de yemas de huevo es 2-4 veces más eficaz que de las cápsulas (Handleman *et al.,* 1999 Am. J. Clin. Nutr. 70, 247-251; Goodrow *et al.*, 2006 J. Nutr. 136, 2519-2524; Johnson 2004, J. Nutr. 134, 1887-1893).

El objetivo de este estudio fue alimentar a gallinas con una mezcla de L, MZ y Z para determinar la cantidad total de MZ en la yema. Además, se consumieron 24 huevos recogidos al final del experimento por un sujeto, un huevo/día y se determinó la composición de MZ de la sangre.

Métodos

Se obtuvieron ocho gallinas Bovan Goldline aproximadamente a las 18 semanas de edad

Cuando las gallinas estaban produciendo al menos 8 huevos por día en total, se aislaron las gallinas y se alimentaron únicamente con comida comercial. El experimento se inició 1 semana después cuando se añadió una premezcla que contenía los carotenoides mezclados a la comida. La premezcla proporcionó 250 mg de MZ/kg de alimento con proporciones de L 50, MZ 30, Z 20.

Se midieron los carotenoides de la yema en mezclas preparadas de todos los huevos recogidos al inicio, tres y seis semanas.

Preparación de suspensiones de yema de huevo

Las yemas se pesaron individualmente y se mezclaron con solución salina tamponada con fosfato y se llevaron hasta 50 ml. Se mezclaron dos ml de cada suspensión en un tubo universal diferente para cada uno de los tres lotes por separado y se almacenaron a -40°C.

Extracción de carotenoides

(i) Suspensiones de yema de huevo

La suspensión de yema de huevo (0,1 ml) se mezcló con 0,15 ml de KOH acuoso (25 g/100 ml de agua), 0,15 ml de alcohol etílico absoluto y 0,1 ml de equinenona (patrón interno, 0,4 mg/500 ml de alcohol etílico) en un tubo de extracción de vidrio y se incubó a 45°C durante 45 minutos.

Las soluciones después se refrigeraron y se mezclaron vigorosamente con 1,5 ml de hexano (que contiene BHT 500 mg/l) y se centrifugaron para separar el hexano y las capas acuosas. Se transfirió un ml de la capa superior de hexano a un tubo de evaporación y se volvió a extraer el residuo con 1,5 ml de hexano. Después de centrifugar, se retiraron 1,5 ml de la capa superior y se combinaron los extractos y se evaporaron hasta sequedad en atmósfera de nitrógeno a 40°C. El residuo se llevó a 0,15 ml con fase móvil (véase Ultracarb HPLC a continuación) y se inyectaron 0,1 ml en una columna Ultra Carb para análisis por HPLC.

(ii) Plasma

Se recogió sangre (10 ml) de un sujeto humano en tubos de heparina con litio al inicio, en el día 12 y el día 24 después del consumo de una yema por día y se centrifugó para proporcionar el plasma posteriormente almacenado a -40°C. Se mezclaron 0,25 ml de plasma con 0,2 ml de dodecilsulfato de sodio, 0,4 ml de acetato de etilo (patrón interno). Se añadió BHT que contenía hexano (1,0 ml) y la mezcla se extrajo vigorosamente durante 4 minutos, se centrifugó durante 10 min y se retiraron 0,7 ml de la capa superior de hexano y se evaporaron hasta sequedad.

El residuo se llevó a 0,1 ml con fase móvil (véase el procedimiento de HPLC a continuación) y se inyectaron 0,05 ml en la columna.

Cromatografía de líquidos (HPLC) para medir L, MZ, Z

La separación y cuantificación de la MZ se consiguió usando un procedimiento de dos columnas.

Procedimiento Ultracarb: Los extractos preparados como se describe anteriormente se reconstituyeron en una fase móvil que comprende acetonitrilo:metanol (85:15 que contiene trietilamina al 0,1%). Usando la misma mezcla de disolvente a 1,5 ml/min, los extractos se sometieron a cromatografía isocrática usando una columna Ultracarb ODS de 3 µm (250 x 4,6 mm, Phenomenex, R.U.) y se detectaron usando un detector de serie de fotodiodos (modelo 2996 Waters Ltd) para cuantificar L y Z + MZ a 450 nm. El eluyente que coincidía con la aparición de MZ + Z se recogió de la línea de residuos y se evaporó hasta sequedad en atmósfera de nitrógeno.

Cromatografía quiral: el extracto de Z + MZ entonces se reconstituyó en 0,1 ml de hexano:isopropanol (90:10) y 50 ul se sometieron a cromatografía en una columna Chiralpak®AD de 10 µm (250 x 4,6 mm; Chiral Technologies Europe, 67404 Illkirch Cedex, Francia) para determinar la proporción de isómeros de MZ y Z usando elución en gradiente a 0,8 ml/min partiendo de hexano al 90% y alcohol isopropílico al 10% y aumentando hasta hexano al 95% en una gradiente lineal durante 30 minutos.

Resultados

MZ en yemas de huevo

Los pesos medios (DT) de las yemas al inicio y al final de las semanas 3 y 6 fueron 12,29 (0,35), 14,23 (0,87) y 15,73 (0,72) gramos, respectivamente. Los contenidos de MZ de las yemas se muestran en la tabla 21. Al inicio únicamente estaban presentes L y Z.

El suministro de 250 ppm de la mezcla de carotenoides durante 3 semanas produjo yemas de huevo que contenían 2,78 mg de MZ/yema del que L estaba alrededor de un 76%, Z un 13% y MZ un 11%. No hubo aumento adicional a las 6 semanas.

Plasma

El contenido de MZ en el plasma de un sujeto humano que consume un huevo por días se muestra en la tabla 22.

La concentración de MZ total al inicio fue 0,81 µM/l de los que L era un 53%, Z era un 47% y MZ un 0%. La concentración de L se había casi triplicado en el día 12, pero la concentración entonces cayó hasta únicamente el doble del valor inicial en el día 24.

El aumento de MZ + Z en los días 12 y 24 era de un 30% y un 23%, respectivamente y se debía únicamente al aumento en MZ.

Conclusiones

El suministro de una mezcla de carotenoides a gallinas durante 3 y 6 semanas aumentó L + MZ + Z en las yemas de huevo y en el plasma en un sujeto que consume un huevo por día.

El contenido de MZ por yema se elevó alrededor de 0,8 mg a 2,8 mg. Como se sabe que la absorción de L y Z de yema de huevo está potenciada, dos o tres huevos de gallinas alimentadas con una mezcla de L, Z y MZ podrían

proporcionar suficiente MZ para mejorar el rendimiento visual en el sujeto, aunque esto no se ensayó.

Tabla 21. Contenidos de MZ de yemas de huevo de gallinas alimentadas con 250 mg/kg de carotenoides mezclados microgramos por yema

Semanas	L	Z	MZ	Total
0	563	278	0	841
3	2100	366	315	2781
6	2260	328	272	2860

Tabla 22: Contenidos de MZ de plasma en una persona que consume un huevo por día (las unidades son micromoles por litro),

Día	L	Z	MZ	Total
0	0,55	0,26	0	0,81
12	1,20	0,28	0,06	1,54
24	1,06	0,25	0,07	1,38

Ejemplo 8: La adición de MZ a formulaciones dietéticas y VP

Puede prepararse una composición de complemento alimenticio de fórmula en polvo seco mezclando 5 mg de MZ, 5 mg de L y 1 mg de Z con los contenidos de 4 sobrecitos que contienen alrededor de 50 g de cada uno del producto de "The Cambridge Diet ", obtenido de Cambridge Nutritional Foods Limited, Stafford House, Brakey Road, Corby NN17 5LU, Reino Unido (The Cambridge Diet es una marca registrada).

Ejemplo 9: Aceites de pescado, MZ y VP

La retina contiene una alta concentración de ácidos grasos Omega 3 que son especialmente abundantes en aceites de pescado, por ejemplo, aceites de salmón, arenque, caballa, anchoas, sardinas; también de cril y de mejillones de labios verdes. Los ácidos grasos Omega 3 se encuentran como ácido eicosapentaenoico C22.6n-3 (EPA) y ácido docosahexanoico C22.6n-3 (DHA) y combinados componen aproximadamente un 30% del aceite corporal del pescado. La dosis de macronutrientes diaria aceptable (AMND) de EPA +DHA es de aproximadamente 1,6 g/día para hombres y 1,1 g/día para mujeres, es decir, aproximadamente 5 g y 3,5 g de aceite de pesado, respectivamente.

La aparición de una alta concentración de ácidos grasos Omega 3 en la retina sugiere que pueden desempeñar una función importante en la visión. Una combinación de carotenoides maculares (MC) que contienen MZ con ácidos grasos Omega 3, por tanto, sería beneficiosa para la retina y mejoraría el rendimiento visual. La mezcla puede ser en cápsulas o como una emulsión en un sobrecito. Lo último tiene la ventaja de que pueden administrarse menos dosis en un sobrecito mientras que se necesitan varias cápsulas grandes (que muchas personas ancianas pueden encontrar difícil de tragar) para la AMND. La emulsión puede contener de un 25-60% de aceites de pescado para proporcionar de 0,5-2,0 g de ácidos grasos Omega 3 y suficiente MC para proporcionar una dosis diaria de 0,5 mg a 50 mg de MC por día.

Una preparación comercial de carotenoides maculares (MC) activos que consiste en mesozeaxantina 10 g, luteína 10 g y zeaxantina 2 g en 78 ml de aceite de cril se mezcla con 900 ml de aceite de salmón y se fabrica en cápsulas blandas de gel que contienen cada una 1 g de formulación de aceite. Una dosis diaria de 5 cápsulas proporcionará los 1,5 g de ácidos grasos Omega 3 y una dosis de 22 mg de carotenoides maculares para mejorar el rendimiento visual.

Una realización alternativa puede formularse de la siguiente manera:

Ingredientes	
La mezcla de un MC, cril y aceite de salmón como anteriormente	55%
Agua	35%
Sucralosa (Splenda™)	4%
Leche en polvo	5%
Sorbato de potasio	0,1%
Alfa tocoferol	0,1%
Aromatizantes (por ejemplo, cítricos)	0,8%

Se fabrica una emulsión en una atmósfera inerte usando técnicas convencionales y después se envasa en sobrecitos herméticos que contienen cada uno 5 gramos de emulsión. La dosis diaria es 2 sobrecitos por día que contienen 6 g de ácidos grados Omega 3 y 22 mg de MC.

REIVINDICACIONES

1. Un método de mejora del rendimiento visual de un sujeto humano sin degeneración macular relacionada con la edad que necesita dicha mejora, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende mesozeaxantina, luteína y zeaxantina como un complemento alimenticio o aditivo alimenticio, y en el que la realización del método mejora la discapacidad por deslumbramiento.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto consume la composición al menos una vez a la semana, preferiblemente al menos 3 veces a la semana y más preferiblemente en el que el sujeto consume la composición diariamente.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el sujeto consume la composición, a una frecuencia deseada, durante un periodo de al menos 8 semanas, preferiblemente durante un periodo de al menos 3 meses y más preferiblemente durante un periodo de al menos 6 meses.

4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la realización del método causa una mejora en el rendimiento visual del sujeto en condiciones fotópicas.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la realización del método causa una mejora en el rendimiento visual de un sujeto que tiene un nivel normal de pigmento macular.

6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la realización del método causa una mejora en el rendimiento visual de un sujeto con una distribución de pigmento macular atípica de "depresión central".

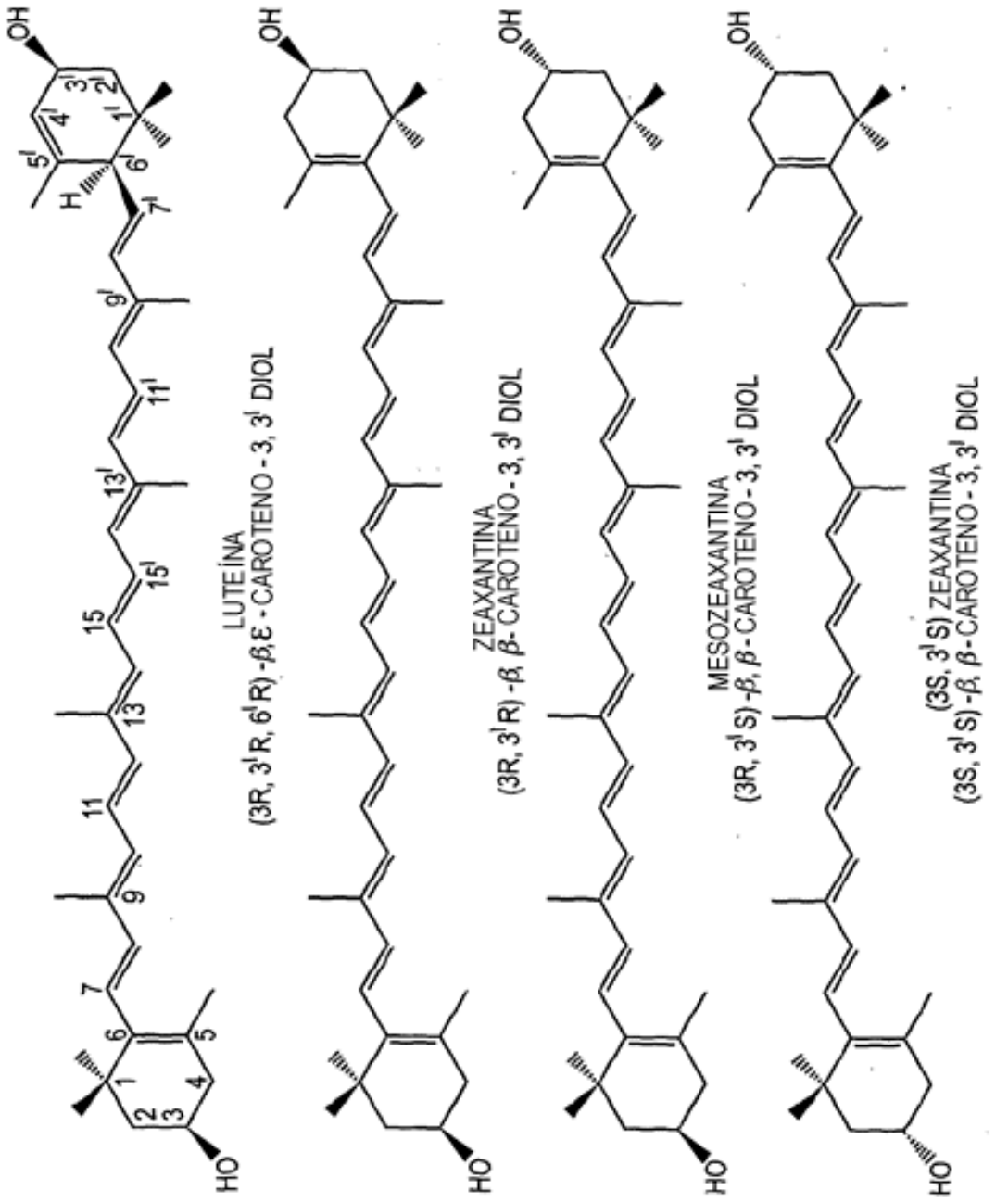
LUTEÍNA
(3R, 3' R, 6' R) -β,ε - CAROTENO - 3, 3' DIOL
ZEAXANTINA
(3R, 3' R) -β, β- CAROTENO - 3, 3' DIOL
MESOZEAXANTINA
(3R, 3' S) -β, β - CAROTENO - 3, 3' DIOL
(3S, 3' S) ZEAXANTINA
(3S, 3' S) -β, β - CAROTENO - 3, 3' DIOL

FIG. 1

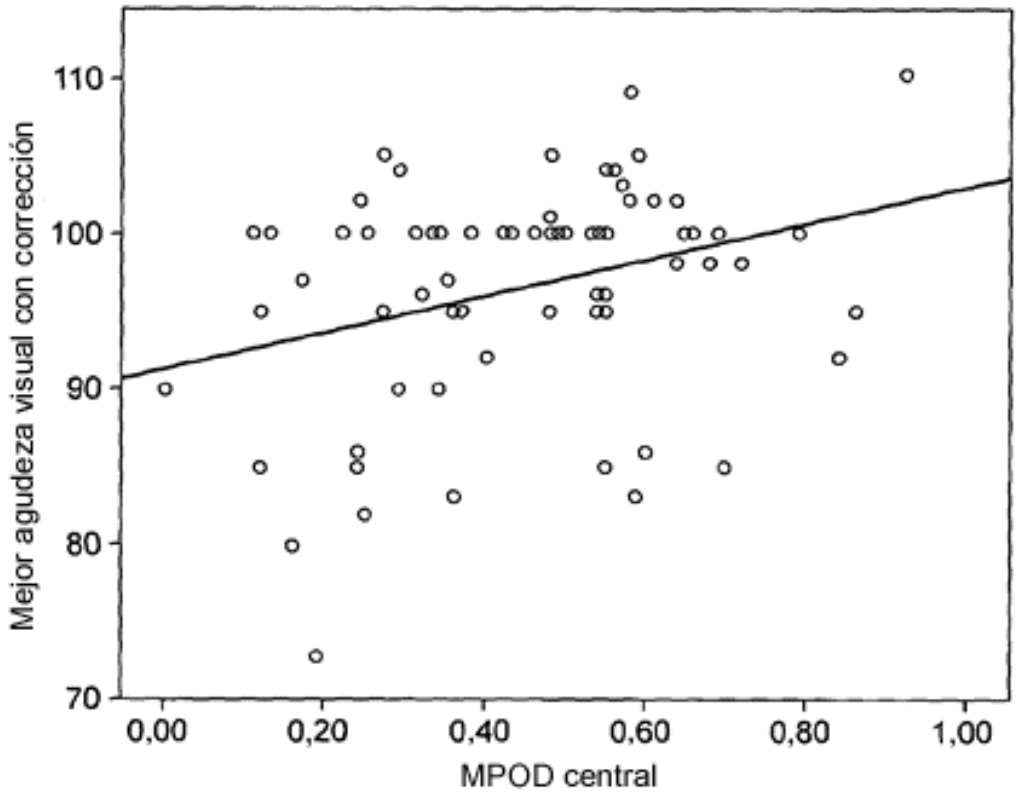
Mejor agudeza visual con corrección
110
100
90
80
70
0,00
0,20
0,40
0,60
0,80
1,00
MPOD central

FIG. 2

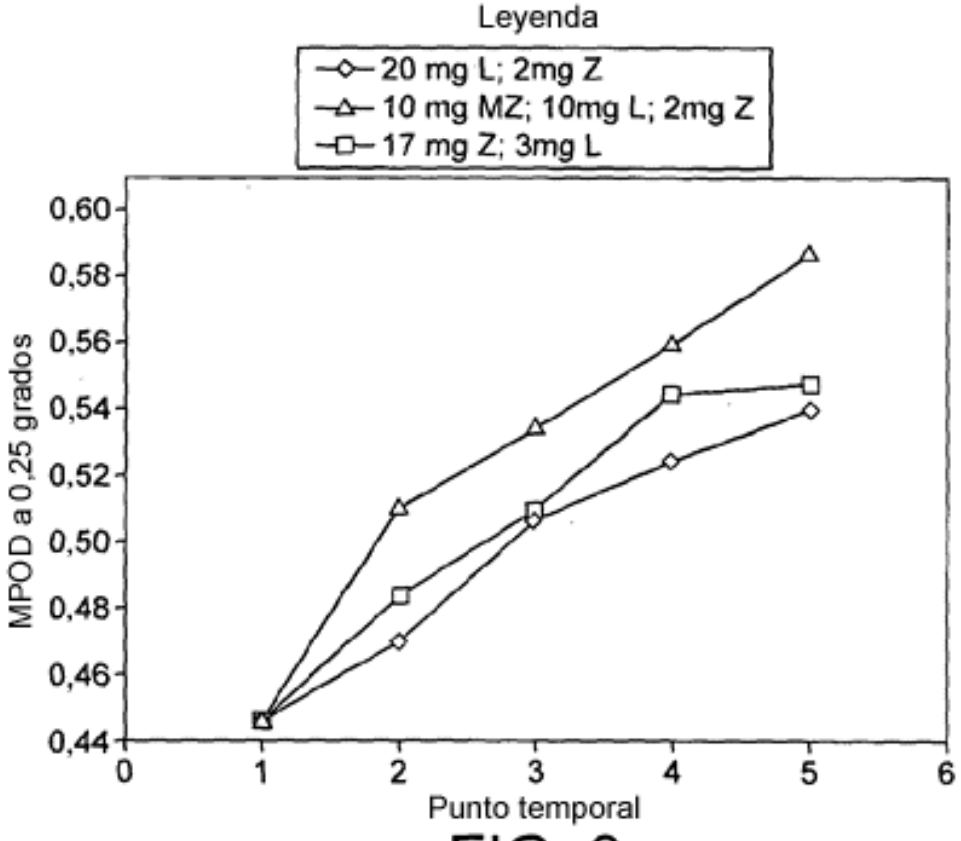
Leyenda
20 mg L; 2mg Z
10 mg MZ; 10mg L; 2mg Z
17 mg Z; 3mg L
MPOD a 0,25 grados
0,60
0,58
0,56
0,54
0,52
0,50
0,48
0,46
0,44
0
1
2
3
4
5
6
Punto temporal

FIG. 3

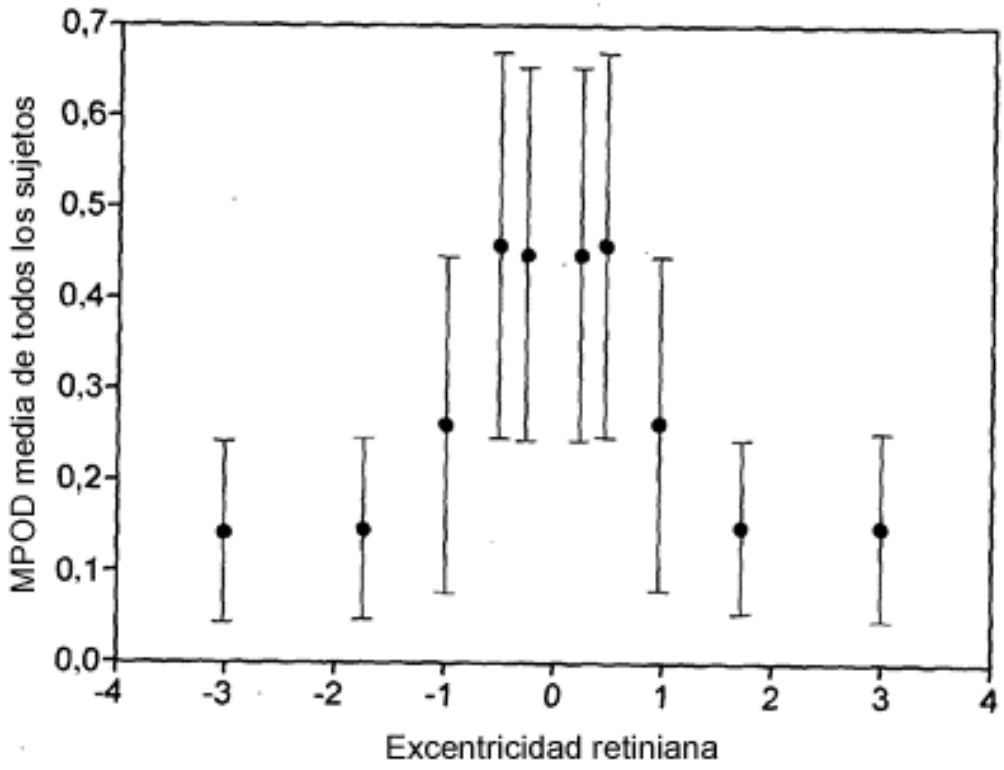
MPOD media de todos los sujetos
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
Excentricidad retiniana

FIG. 4

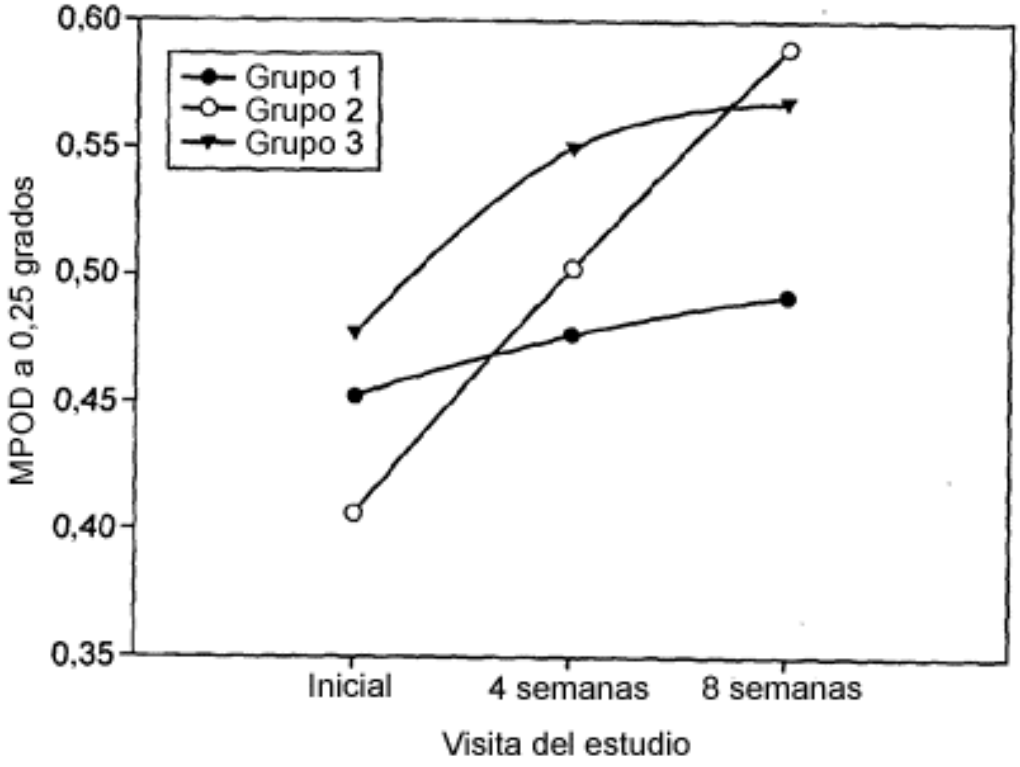
MPOD a 0,25 grados
0,60
0,55
0,50
0,45
0,40
0,35
Grupo 1
Grupo 2
Grupo 3
Inicial
4 semanas
8 semanas
Visita del estudio

FIG. 5

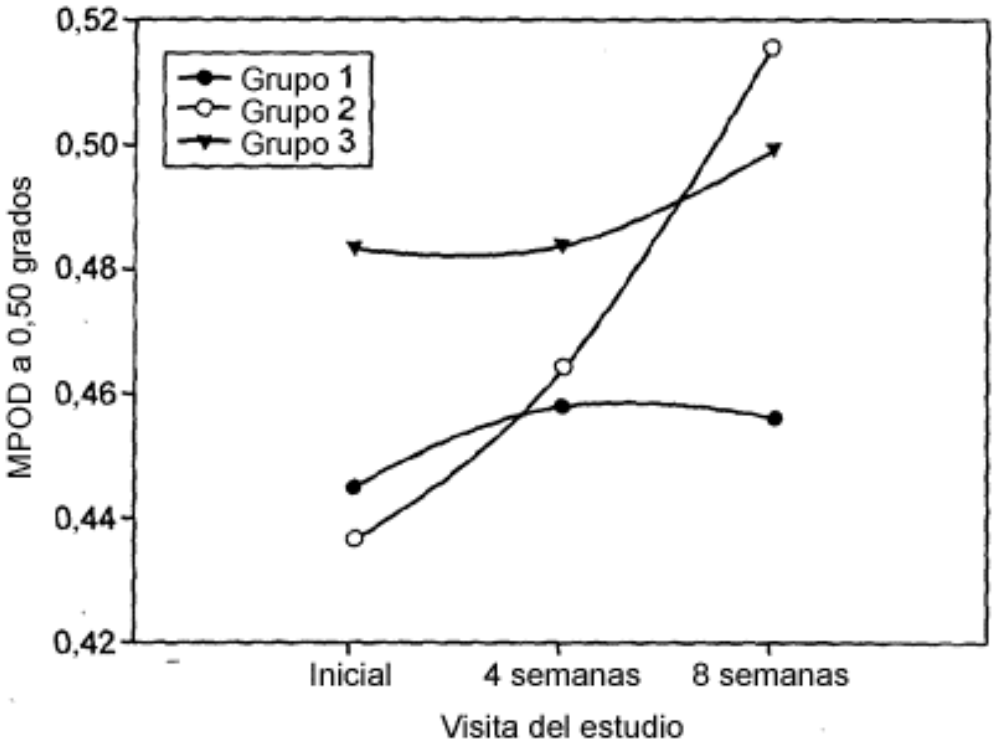
0,52
0,50
0,48
0,46
0,44
0,42
MPOD a 0,50 grados
Grupo 1
Grupo 2
Grupo 3
Inicial
4 semanas
8 semanas
Visita del estudio

FIG. 6

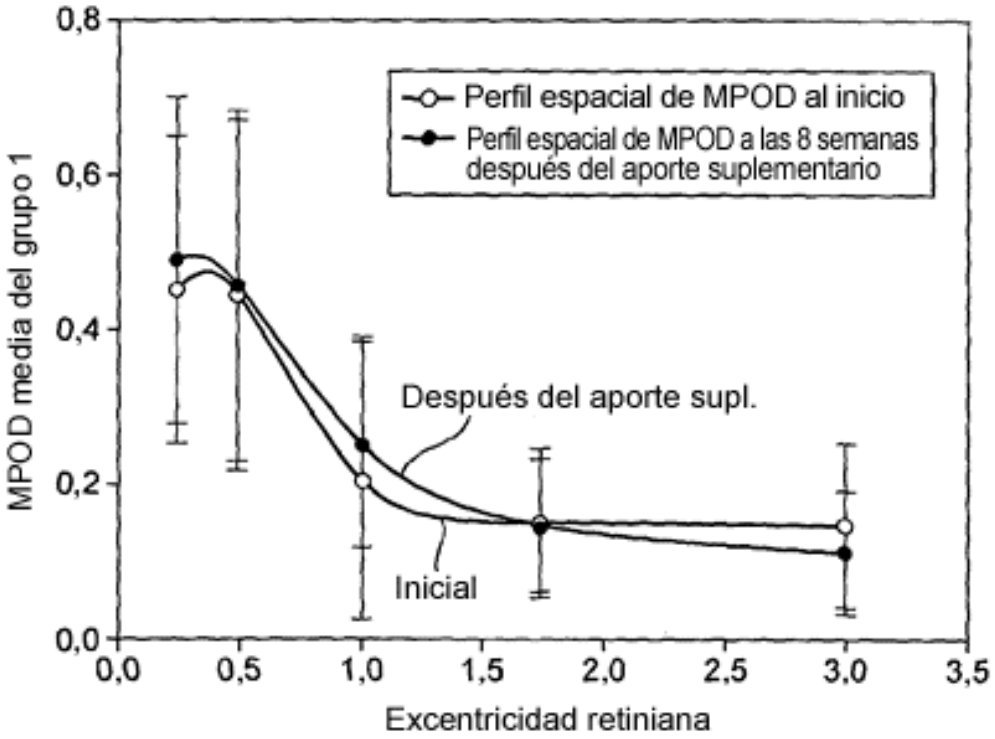
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
MPOD media del grupo 1
Perfil espacial de MPOD al inicio
Perfil espacial de MPOD a las 8 semanas después del aporte suplementario
Después del aporte supl.
Inicial
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5
Excentricidad retiniana

FIG. 7

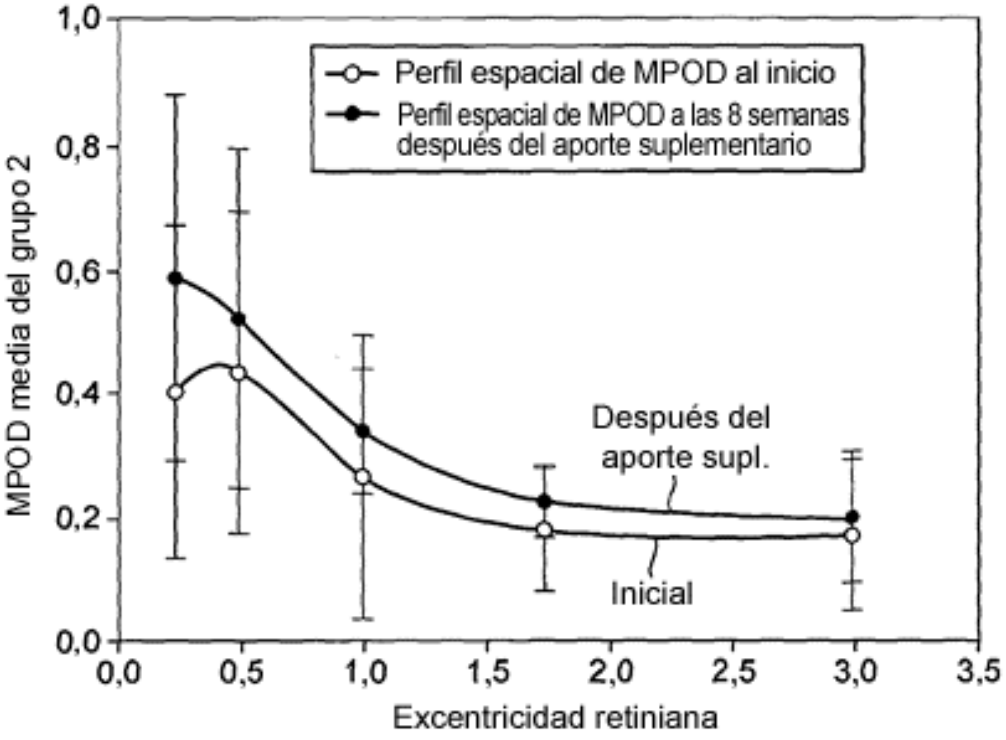
Perfil espacial de MPOD al inicio
Perfil espacial de MPOD a las 8 semanas después del aporte suplementario
MPOD media del grupo 2
Después del aporte supl.
Inicial
Excentricidad retiniana
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
0,5
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5

FIG. 8

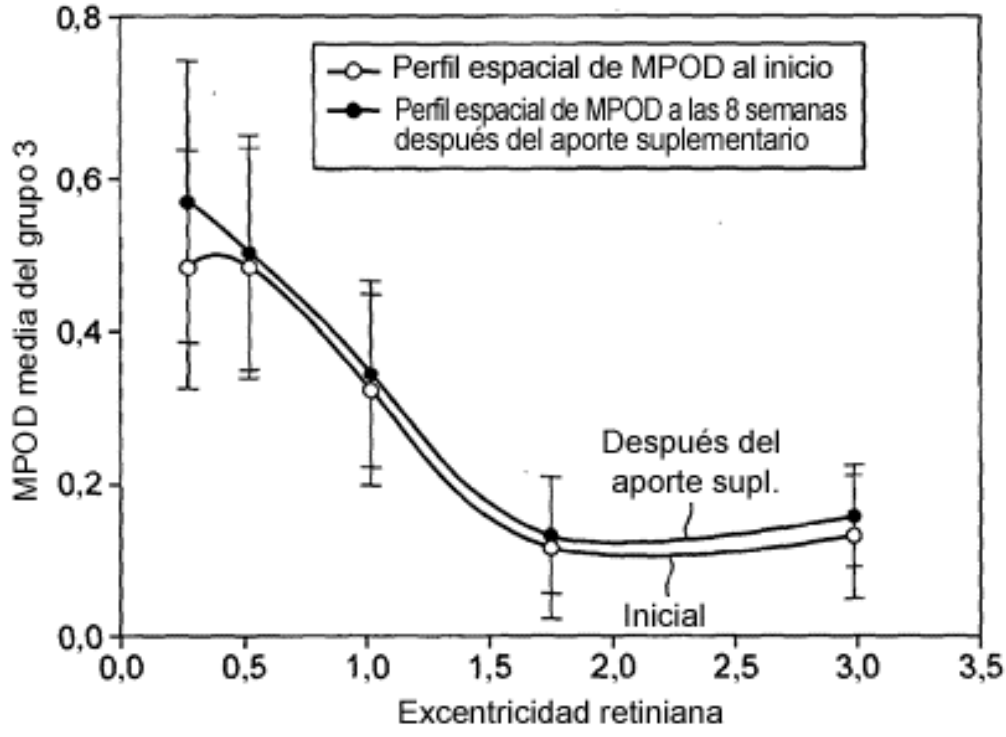
Perfil espacial de MPOD al inicio
Perfil espacial de MPOD a las 8 semanas después del aporte suplementario
MPOD media del grupo 3
Después del aporte supl.
Inicial
Excentricidad retiniana
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5

FIG. 9

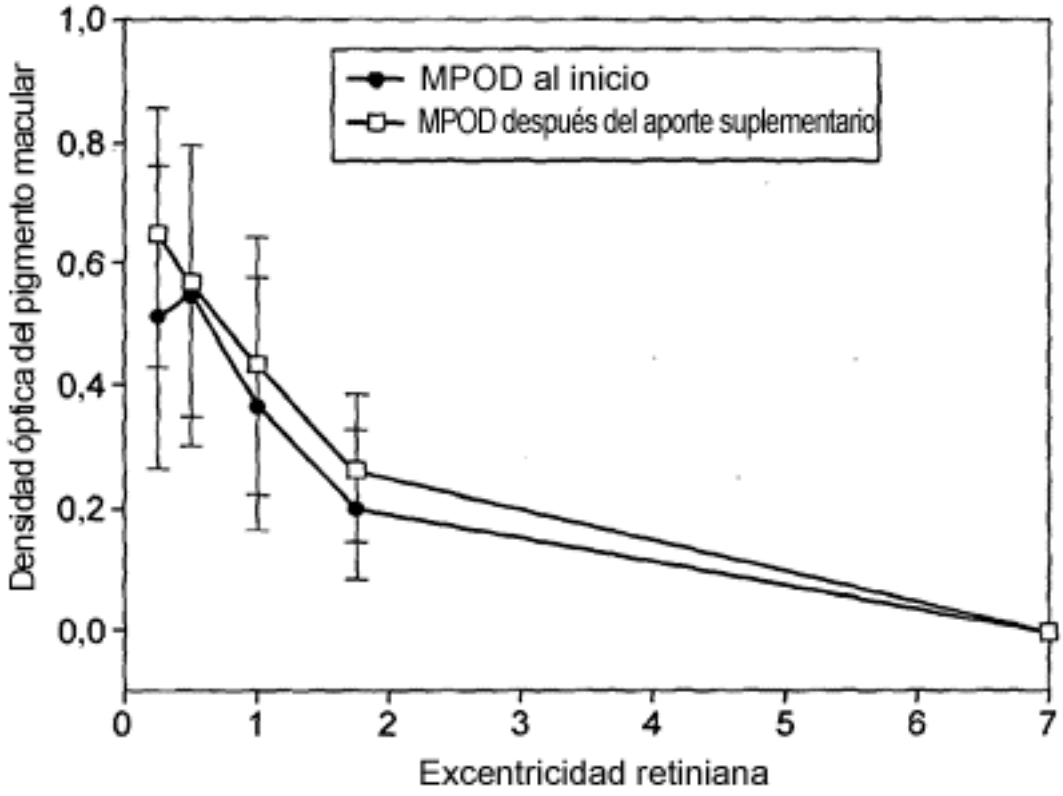
MPOD al inicio
MPOD después del aporte suplementario
Densidad óptica del pigmento macular
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
1
2
3
4
5
6
7
Excentricidad retiniana

FIG. 10