



**Universidad  
Zaragoza**

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

**TRABAJO FINAL DE GRADO:**

**EVALUACIÓN DE COMPLEMENTOS NUTRICIONALES  
CON INDICACIONES EN LA SALUD OCULAR**

**AUTOR: DAVID CORZÁN LÓPEZ.**

**TUTORA: LORENA FUENTES BROTO**

*(Área de Fisiología).*

*24 de noviembre de 2015*

## **RESUMEN:**

**OBJETIVO:** Evaluar los complementos nutricionales indicados para la Salud Ocular comercializados en España, mediante la revisión científica de la eficacia de los ingredientes de dichos complementos con el fin de poder redactar unas recomendaciones para los profesionales de la salud, incluyendo una dieta estándar con los alimentos que contengan los componentes con eficacia científica en la salud ocular.

**MÉTODOS:** En primer lugar se realizó una extensa revisión bibliografía sobre el aspecto nutricional en las patologías oculares más frecuentes y los distintos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de suplementos nutricionales en estas patologías. Posteriormente, se estudió el conjunto de complementos nutricionales dirigidos a la salud ocular comercializados en España, especificando cada uno de sus componentes. Los complementos nutricionales se evaluaron gracias a las conclusiones de la revisión bibliográfica sobre la eficacia de sus componentes realizada previamente. Además, se realizaron unas pautas nutricionales que faciliten el asesoramiento sobre los complementos nutricionales para la salud ocular. En último lugar, se elaboró una dieta estándar incluyendo alimentos que contienen componentes con eficacia demostrada y que puedan aportar beneficios en la salud ocular.

**RESULTADOS:** De los 64 suplementos estudiados, se han seleccionado un total final de 7 complementos que contienen los componentes y las cantidades de éstos adecuadas a la salud ocular. También se presenta una dieta equilibrada tipo que asegura la ingesta de los mismos nutrientes y las cantidades de éstos adecuadas a la preservación de la salud ocular.

**CONCLUSIONES:** Deben realizarse estudios más precisos, duraderos y fiables que permitan establecer correctamente cuáles son las cantidades exactas a partir de las cuales un componente nutricional tiene efecto sobre la salud ocular. Sería recomendable que el profesional Dietista-Nutricionista incluyera en el proceso de elaboración de las dietas los alimentos que contienen componentes eficaces en la salud ocular.

## **ÍNDICE:**

<b>1. OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>2</b>
<b>3. REVISIÓN DE LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS OCULARES .....</b>	<b>2</b>
<b>3.1- RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL OJO .....</b>	<b>2</b>
ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR.....	4
FOTORRECEPTORES Y FOTOPIGMENTOS.....	7
LA VÍA VISUAL.....	8
<b>3.2- DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE) .....</b>	<b>9</b>
INTRODUCCIÓN .....	9
CLASIFICACIÓN .....	10
ESTUDIOS SOBRE DMAE .....	11
AREDS Y AREDS2 .....	11
OTROS ESTUDIOS .....	13
<b>3.3- GLAUCOMA .....</b>	<b>14</b>
INTRODUCCIÓN .....	14
CLASIFICACIÓN .....	14
ETIOLOGÍA.....	15
GLAUCOMA Y SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO Y HIERRO.....	16
GLAUCOMA Y CONSUMO DE CAFEÍNA Y CAFÉ .....	18
<b>3.4- CATARATAS.....</b>	<b>20</b>
INTRODUCCIÓN .....	20
CLASIFICACIÓN .....	20
EPIDEMIOLOGÍA .....	21
FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA.....	21
<b>3.5- RETINOSIS PIGMENTARIA (RP) .....</b>	<b>23</b>
INTRODUCCIÓN .....	23
COMPONENTES NUTRICIONALES RELACIONADOS CON LA RP .....	23
<b>3.6- RETINOPATÍA EN PREMATUROS (REP) .....</b>	<b>24</b>
INTRODUCCIÓN .....	24
EPIDEMIOLOGÍA .....	25
FASES DE LA PATOLOGÍA .....	25
PREVENCIÓN Y FACTORES DE LA REP .....	27
<b>4. REVISIÓN DE LOS DIFERENTES COMPONENTES NUTRICIONALES.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1- CAROTENOIDES.....</b>	<b>31</b>
3.1.1- LUTEINA y ZEAXANTINA .....	33
LOS CAROTENOIDES MACULARES Y SUS FUNCIONES.....	33
INTRODUCCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LUTEINA Y ZEAXANTINA .....	33
ESTUDIOS EN LOS QUE APARECE LA LUTEINA Y LA ZEAXANTINA .....	34
INGESTAS RECOMENDADAS .....	35
FUENTES ALIMENTICIAS DE LUTEINA Y ZEAXANTINA .....	36
ALMACENAMIENTO Y COCCIÓN DE LA LUTEINA Y ZEAXANTINA .....	36
3.1.2- ASTAXANTINA.....	37
<b>3.2- ACIDOS GRASOS.....</b>	<b>38</b>

LA INGESTA DE PESCADO .....	40
GRASAS POLIINSATURADAS E INGESTAS DE FRUTOS SECOS .....	41
ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS .....	42
ÁCIDOS GRASOS SATURADOS.....	42
COLESTEROL .....	42
GRASA TOTAL .....	42
GRASAS ANIMALES VS GRASAS VEGETALES .....	43
CONCLUSIONES SOBRE EL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS EN SALUD OCULAR.....	43
<b>3.3- VITAMINA C.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4- VITAMINA E .....</b>	<b>45</b>
<b>3.5- ZINC.....</b>	<b>47</b>
<b>3.6- VITAMINA D .....</b>	<b>48</b>
<b>3.7- CONCLUSIONES SOBRE LOS COMPONENTES NUTRICIONALES REVISADOS .....</b>	<b>49</b>
<b>5. CLASIFICACIÓN DE LOS SUPLEMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y DIETA TIPO SIN SUPLEMENTOS.....</b>	<b>57</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO II .....</b>	<b>69</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS:

<i>Figura 1. Anatomía superficial del ojo derecho.....</i>	<i>3</i>
<i>Figura 2: Corte sagital del ojo y sus estructuras accesorias.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 3 Sección a través de la porción anterior del globo ocular en la unión entre la córnea y la esclerótica. ....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 4: Estructura de los conos y bastones fotorreceptores. ....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 5: Vista superior de un corte transversal de los globos oculares y el cerebro.....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 6: En la figura se explica la función del sistema de defensa antioxidante de la glutaredoxina 1 en el cristalino. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generado por la dismutación del anión superóxido se degrada por varias vías, incluyendo la catalasa, la glutatión peroxidasa, y la reacción de Fenton. Una disminución de la relación A SH / S-S debida a la oxidación, puede ser revertida por la glutatión reductasa o glutaredoxina 1; este último reduce específicamente los proteinthiol disulfuros mixtos.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 8: Infección, inflamación, y retinopatía de la prematuridad .....</i>	<i>27</i>

## ÍNDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1. Componentes revisados y dosis de los mismos recomendadas o utilizadas en los ensayos clínicos sobre patologías oculares. ....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 2. Clasificación de los complementos nutricionales comercializados en España .....</i>	<i>55</i>

## LISTADO DE ABREVIATURAS:

DMAE: Degeneración macular Asociada a la Edad.	ERG: Electroretinogramas.
RPE: Epitelio Pigmentario de la Retina.	EPO: Eritropoyetina.
IL-8: Interleucina-8.	VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
AREDS: Estudio de la Enfermedad Ocular Relacionada con la Edad.	IGF-1: Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1.
PUFAs: Ácidos Grasos Poliinsaturados.	ATP: Adenosina Trifosfato.
RCT: Prueba Controlada Aleatorizada.	ROIs: Intermediarios Reactivos de Oxígeno.
EPA: Ácido eicosapentanoico.	MZ: Mesozeaxantina.
DHA: Ácido Docosahexanoico.	L: Luteína.
W-3: Omega-3.	Z: Zeaxantina.
PIO: Presión intraocular.	MP: Pigmento Macular.
XFG: Exfoliación de Glaucoma.	HDLs: Lipoproteínas de Alta Densidad.
GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.	LDLs: Lipoproteínas de Baja Densidad.
XFS: Síndrome de Exfoliación.	Estudio LAST: Lutein Antioxidant Supplementation Trial.
NHANES: Encuesta sobre nutrición y salud nacional.	IDR: Ingesta Diaria Recomendada.
CDC: Centro de control y prevención de enfermedades.	NF-kb: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
TM: malla trabecular.	EDCC: Estudio de caso control de enfermedades de los ojos.
LOXL-1: Genes lisil-oxidasa.	EUREYE: Estudio europeo de ojos.
Hcy: Homocisteína.	MPOD: Densidad del pigmento macular óptico.
PSC: Cataratas Subcapsulares.	CNV: Neovascularización Coroidal.
CAE: Cataratas Asociadas a la Edad.	POLANUT: Estudio de la encuesta dietética de las patologías oculares asociadas a la edad.
RP: Retinosis Pigmentaria.	
ECA: Ensayos Controlados Aleatorios.	

## **1. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar los complementos nutricionales indicados para la Salud Ocular comercializados en España, mediante la revisión científica de la eficacia de los ingredientes de dichos complementos con el fin de poder redactar unas recomendaciones para los profesionales de la salud, incluyendo una dieta estándar con los alimentos que contengan los componentes con eficacia científica en la salud ocular.

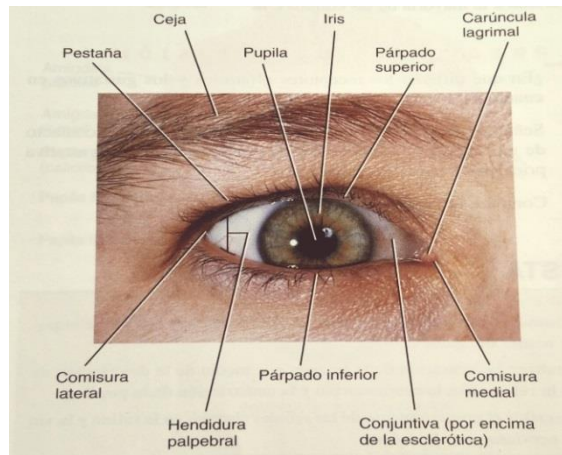
## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

En primer lugar se realizó una extensa revisión bibliografía sobre el aspecto nutricional en las patologías oculares más frecuentes y los distintos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de suplementos nutricionales en estas patologías. Posteriormente, se estudió el conjunto de complementos nutricionales dirigidos a la salud ocular comercializados en España, especificando cada uno de sus componentes. Los complementos nutricionales se evaluaron gracias a las conclusiones de la revisión bibliográfica sobre la eficacia de sus componentes realizada previamente. Además, se realizaron unas pautas nutricionales que faciliten el asesoramiento sobre los complementos nutricionales para la salud ocular. En último lugar, se elaboró una dieta estándar incluyendo alimentos que contienen componentes con eficacia demostrada y que puedan aportar beneficios en la salud ocular.

## **3. REVISIÓN DE LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS OCULARES**

### ***3.1- RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL OJO***

La vista es extremadamente importante para la supervivencia humana. Más de la mitad de los receptores sensitivos del cuerpo humano se localizan en el ojo, y gran parte de la corteza cerebral participa en el procesamiento de la información visual. A continuación examinaremos brevemente las estructuras accesorias del ojo, el globo ocular, la fisiología de la visión y la vía visual desde el ojo hasta el cerebro (1).



**Figura 1. Anatomía superficial del ojo derecho.**

Las estructuras accesorias del ojo son los párpados, las pestañas, las cejas, el aparato lagrimal y los músculos extrínsecos del ojo.

Los párpados se dividen en superior e inferior y ocluyen los ojos durante el sueño, protegen de la luz excesiva y de cuerpos extraños, y esparcen una secreción lubricante sobre los globos oculares. En la comisura medial hay una elevación pequeña y rojiza, la carúncula lagrimal, que contiene glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. El material blancuzco (legaña o lagaña) que a veces se acumula en la comisura medial proviene de estas glándulas (1).

Desde la superficie hacia la profundidad, cada párpado está constituido por epidermis, dermis, tejido subcutáneo, fibras del músculo orbicular, tarso, glándulas tarsales y conjuntiva.

Las pestañas, que se proyectan desde los bordes de cada párpado, y las cejas, que se arquean transversalmente sobre los párpados, ayudan a proteger al globo ocular de cuerpos extraños, la transpiración y los rayos directos del sol (1).

Las glándulas sebáceas de la base de los folículos pilosos de las pestañas, llamadas glándulas sebáceas ciliares, liberan un líquido lubricante en los folículos. La infección de estas glándulas se denomina orzuelo (1).

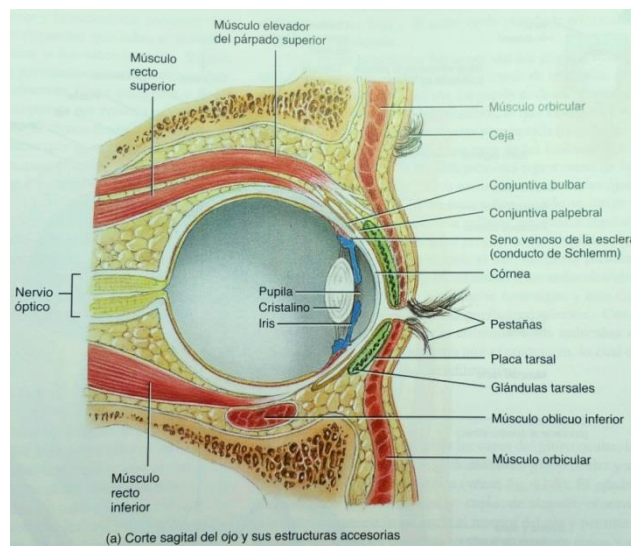
El aparato lagrimal es un grupo de estructuras que produce y drena el líquido lagrimal o lágrimas. Las glándulas lagrimales, cada una del tamaño y formas similares a las de una almendra, secretan el líquido lagrimal, que drena a través de 6 a 12 conductillos lagrimales secretores, los cuales vacían las lágrimas sobre la superficie de la conjuntiva del párpado superior. Desde allí las lágrimas pasan medialmente sobre la superficie anterior del globo ocular y se introducen en dos pequeños orificios llamados puntos lagrimales. El líquido producido por estas glándulas es una solución acuosa que contiene sales, algo de mucus y lisozima, una enzima bactericida protectora. El líquido protege, limpia, lubrica y humedece el globo ocular. Después de secretarse en las glándulas lagrimales, el

líquido lagrimal se distribuye sobre la superficie del globo ocular mediante el parpadeo. Cada glándula produce al día, alrededor de 1 ml de líquido lagrimal (1).

Cada ojo se mueve por la acción de seis músculos extrínsecos: recto superior, recto inferior, recto externo, recto interno, oblicuo superior y oblicuo inferior. Están inervadas por los nervios craneales III, IV o VI (1).

### ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR

Desde el punto de vista anatómico, la pared del globo ocular consta de tres capas: la capa fibrosa, la capa vascular y la retina (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



**Figura 2: Corte sagital del ojo y sus estructuras accesorias.**

La capa fibrosa es la cubierta superficial del globo ocular y está constituida por la córnea, anterior y la esclerótica, posterior. La córnea es una túnica transparente que cubre al iris coloreado. Su curvatura ayuda a enfocar la luz sobre la retina. Su cara anterior está formada por epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado. En la capa media se observan fibras colágenas y fibroblastos, y la cara posterior está compuesta por epitelio pavimentoso plano.

La esclerótica o esclera, el “blanco” del ojo, es una capa de tejido conectivo denso formada principalmente por fibras colágenas y fibroblastos. En la unión de la esclerótica y la córnea se observa un orificio conocido como seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm). Un líquido denominado humor acuoso drena dentro de este seno (1).

La capa vascular o úvea es la capa media del globo ocular. Consta de tres partes: la coroides, los cuerpos ciliares y el iris. La coroides muy vascularizada, es la porción posterior de la capa vascular y tapiza la mayor parte de la cara posterior de la esclerótica. Sus numerosos vasos sanguíneos irrigan la cara posterior de la retina. La coroides también contiene melanocitos que producen el pigmento melanina, la cual le confiere un color pardo a esta capa. La melanina presente en la coroides absorbe



los rayos de luz dispersos y ello evita la reflexión y la dispersión de la luz dentro del globo ocular. Como resultado, la imagen proyectada en la retina por la córnea y el cristalino permanece nítida y clara (1).

En la porción anterior de la capa vascular, la coroides se continúa con el cuerpo ciliar, que se extiende desde la ora serrata, el margen anterior aserrado de la retina, hasta un punto justo por detrás de la unión de la esclerótica y la córnea (1).

Como la coroides, el cuerpo ciliar se presenta de color pardo oscuro porque contiene melanocitos productores de melanina. Además, el cuerpo ciliar está constituido por los procesos ciliares y el músculo ciliar. Los procesos ciliares son protusiones o pliegues en la cara interna del cuerpo ciliar y contienen capilares sanguíneos que secretan el humor acuoso. El músculo ciliar es una banda circular de músculo liso. La contracción o relajación de este músculo modifica la tensión de las fibras zonulares, lo cual altera la forma del cristalino y lo adapta a la visión próxima o a la visión lejana (1).

El iris, la porción coloreada del globo ocular, está suspendido entre la córnea y el cristalino. Está constituido por melanocitos y fibras radiales y circulares de músculo liso. La cantidad de melanina en el iris determina el color del ojo. Una de las principales funciones del iris es regular la cantidad de luz que entra en el globo ocular a través de la pupila, el orificio que se halla en el centro del iris (1).

La tercera y más interna de las capas del globo ocular, la retina, tapiza las tres cuartas partes posteriores del globo ocular y representa el comienzo de la vía óptica. La retina está constituida por una capa pigmentaria y una capa nerviosa. La capa pigmentaria es una lámina de células epiteliales que contienen melanina, localizada entre la coroides y la parte nerviosa de la retina. La capa nerviosa es una evaginación del cerebro multilaminada que procesa los datos visuales antes de enviar los impulsos nerviosos hacia los axones que forman el nervio óptico (1).

Antes de describir las diez capas de la retina es importante identificar los tipos celulares que hay en ella. Esta identificación ayudará a entender las relaciones funcionales entre las células. Por razones de conveniencia, las neuronas y las células de sostén pueden clasificarse en cuatro grupos celulares:

- Fotorreceptores, que son los conos y los bastones de la retina.
- Neuronas de conducción que son las células bipolares y las células ganglionares.
- Neuronas de asociación y otras neuronas, que son las células horizontales, las células centrífugas, las células interplexiformes y las células amacrinas.
- Células de sostén que son las células de Muller, los microgliocitos y los astrocitos.

La distribución y las asociaciones específicas de los núcleos y las prolongaciones de estas células determinan que la retina esté organizada en diez capas que se identifican con el microscopio óptico.

De afuera hacia adentro estas capas son las siguientes:

- Epitelio pigmentario: la capa externa de la retina, que en realidad no pertenece a la retina nerviosa sino que está asociada con ella.

- Capa de conos y bastones, que contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras.
- Capa (o membrana) limitante externa, el límite superficial (apical) de las células de Muller.
- Capa nuclear externa, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de los conos y los bastones.
- Capa plexiforme externa, en la que se hallan las prolongaciones de los conos y los bastones y las prolongaciones de las células horizontales, las células amacrinas y las neuronas bipolares con las que establecen sinapsis (2).

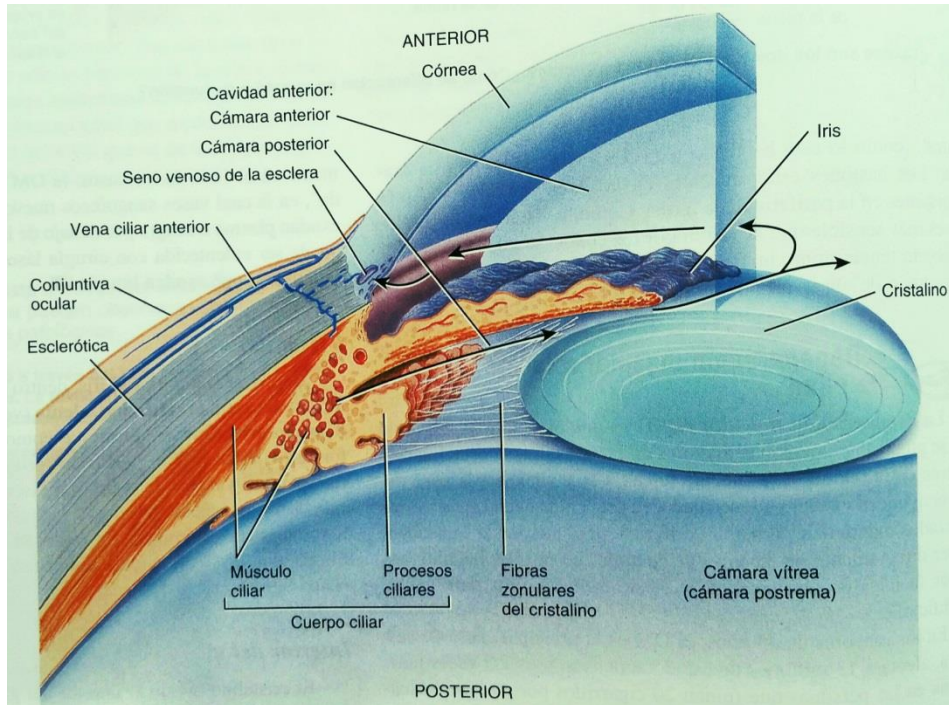
La mácula lútea está en el centro exacto de la cara posterior de la retina, en el eje visual del ojo. La fovea central, una pequeña depresión en el centro de la mácula lútea, contiene solo conos. La fovea central es el área con la mayor agudeza o resolución visual. Los bastones están ausentes en la fovea central y son más abundantes en la periferia de la retina (1).

Detrás de la pupila y el iris, dentro de la cavidad del globo ocular, se encuentra el cristalino o lente. Está rodeado de una cápsula de tejido conectivo claro y se mantiene en su posición gracias a fibras zonulares circulares, las cuales se unen a los procesos ciliares. El cristalino ayuda a enfocar la imagen en la retina para facilitar la visión nítida (1).

El cristalino divide el interior del globo ocular en dos cavidades: la cavidad anterior y la cámara vítrea. La cámara anterior está constituida por dos cámaras. La cámara anterior situada entre la córnea y el iris y la cámara posterior que se halla por detrás del iris y frente a las fibras nodulares y el cristalino. Tanto la cámara anterior como la posterior están llenas de humor acuoso, un líquido que nutre al cristalino y a la córnea (1).

Aunque la transparencia del cristalino es frecuentemente interpretada como un indicativo de ausencia de estructura, el cristalino está exquisitamente organizado. Una sola capa de células epiteliales se encuentra directamente debajo de la superficie de la cápsula de colágeno en la cual se encuentra el cristalino. Las células epiteliales en la región germinativa se dividen, migran posteriormente, y se diferencian en las fibras del cristalino. La transparencia del cristalino es posible gracias a la organizada configuración de las fibras cristalinas, las cuales están generalmente exentas de orgánulos celulares. Los primeros productos genéticos de las fibras es lo que se denomina como cristalino. En los cristalinos jóvenes, la flexibilidad de las fibras, particularmente en las áreas corticales, facilitan la acomodación del cristalino, permitiendo al ojo focalizar la visión tanto cercana como lejana (3). A lo largo de la vida se van formando nuevas células, pero las células viejas no se suelen perder. Lo que sucede es que se comprimen y compactan en el centro del núcleo del cristalino. Esto origina una deshidratación simultánea de las fibras. El metabolismo es diferente en el tejido epitelial/subcapsular, en la corteza y en el núcleo del cristalino. Esto sucede debido al derramamiento del núcleo de fibras celulares en el interior de la corteza y del núcleo (4).

La segunda cavidad del globo ocular, más grande que la cavidad anterior, es la cámara vítrea (cámara postrema), interpuesta entre el cristalino y la retina. Dentro de la cámara vítrea está el cuerpo vítreo, una sustancia gelatinosa que mantiene a la retina estirada contra la coroides y le da una superficie uniforme para la recepción de imágenes nítidas. La presión del ojo, llamada presión intraocular, se produce principalmente por el humor acuoso y en parte por el humor vítreo; suele rondar los 16 mm Hg (milímetros de mercurio). La presión intraocular mantiene la forma del globo ocular e impide que éste se colapse (1).



*Figura 3 Sección a través de la porción anterior del globo ocular en la unión entre la córnea y la esclerótica.*

### **FOTORRECEPTORES Y FOTOPIGMENTOS**

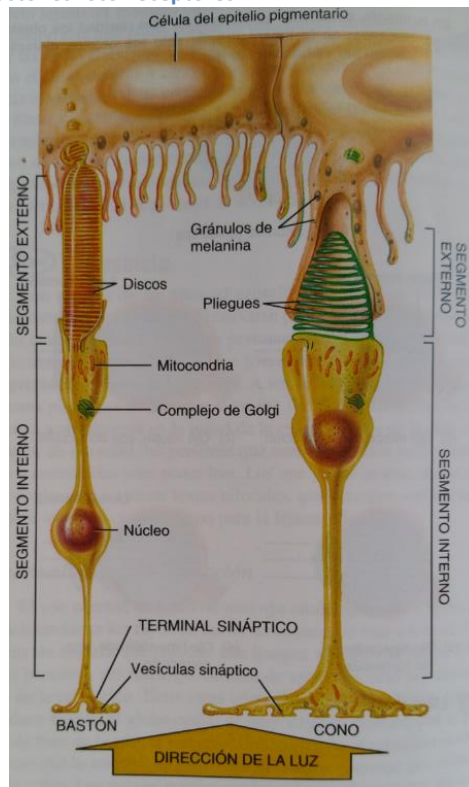
Los bastones y conos reciben este nombre por el aspecto que tienen los segmentos externos de cada uno de estos fotorreceptores. Los segmentos externos de los bastones son cilíndricos o con forma de bastón; los de los conos son estrechos o con forma de cono. La transducción de la energía lumínica en un potencial receptor tiene lugar en el segmento externo tanto de los bastones como de los conos. Los fotorreceptores son proteínas integrales de la membrana plasmática de los segmentos externos. En los conos, la membrana plasmática se pliega sobre si misma; en los bastones los pliegues están separados de la membrana plasmática a manera de discos. El segmento externo de cada bastón contiene alrededor de 1000 discos (1).

Los segmentos externos de los fotorreceptores se renuevan con una velocidad sorprendente. En los bastones, se añaden al segmento externo entre uno y tres discos nuevos por hora, mientras que los discos viejos se mueven hacia el extremo y son fagocitados por las células epiteliales pigmentarias. El segmento interno contiene el núcleo celular, el complejo de Golgi y muchas mitocondrias. En este

extremo proximal, el fotorreceptor se expande en un terminal sináptico con forma de bulbo lleno de vesículas sinápticas (1).

El primer paso en la transducción visual es la absorción de la luz por un fotopigmento, proteína coloreada que sufre cambios estructurales cuando absorbe la luz, en el segmento externo de un fotorreceptor. La absorción de la luz actúa como iniciador de los fenómenos que llevan a la producción de un potencial receptor. El único tipo de fotopigmento presente en los bastones es la rodopsina. Existen tres tipos distintos de fotopigmentos de los conos en la retina, uno en cada uno de los tres tipos de conos.

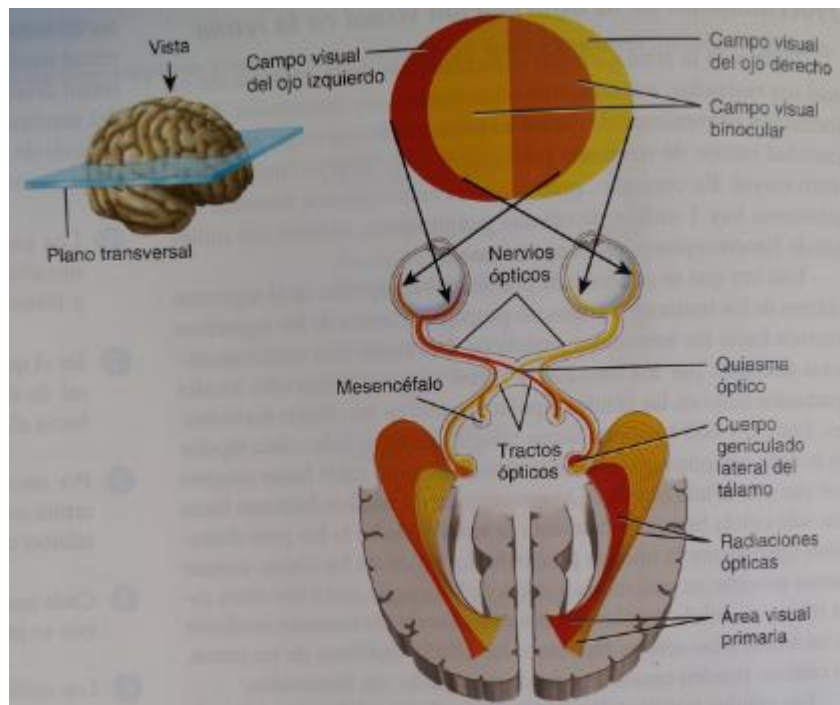
Figura 4: Estructura de los conos y bastones fotorreceptores.



Todos los fotopigmentos asociados a la visión constan de dos partes: una glucoproteína conocida como opsina y un derivado de la vitamina A llamado retinal. Los derivados de la vitamina A se forman a partir del caroteno. El retinal es la parte que absorbe la luz en todos los fotopigmentos. En la retina humana existen cuatro tipos de opsinas, tres en los conos y una en los bastones (rodopsina). Las pequeñas variaciones en las secuencias de los aminoácidos de las opsinas les permiten a los bastones y conos absorber diferentes colores de la luz entrante (1).

### LA VÍA VISUAL

Las señales visuales en la retina sufren un procesamiento considerable en las sinapsis entre varios tipos de neurona. Luego, los axones de las células ganglionares de la retina que constituyen el nervio óptico (II nervio craneal), abandonan el globo ocular y permiten la salida de la información visual desde la retina hacia el cerebro (1).



**Figura 5: Vista superior de un corte transversal de los globos oculares y el cerebro.**

Los axones dentro del nervio óptico pasan a través del quiasma óptico, el punto en el que se cruzan los nervios ópticos. Algunos axones pasan al lado opuesto, otros no. Después de atravesar el quiasma óptico, los axones, que ahora forman parte del tracto óptico, entran en el cerebro y arriban al cuerpo geniculado lateral del tálamo. En éste hacen sinapsis con neuronas cuyos axones forman las radiaciones ópticas, las cuales se proyectan a las áreas visuales primarias en los lóbulos occipitales de la corteza cerebral y de esta manera comienza la percepción visual (1).

Después de esta breve introducción anatómo-fisiológica sobre las diferentes estructuras que podemos encontrar en el ojo, pasamos a desarrollar las patologías visuales más frecuentes relacionadas con la nutrición.

### ***3.2- DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)***

#### ***INTRODUCCIÓN***

La degeneración macular asociada a la edad (*DMAE*) es la principal causa de la deficiencia visual grave en los países desarrollados. A medida que la proporción de personas mayores ha ido creciendo rápidamente, la *DMAE* se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel mundial (5).

La *DMAE* es una enfermedad ocular que destruye gradualmente la mácula, la parte de la retina con una alta densidad en fotorreceptores, que son los responsables de la agudeza visual de alta resolución. Esta parte de la retina es capaz de recibir señales de luz, y rápidamente convertir dichas señales en señales químicas, y luego en eléctricas que se envían al cerebro a través del nervio óptico. Entonces, el cerebro convierte estas señales eléctricas en las imágenes que vemos. Sin embargo, si

los fotorreceptores en la mácula se dañan, como en la DMAE, el centro del campo de visión se distorsiona o se pierde (6).

Los fotorreceptores están expuestos a un gran estrés oxidativo en forma de luz y de oxígeno (7). Como resultado, el exterior de los segmentos de los fotorreceptores (un 10% aproximadamente) se desprenden cada noche. Estos deben ser digeridos, degradados y los restos son eliminados por el epitelio pigmentario de la retina (RPE), que se encuentra por detrás de la fotorreceptores (8). Un apoyo nutricional adecuado al RPE, facilita la rotación eficiente de los fotorreceptores.

El estrés oxidativo y la inflamación son eventos biológicos interrelacionados (9) y ambos están implicados en la patogénesis de la DMAE (10,11,12). Existe un círculo vicioso en el que el estrés oxidativo provoca respuestas inflamatorias, y la inflamación promueve la producción de especies reactivas de oxígeno, todas ellas causando daño oxidativo (13,14). Debido a su alta tasa metabólica y a la acumulación de la lipofuscina relacionada con la edad, el EPR es un blanco primario de daño foto-oxidativo en el ojo (15). El EPR es también una importante fuente de citoquinas que regulan la respuesta inflamatoria en la retina (16,17,18). El círculo vicioso que genera la interacción entre el estrés oxidativo y respuestas inflamatorias en RPE, puede contribuir a la aparición y progresión de la DMAE. Cualquier enfoque que rompa el círculo vicioso entre el estrés oxidativo y la inflamación en el RPE podría ser una estrategia potencial para la prevención o el tratamiento de la DMAE (19).

Los resultados de un estudio muestran que el estrés fotooxidativo, inactiva el proteasoma en el RPE, y posteriormente altera la expresión de genes relacionados con la inflamación, tales como la baja regulación de MCP-1 y CFH, y también influyendo sobre la regulación de la Interleucina-8 (IL-8). Estos datos son consistentes, sabiendo gracias a un estudio previo, que la inactivación del proteosoma es un enlace mecánico que influye entre el estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias alteradas (20,21,22). Además, los datos indican que la suplementación con luteína o zeaxantina, puede romper parcialmente el ciclo entre el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en las células del EPR a través de la protección del proteasoma de inactivación.

Los efectos de la luteína y la zeaxantina en la protección de RPE del daño foto-oxidativo y su papel en la modulación de los genes relacionados con la inflamación puede ser uno de los mecanismos por los que la luteína dietética y la zeaxantina reducen el riesgo de DMAE (19).

### CLASIFICACIÓN

Se puede clasificar en DMAE neovascular (húmeda) y DMAE atrófica (seca). Aunque terapias con fármacos intraoculares han inhibido el factor de crecimiento endotelial vascular teniendo un efecto sustancial en la reducción de la discapacidad visual para la DMAE húmeda (23), la terapia no es



efectiva para la DMAE seca. Por lo tanto, la identificación de factores de riesgo modificables es un enfoque clave para reducir la carga de la enfermedad.

### ESTUDIOS SOBRE DMAE

El estudio de la enfermedad ocular relacionada con la edad (AREDS) ha investigado el papel de los suplementos dietéticos en la progresión de la DMAE. Una formulación de vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, y zinc mostró una reducción del riesgo del 34% en la progresión a partir de las etapas intermedias, hasta las etapas finales de los más de 6 años de seguimiento (24). Actualmente existen datos sobre el papel beneficioso del aumento de la ingesta dietética de carotenoides y antioxidantes, en DMAE que no son consistentes (25,26,27,28).

La acumulación de moléculas reactivas y radicales libres se sabe que causa daño celular en el cuerpo humano y promueve la inflamación. El estrés oxidativo y la inflamación han demostrado por varios estudios in vitro y estudios in vivo, que contribuyen a la formación y progresión de DMAE (29). Varios nutrientes incluyendo carotenoides (es decir, la luteína, la zeaxantina y  $\beta$ - caroteno), vitaminas B, C, E y D y Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFAs), poseen antioxidantes y tienen efectos antiinflamatorios (30).

Los PUFAs están presentes en la retina, y en particular en los segmentos externos de los fotorreceptores. Estos son susceptibles a la oxidación y se requerirá por tanto, la reposición constante. Los PUFAs más estudiados son los omega  $\Omega$ -3. Finalmente, el zinc está involucrado en la división celular y el crecimiento celular. Se postuló que este mineral ayuda a la prevención de la degeneración de la membrana de Bruch en la DMAE (31).

### AREDS Y AREDS2

El estudio de las enfermedades del ojo relacionadas con la edad, AREDS y AREDS2, son los estudios más largos y más sólidos en cuanto a evidencia científica, clasificados como RCT (prueba controlada aleatorizada) que investigan el papel de los nutrientes en la progresión de la DMAE (32,33).

El estudio AREDS se desarrolla desde 1995 hasta 2001 en USA. En el análisis se incluyen 3640 participantes con edades comprendidas entre los 55 y los 80 años. El grado de DMAE fue dividido en 4 categorías de acuerdo con el incremento de severidad: (32)

- Categoría 1: un pequeño número de drusas o no existencia de drusas.
- Categoría 2: anomalía pigmentaria, mayor número de drusas pequeñas o una drusa de tamaño mediano.
- Categoría 3: Atrofia geográfica que no envuelve el centro de la mácula, drusas intermedias extendidas o al menos una drusa grande.

- Categoría 4: DMAE avanzada o agudeza visual disminuida en un 5/8 debido a DMAE en un ojo.

Los sujetos fueron distribuidos al azar en las diferentes ramas de la intervención:

- Antioxidantes: vitamina C (500mg) + vitamina E (400 UI) + B- caroteno (15mg)
- Zinc (80mg) + cobre (2mg) para prevenir anemia.
- Antioxidantes + zinc y cobre.
- Placebo.

El riesgo de la progresión fue evaluado mediante un seguimiento durante un periodo total de 6.3 años. Teniendo en consideración solo las categorías 3 y 4, del grupo distribuido al azar de antioxidantes más zinc y cobre, hubo un 25% menos de progresión de DMAE, en comparación con el grupo placebo. No se encontró efecto alguno, en el uso de suplementos de la DMAE temprana (fases 1 y 2). Por lo tanto los autores concluyeron que los antioxidantes más el zinc deben ser tomados en las categorías 3 y 4 de pacientes mayores de 55 años que no fumen.

Un estudio de seguimiento observacional de los participantes del AREDS 5 años después de la conclusión del mismo, mostró el efecto beneficioso persistente de la combinación de antioxidantes y zinc (34). Sin embargo, estudios que usaron dosis similares de Beta-caroteno, encontraron un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en fumadores (35,36). Además, la dosis de zinc usada en el estudio, se cree por muchos investigadores que fue excesiva, y que condujo al incremento de hospitalizados del estudio AREDS, por infecciones en el tracto urinario.

Durante los siguientes años, algunas pequeños RCT fueron achacando un papel beneficioso a una alta ingesta de carotenoides en la dieta como la luteína y la zeaxantina, como también los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) (37,38,39,40,41). Por consiguiente apareció un nuevo estudio (AREDS2) cuya misión fue investigar el papel de esos nutrientes, en cara a la prevención de la progresión de la DMAE, los cuales se publicaron en mayo de 2013 (33).

Éste fue un gran RCT multicéntrico realizado en EE.UU., que se desarrolló entre 2006 y 2012 y que reclutó a 4.203 participantes de edades comprendidas entre 50 y 85 años, cumpliendo los criterios de pertenecer a la categoría 3 o 4 de la clasificación del estudio AREDS.

Los individuos fueron asignados al azar y distribuidos en los siguientes grupos:

- La fórmula AREDS.
- La fórmula AREDS + luteína (10 mg / día) + zeaxantina (2 mg / día).
- La fórmula AREDS + DHA (350 mg) + EPA (650 mg).
- La fórmula AREDS + luteína (10 mg / día) + zeaxantina (2 mg / día) y DHA (350 mg) + EPA (650 mg).

Los sujetos se sometieron a una asignación al azar secundaria para investigar el efecto de la eliminación de  $\beta$ -caroteno y la reducción de la dosis de zinc a 25 mg / día en la fórmula AREDS.



La primera asignación al azar reveló que los carotenoides del estudio anterior (estudio AREDS) y los suplementos PUFAs no tuvieron estadísticamente un efecto significativo sobre la progresión de la DMAE. El análisis de subgrupos no mostró ningún efecto en el uso de PUFAs. Sin embargo, hubo un efecto protector en los sujetos que tomaron luteína y zeaxantina en comparación con los individuos en el quintil más bajo de su ingesta dietética. Además, el análisis a posteriori, reveló una reducción del 10% en la progresión de la DMAE avanzada en pacientes que toman la formulación AREDS con luteína y zeaxantina en comparación con los que tenían la fórmula de nutrientes del estudio AREDS sin  $\beta$ -caroteno. No hubo disminución de la eficacia o reducción en la visión a causa de la exclusión de dosificación de zinc o  $\beta$ -caroteno menor partir de la fórmula AREDS. Por último, la incidencia de cáncer de pulmón (2%) en el grupo asignados al azar a  $\beta$ -caroteno fue aumentado significativamente. La mayoría de estos individuos eran ex fumadores. Los no fumadores actuales fueron asignados en el grupo de  $\beta$ -caroteno del estudio (42).

Como en el estudio AREDS, una de las limitaciones de AREDS2 era la inclusión de la mayoría de individuos caucásicos altamente educados y bien nutridos. Además, el diseño del estudio fue complejo, incluyendo la asignación al azar primaria y secundaria. Finalmente, no se incluyó ningún grupo placebo en el estudio. En resumen, la formulación AREDS se debe utilizar con una dosis de zinc inferior y no introducir  $\beta$ -caroteno, en particular en fumadores y ex fumadores. Los resultados del estudio AREDS2, aconsejan que se debe investigar con nuevos estudios el papel de la luteína y la zeaxantina.

Una revisión Cochrane fue publicada en 2012 sobre el papel de los nutrientes en la progresión de DMAE incluyendo la vitamina C, la vitamina E, carotenoides (luteína, zeaxantina y  $\beta$ -caroteno), selenio y zinc (43). Los autores concluyeron que el único gran ensayo, debidamente cumplimentado con un largo período de seguimiento, fue el AREDS y apoyó sus recomendaciones.

En cuanto a los PUFAs, una revisión Cochrane publicada a principios de 2013 no pudo encontrar pruebas sólidas para apoyar su uso y abogó por la necesidad de realizar más estudios de alta calidad sobre este tema, como el AREDS2 que aún no se había publicado en ese momento (44). AREDS2 no encontró ningún efecto de los W-3 PUFAs en la prevención de la progresión de la AMD incluso en el análisis de los subgrupos (42).

## **OTROS ESTUDIOS**

En otro estudio se estimó la ingesta de nutrientes antioxidantes en pacientes con DMAE de la variante húmeda. Se tomó una muestra de pacientes diagnosticados de DMAE, se registraron medidas antropométricas, dos recordatorios de 24h, un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y cuestiones sociodemográficas y de estilo de vida. La estimación de ingesta de antioxidantes muestra un bajo consumo de luteína, zeaxantina, zinc, vitamina A y vitamina

E. Además una alta proporción de pacientes muestra una ingesta inadecuada de vitamina C y selenio (45).

El estudio POLA evaluó la dieta mediterránea y observó que un incremento de la ingesta de luteína y zeaxantina en la población, mediante modificaciones en la dieta o mediante suplementos, tenía un efecto preventivo en la DMAE y en las cataratas (45).

También se comprueba en el estudio, que la ingesta de grasas saturadas y trans en los participantes, estaba por encima de las recomendaciones de la población española. Se ha señalado que una dieta con alta ingesta de grasas está asociada con una alta prevalencia de DMAE temprana. Además una alta proporción de los participantes mostraban un porcentaje de masa grasa por encima de la media, lo que quedaba relacionado con una falta de pigmento macular. Por lo tanto podría relacionarse un exceso de adiposidad con el riesgo a la progresión de DMAE. Estos resultados concuerdan también con otros, que muestran participantes con riesgo cardiovascular e hipertensión que comparten la hipótesis de que son factores claros de riesgo de DMAE (46).

### **3.3- GLAUCOMA**

#### **INTRODUCCIÓN**

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica e irreversible, que se caracteriza por la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina (47,48). El único factor de riesgo modificable conocido para el glaucoma es la presión intraocular (PIO). En consecuencia, el objetivo de todas las terapias médicas y quirúrgicas actuales para esta enfermedad, es la de reducir la presión intraocular. La identificación de otros factores de riesgo modificables, que no sean la PIO, podría proporcionar dianas terapéuticas adicionales, que serían valiosas en el tratamiento de los pacientes, especialmente, en aquellos que siguen mostrando una progresión sustancial, a pesar de una disminución significativa de la PIO (49).

Basándonos en lo que se conoce acerca de las vitaminas antioxidantes, podría existir una hipótesis acerca de estos suplementos dietéticos comunes sobre su interés como potenciales agentes neuroprotectores y por la defensa que generan contra el estrés oxidativo en la patogénesis del glaucoma y en las lesiones producidas sobre las células ganglionares de la retina (50,51).

#### **CLASIFICACIÓN**

La exfoliación de glaucoma (XFG), es la forma identificada más común del glaucoma de ángulo abierto, que representa hasta un 25% de los casos de glaucoma en todo el mundo (52). XFG se caracteriza por la deposición de material blanco, escamoso en todas las estructuras del segmento anterior, incluyendo la cápsula del cristalino, iris, cuerpo ciliar, la zónula ciliar y malla trabecular. En comparación con el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), XFG se asocia con una mayor

presión media intraocular (PIO), la pérdida del campo visual más avanzada al momento del diagnóstico, y más pobre de respuesta frente al tratamiento (53).

XFG es una manifestación ocular del síndrome de exfoliación (XFS), un trastorno sistémico relacionado con la edad que conduce a la acumulación de material fibrilar extracelular en todo el cuerpo (52). Otras manifestaciones oculares de XFS incluyen el glaucoma de ángulo cerrado, la formación de cataratas y la oclusión venosa retiniana (53,54). XFS también está asociada con numerosas enfermedades sistémicas, incluyendo la demencia tipo Alzheimer, la pérdida auditiva neurosensorial, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad cardiovascular (55).

### ETIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos han encontrado una variabilidad significativa en la prevalencia de XFS / XFG entre los diferentes grupos étnicos, lo que sugiere que los factores genéticos pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad.

Mientras que el papel de los factores genéticos en XFS / XFG están bien establecidos, las variantes ambientales no están del todo dilucidadas. Para explorar la contribución de los factores ambientales para XFS, los estudios han evaluado el riesgo de enfermedad basado en la latitud geográfica en el territorio continental de los Estados Unidos (56,57). Las personas que viven en las regiones del norte de los Estados Unidos habían aumentado riesgo de XFS en comparación con los que viven en las regiones centro y sur del país. Por otra parte, el riesgo aumentó a medida que el número de días soleados aumentaban. Estos datos sugieren que los factores geográficos, tales como exposición a la altura y a los rayos UV pueden contribuir a XFS. Se necesitan más estudios para determinar si estos factores juegan un papel en el riesgo XFS / XFG en poblaciones fuera de los EE.UU.

La relación entre el consumo de bebida con cafeína y el riesgo XFS / XFG también ha sido explorado como veremos más adelante. En un estudio prospectivo, los individuos que bebían  $\geq 3$  tazas de café con cafeína al día tenían mayor riesgo de desarrollar XFS / XFG. (58) No se encontró asociación con el consumo de otros productos con cafeína, como el té y los refrescos. Aunque el mecanismo exacto no está claro, el aumento de los niveles de homocisteína por consumo de café pueden contribuir a la formación de material exfoliativo a través de daño vascular, el estrés oxidativo y alteraciones en la matriz extracelular (58). Los mayores niveles en la ingesta de folato, recientemente se asociaron con un riesgo reducido de XFG, que apoya adicionalmente un papel para la homocisteína en la patogénesis de XFG / XFS (59).

Un traumatismo en el segmento anterior del ojo también puede contribuir al desarrollo de XFS / XFG, como lo demuestran los informes de casos de aparición de la enfermedad a una edad relativamente joven después de la cirugía a la cara anterior del ojo afectado (60).

### GLAUCOMA Y SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO Y HIERRO

Un grupo de investigación se ha centrado en dilucidar el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la muerte neuronal, así como la salida de humor acuoso (61), con especial interés en el papel que los oxidantes, tales como calcio y hierro, pueden desempeñar en la patogénesis de la enfermedad. El hierro es un potente oxidante que se acumula con el envejecimiento y cataliza la creación de radicales hidroxilo altamente reactivos, que pueden causar daño oxidativo al ADN y a los lípidos y proteínas adyacentes (49).

Los estudios in vitro han sugerido que la regulación del hierro, juega un papel en la patogénesis del glaucoma tanto en las células ganglionares retinianas (62), como en la malla trabecular (63). La desregulación de la homeostasis del calcio también ha sido implicada en algunas enfermedades neurodegenerativas (64), incluyendo el glaucoma (65). Un estudio encontró que las células de la malla trabecular de humanos donantes con glaucoma, eran defectuosas en la función mitocondrial, lo que generaba una sensibilidad anormal al estrés inducida por el calcio (66).

Se ha encontrado alteración en la regulación del calcio y sobrecargas de calcio en las células de la lámina cribosa de donantes con glaucoma, y existe una gran controversia que sugiere que el tratamiento de pacientes con glaucoma con bloqueadores de los canales de calcio, podría retardar la pérdida de campo visual (67).

Estudios previos animales y estudios preliminares con humanos han brindado un importante papel al hierro y al calcio, en el estrés oxidativo y en la patogénesis del glaucoma. Aunque, no ha habido estudios epidemiológicos que investiguen la relación del consumo de calcio y el hierro con el glaucoma. El análisis de la encuesta sobre nutrición y salud nacional (NHANES), es un estudio conductual de la población realizado por el centro de control y prevención de enfermedades (CDC), diseñado para evaluar el nivel de salud de la población de los Estados Unidos. En el 2007/2008 se mostró la información de este estudio, incluyendo la ingesta calculada de los nutrientes que consumía la población, obtenida a través de la encuesta. Se utilizó esta extensa, nacional y representativa muestra del estudio para observar la asociación entre glaucoma y el consumo de suplementos de hierro y calcio en la dieta (49).

El estudio con la muestra de población de Estados Unidos, compuesta por adultos de 40 años y de más edad, encontró que los participantes que consumían 800 mg/día o más de suplemento de calcio o 18mg/día de suplemento de hierro, tenían una probabilidad mayor de glaucoma, que aquellos que declaraban que no ingerían suplementos de calcio y hierro. El consumo simultáneo de calcio y hierro en los niveles nombrados, estaban asociados a una alta probabilidad de glaucoma (49).

Cabe la hipótesis de que los efectos perjudiciales de la ingesta de hierro suplementario para la salud, pueda ser debido, a que es un potente oxidante que se acumula en el cuerpo a lo largo de los años. El consumo de hierro complementario ha sido recientemente asociado con un aumento de la mortalidad total entre las mujeres ancianas (68). Además, estudios in vitro han sugerido potenciales mecanismos biológicos por los que el hierro intracelular puede estar relacionado con el glaucoma, observando que el hierro redox-activo fue elevado en las células de la malla trabecular (TM) que estaba estresada crónicamente en un estado hiperóxico (63). Los cambios en la expresión de los genes dependientes de la homeostasis del hierro también han sido observados, considerando la quelación de hierro intracelular que protege contra la apoptosis causada por el estrés oxidativo del  $H_2O_2$  (63).

Se observaron diferencias en la expresión de los genes que regulan el hierro y los niveles de hierro asociado a proteínas, entre las células ganglionares de la retina de individuos con glaucoma y de individuos sin glaucoma, tanto en monos como en seres humanos (62). Las proteínas afectadas incluyen las del almacenamiento de hierro, las de captación, y las proteínas antioxidantes ferritina, transferrina, y ceruloplasmina, respectivamente. Nuestros resultados son consistentes con las conclusiones de estos estudios previos, de que la regulación del hierro y la respuesta al estrés oxidativo puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del glaucoma por afectar al flujo de salida del humor acuoso y / o a la supervivencia de las células ganglionares de la retina (49).

El papel de la homeostasis del calcio en el glaucoma y en otras enfermedades neurodegenerativas, así como el envejecimiento, también se ha estudiado. La afluencia y la acumulación intracelular de altos niveles de calcio, se conoce que ocasionan la muerte celular a través de las caspasa-dependiente (mediadores esenciales de los procesos de apoptosis) de degradación (65). Además, el envejecimiento produce cambios sutiles en la homeostasis del calcio a través de la disfunción mitocondrial, que hace a las neuronas más vulnerables al estrés oxidativo (64). Antecedentes en la desregulación del calcio relacionado con la edad, combinado con factores de estrés ambiental o genéticos, hace que se plantee la hipótesis que los asocia con enfermedades neurodegenerativas (64).

Sin embargo, para que el estudio se considerara ideal, debería ser refutado por un examen oftálmico completo, incluyendo la evaluación funcional y estructural del nervio óptico. Este estudio al carecer de dichas pruebas deja abierta la posibilidad de que algunos sujetos del estudio con diagnóstico de glaucoma, no lo porten, debido a la alta suplementación de oxidantes. Otra limitación a tener en cuenta de este estudio fue que había individuos que entraron en el estudio habiendo consumido previamente suplementos de calcio y hierro. Hay que tener en cuenta otros sesgos como que no se tuvo en cuenta las fuentes dietéticas naturales y que no existieron mediciones de la presión intraocular. También se tiene en cuenta que había gente que podría estar tomando suplementos

ante enfermedades como una anemia (y que por lo tanto tomaban suplementos de hierro) o una osteoporosis (ingesta de suplementos de calcio) y que por lo tanto no podían suprimirse dichas ingestas al suponer un peligro sobre el estado de salud de dichos individuos (49).

En definitiva, después de ordenar los factores de confusión, factores demográficos, comorbilidades y conductas relacionadas con la salud, una ingesta mayor o igual de 800 mg/ día de calcio o una ingesta mayor o igual de 18 mg/día de hierro, fue asociada con una mayor probabilidad de originar glaucoma. Sin embargo es necesaria la investigación adicional para determinar si la ingesta de calcio y hierro, puede aumentar el riesgo de la progresión del glaucoma, y para dilucidar los posibles mecanismos por los que el consumo de estos oxidantes, puede influir en la patogénesis del glaucoma (49).

### GLAUCOMA Y CONSUMO DE CAFEÍNA Y CAFÉ

La XFG, asociado con el XFS, es la forma no idiopática más común del glaucoma (69). En la XFG, la PIO puede elevarse debido al estrechamiento y al aumento de la pigmentación en el ángulo de filtración (70), al derrame de proteínas en la cámara anterior (71) o a la acumulación del material de exfoliación en la malla trabecular (72). Los factores de riesgo establecidos incluyen la edad avanzada (73,74), polimorfismos en los genes LOXL1 (genes lisil oxidasa) (75) y residir en latitudes al norte, como ya se ha comentado previamente en el apartado de etiología (75,76). Son necesarias estrategias efectivas para la prevención de la XFG (77).

Un posible factor de riesgo EG que ha recibido una atención considerable en la investigación, es la homocisteína (Hcy). Elevada concentración de homocisteína puede aumentar la formación de material de exfoliación, contribuyendo al daño vascular (78), al estrés oxidativo (79,80) y alteraciones en la matriz extracelular (81). La reducción de los niveles de homocisteína, puede ser un blanco atractivo para la intervención, ya que esto se puede lograr mediante el aumento de la ingesta de vitamina B6, vitamina B12, y lo más importante, ácido fólico (82). Varios estudios de casos y controles han reportado niveles de folato disminuidos en plasma con XFS (83,84,85,86,87), pero no encontraron diferencias en los niveles de vitamina B6 o B12 (88). Se realizó un estudio prospectivo entre 78.980 mujeres y 41.221 hombres seguidos durante más de 20 años, para relacionar la ingesta de café y el riesgo de exfoliación de glaucoma (89).

El consumo de café es mayor en los países escandinavos (90), haciendo el consumo de cafeína o de café, un atractivo candidato modificable como factor de riesgo del estilo de vida, en XFS y XFG. En el consumo café se ha demostrado que aumenta la homocisteína plasmática (91,92,93). Los componentes no cafeínicos del café, pueden ser responsables del aumento de los niveles de homocisteína, aunque los mecanismos exactos involucrados son poco claros (94,95). Mientras que el

consumo de café también puede conducir directamente a modestas elevaciones transitorias de la PIO, es poco probable el efecto que ejerce la cafeína sobre la dinámica del humor acuoso (96,97), que contribuye a la acumulación de material ocular y a la posterior exfoliación de glaucoma.

Debido a que este es el primer estudio prospectivo para evaluar la cafeína a largo plazo, la ingesta de café, y el riesgo de XFG / XFS, los resultados, deben interpretarse con cautela y ser confirmados con análisis futuros.

La asociación positiva entre el promedio de consumo de café a largo plazo en relación con XFG / XFS, apoya la hipótesis de que la concentración habitual de cafeína en de más de tazas / día puede contribuir a la acumulación gradual de material por exfoliación ocular.

El efecto de la elevación de Hcy ante el consumo de café, representa un enlace biológicamente plausible entre el consumo de café y la XFS. Después de la ingestión de cafeína filtrada del café, hay un aumento de Hcy y de polifenoles en plasma (91,92,93), tales como el ácido clorogénico, un compuesto abundante en el café, pero que no se encuentra en otros alimentos, y que pueden contribuir a este efecto (94,95). La homocisteína en el estudio Hordaland (un estudio basado en la población de 11.940 sujetos sanos que reside en Noruega) encontró que el tabaquismo, el consumo de café, y los niveles bajos de folato se asociaban con unos mayores niveles de Hcy sérica (98). Varios estudios muestran que los niveles de Hcy están elevados en sangre, en humor acuoso y en lágrimas tomadas de pacientes con XFS, en comparación con los niveles de homocisteína en el grupo control.

La fuerza de este estudio es su diseño prospectivo, donde la ingesta de cafeína y de café se evaluó antes de la ocurrencia de la enfermedad, por lo que el sesgo de recuerdo es muy poco probable. Este fue un gran estudio con 360 casos incidentes, entre 78,977 mujeres y 41.202 hombres que fueron seguidos durante 26 años. Otros puntos fuertes de este estudio incluyen la constancia en la valoración dietética y la evaluación de los factores de riesgo del estilo de vida durante el seguimiento (77).

En resumen, en esta primera investigación prospectiva de la base poblacional sobre la relación entre la ingesta de cafeína y café, y el riesgo de desarrollar XFG / XFS, se encontró que existía una asociación positiva entre el consumo del mismo y la probabilidad de desarrollar XFG / XFS. Las posibles modificaciones que surgen por la historia clínica familiar en la asociación con la cafeína merecen más estudio (77).

Después de la realización del estudio prospectivo se llegó a la conclusión de que la homocisteína tenía un papel etiológico en la XFG. Se observó una tendencia que sugería un menor riesgo de XFG con una mayor ingesta de folato total, lo cual apoyaba la importancia del papel de la homocisteína en el desarrollo de la XFG (77).

La asociación de menor riesgo de XFG con mayor ingesta de folato y no con la ingesta de vitamina B6 o vitamina B12, es consistente con un reciente meta-análisis de estudios de casos y controles de los niveles plasmáticos de Hcy, ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 (77).

### **3.4- CATARATAS**

#### **INTRODUCCIÓN**

A lo largo de la vida, el cristalino es sometido a cambios bioquímicos, fisiológicos y funcionales. Muchos de estos cambios resultan por una baja flexibilidad del cristalino con una capacidad limitada de acomodación a los mismos. Con el envejecimiento de la lente, sus proteínas son dañadas debido a la fotooxidación, y se conectan en cadenas paralelas complejas, las cuales se agregan, precipitan y acumulan en opacidades en el cristalino (101). La disfunción del cristalino debido a estas opacidades es lo que se conoce como cataratas. El término cataratas asociadas a la edad se utiliza para distinguir la opacidad del cristalino asociado a una mayor edad, con la opacidad iatrogénica asociada a otras causas, como la congénita y enfermedades metabólicas, la opacidad inducida por medicación, por algún traumatismo o por alta radiación energética.

#### **CLASIFICACIÓN**

En el ámbito clínico, las opacidades son evaluadas por separado en las regiones corticales, nucleares y subcapsulares posteriores del cristalino ya que son fenotípicamente diferenciables. Pueden definirse como mixtas, si la opacidad está presente en más de una localización. La distinción clasificatoria en las diferentes zonas del cristalino es muy importante, ya que las cataratas dependiendo la ubicación en la que se encuentren se cree que puede cambiar la etiología de las mismas (102).

Sin embargo, algunos exámenes oftalmológicos no han sido capaces de distinguir unos tipos de cataratas de otros. Los resultados de estos exámenes describen este tipo de cataratas como “cataratas estándar”. Existen algunos sistemas para evaluar y clasificar las cataratas. Muchos de ellos, utilizan una valoración de la extensión, de la densidad y de la localización de la opacidad (103,104). Teniendo en cuenta las diferencias en la etiología de las cataratas nucleares, corticales y subcapsulares (PSC), una buena alimentación está normalmente relacionado con una disminución del riesgo de las cataratas nucleares, aunque en menor medida con la reducción del riesgo de las corticales o PSC. Debido a las diferencias en la etiología, las relaciones entre el estado nutricional y el riesgo de cada tipo de catarata se está discutiendo por separado (105).

Las opacidades nucleares y corticales constituyen la mayoría de las cataratas, pero las nucleares son las que mayor preocupación conllevan, porque interfieren directamente con el paso de la luz a lo



largo del eje visual. Las opacidades PSC se producen con mucha menos frecuencia, pero también se encuentran a lo largo del eje visual.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las cataratas asociadas a la edad (CAE) es la principal causa de ceguera y visión deterioro en todo el mundo (106). Se estima que 20 millones de personas mayores de 40 años con discapacidad visual, se debe a CAE en los Estados Unidos (107). Aunque los nuevos métodos terapéuticos surgieron en los últimos años y la mayoría de los casos de CAE pueden ser curados, los costes de tratamiento elevados y crecientes demandas de la terapia desafiarán la estabilidad económica a largo plazo de los sistemas de atención de salud. Con la población que envejece rápidamente, las CAE han traído una carga masiva a la atención médica convirtiéndolas en un importante problema de salud pública (108). Por lo tanto, la identificación de factores modificables disponibles para prevenir o retrasar el desarrollo de las CAE es una estrategia crucial.

### FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

La edad, sexo, estado de la educación, el tabaquismo, la diabetes y la obesidad son factores de riesgo de cataratas. Los hombres son más propensos a las cataratas del PSC, mientras que las mujeres son más propensas a tener cataratas corticales. Caucásicos y los que tienen un título universitario tienen un menor riesgo de catarata cortical en comparación con los no caucásicos y los que tienen una educación secundaria o menos (109).

Un importante grupo de investigación indica que la intervención nutricional puede ofrecer una manera de disminuir el riesgo de cataratas. Gran parte de las primeras investigaciones sobre el papel de la dieta en la catarata se centraron en los antioxidantes, pero este estudio se ha ampliado para incluir macronutrientes tales como ácidos grasos y carbohidratos. El papel de los nutrientes en la salud ocular también se ha explorado en una variedad de sistemas-modelo, incluyendo in vitro, cultivo celular, animal y estudios en humanos (110).

El cristalino es especialmente propenso a las opacidades debido al alto contenido proteico y al mínimo reemplazo proteico de estas proteínas a lo largo de los años. Durante el proceso de envejecimiento, estas proteínas son objeto de un estrés crónico, al estar expuestas tanto a la incidencia de la luz ultravioleta, como a otras formas de alta energía de radiación. La radiación artificial ultravioleta, como la que producen las camas de bronceado, las lámparas fluorescentes o los excimer laser, pueden también incrementar el riesgo de cataratas, especialmente entre ancianos (109,111,112,113,114).

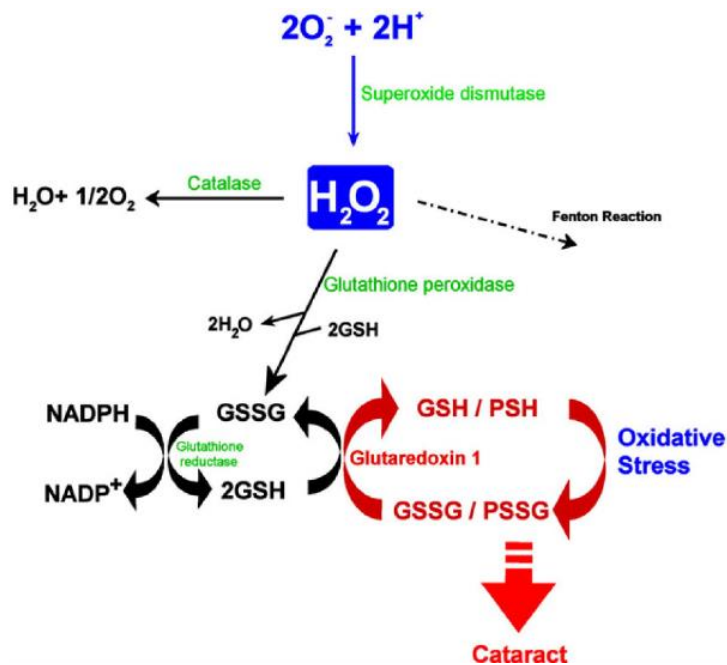


Figura 6: En la figura se explica la función del sistema de defensa antioxidante de la glutaredoxina 1 en el cristalino. El  $H_2O_2$  generado por la dismutación del anión superóxido se degrada por varias vías, incluyendo la catalasa, la glutatión peroxidasa, y la reacción de Fenton. Una disminución de la relación  $ASH / S-S$  debida a la oxidación, puede ser revertida por la glutatión reductasa o glutaredoxina 1; este último reduce específicamente los proteintiol disulfuros mixtos.

Oxígeno en exceso y sus metabolitos reactivos, junto con muchos otros restos, han sido relacionados con un mayor riesgo de cataratas. La catarata se observó en los pacientes tratados con una terapia de oxígeno hiperbárico. Tras el estrés oxidativo, se observaron niveles elevados de glutatión disulfuro, la forma oxidada del antioxidante glutatión (GSH), junto con una disminución de los niveles de GSH reducido. La comparación química explica la acumulación de puentes disulfuro en proteínas, el estrés oxidativo y el envejecimiento en el cristalino (115).

Fumar y el tabaco de mascar inducen estrés oxidativo y se han asociado con niveles disminuidos de antioxidantes, incluyendo ascorbato, tocoferoles y carotenoides, así como la presencia de una esclerosis nuclear exacerbada y un mayor riesgo de cataratas, especialmente cataratas nucleares (116).

Además, en el estudio AREDS, como ya se ha explicado previamente, los hombres y mujeres recibieron al azar un placebo o un cóctel de 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, y 15 mg de  $\beta$ -caroteno por un promedio de 6,3 años. Los ex fumadores tenían un mayor riesgo de la cirugía de cataratas que los no fumadores, y los fumadores actuales tenían un mayor riesgo de cataratas corticales (117). De acuerdo con una etiología relacionada con el estrés oxidativo de las cataratas, también hubo un riesgo disminuido de cataratas en fumadores médicos varones que utilizaban multivitaminas. Sin embargo, el aumento del consumo de todos los antioxidantes no siempre era

beneficioso entre los fumadores, como se indicó por un aumento del riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores suplementados con  $\beta$ -caroteno (118).

### **3.5- RETINOSIS PIGMENTARIA (RP)**

#### **INTRODUCCIÓN**

La retinosis pigmentaria (RP) comprende un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por la degeneración progresiva de los fotorreceptores de la retina (células sensibles a la luz) y el epitelio pigmentario de la retina adyacente. La retinosis pigmentaria puede ocurrir como parte de un síndrome, incluyendo anomalías de otros órganos, o en una forma no sindrómica en la que las manifestaciones clínicas están limitadas a la visión (65% de todos los casos en los EE.UU) (119). La retinitis pigmentosa a menudo se asocia con otras anomalías oculares, además de la degeneración de la retina, como cataratas (opacidad del cristalino del ojo) o edema macular quístico (inflamación de la retina central). La prevalencia mundial de la retinosis pigmentaria es de una persona por cada 4000, con un total de 100.000 personas afectadas en los EE.UU (120).

RP es una condición genética, y su patrón de herencia autosómico dominante puede ser (30%), autosómica recesiva (20%), ligada a X (15%), mitocondrial (5%), o esporádico (30%). Al menos 50 defectos genéticos independientes han informado, que están asociados con RP (119).

Dependiendo de la variante genética específica, los síntomas pueden manifestarse durante la infancia o la edad adulta (121). Generalmente, los pacientes desarrollan la ceguera nocturna en la adolescencia, y la pérdida de la visión lateral en la edad adulta. A medida que avanza el estado, los pacientes desarrollan una “visión de túnel” y algunos se quedan prácticamente ciegos a la edad de 60 años. Resultados oculares incluyen palidez cerosa de los discos ópticos, vasos retinianos atenuados, y el pigmento intrarretiniano alrededor de la periferia media. La mayoría desarrollan cataratas subcapsulares posteriores centrales. Los pacientes han elevado el umbral final de adaptación a la oscuridad, reduciendo y retardando los electroretinogramas. Medidas de función visual y estudios histopatológicos han establecido que la pérdida visual se produce debido a la pérdida de función, y a la degeneración de los fotorreceptores de conos y bastones en toda la retina (122).

#### **COMPONENTES NUTRICIONALES RELACIONADOS CON LA RP**

Los mecanismos mediante los cuales la vitamina A y el DHA pueden modificar el proceso de la enfermedad en la retinitis pigmentosa, aún no han sido plenamente explicados. Sin embargo, la vitamina A ha demostrado que tiene un papel importante en la función de los fotorreceptores de la retina. La rodopsina es un pigmento situado en los bastones de la retina, que permite a las varillas

detectar pequeñas cantidades de luz. La rodopsina, junto con otros pigmentos en la retina, almacena los compuestos de vitamina A, por lo que la vitamina A es importante para la formación de la rodopsina y el ciclo visual (123,124).

El DHA, de manera similar, se encuentra dentro de las membranas celulares de los fotorreceptores, y algunos autores han sugerido que podría tener un papel funcional (125).

RP es una enfermedad poco común, pero clínicamente importante. Es progresiva, y no tiene ningún tratamiento probado. Los aceites de vitamina A y de pescado se han propuesto como potencialmente terapéuticos en algunos de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo. Por lo tanto, la síntesis de toda la evidencia disponible sobre este tema en una revisión sistemática, queda más que justificada (121).

Después de revisar los resultados de tres ensayos controlados aleatorios (ECA) (121) no hay ninguna evidencia clara para el beneficio del tratamiento con vitamina A o ácido docosahexaenoico (extraído del aceite de pescado), o ambos, para los pacientes con retinitis pigmentosa (RP), en términos de cambio en el campo visual y amplitudes del electroretinogramas (ERG) después de un año, y el cambio en la agudeza visual a los cinco años de seguimiento. Por lo tanto, en la actualidad no hay datos suficientes para recomendar el uso de estas dos intervenciones para los pacientes con RP. Aunque los criterios de exclusión a través de los ensayos incluidos fueron extensos, lo que limita la aplicabilidad de la evidencia a muchos pacientes con RP, es poco probable que los ensayos futuros incluyeran pacientes que cumplen con estos criterios. Por lo tanto, los resultados de los ensayos incluidos en esta revisión sistemática se deben considerar con cuidado en el manejo de pacientes que cumplen con estos criterios de exclusión. Los efectos secundarios sistémicos o de toxicidad para la suplementación a largo plazo de altas dosis de vitamina A, es desconocido (121).

Otro ensayo aleatorio, doble ciego, para determinar si los suplementos de luteína ralentizarán la disminución de la función visual en pacientes con retinitis pigmentosa recibiendo también vitamina A. No se observaron efectos tóxicos significativos de la suplementación con luteína. La suplementación con luteína de 12 mg / día redujo la pérdida de campo visual medio periférico entre los adultos no fumadores con retinitis pigmentosa que tomaban también vitamina A (126).

### ***3.6- RETINOPATÍA EN PREMATUROS (REP)***

#### ***INTRODUCCIÓN***

La retinopatía del prematuro es una enfermedad neovascular de la retina que se encuentra en los bebés muy prematuros y puede dar lugar a limitaciones visuales para toda la vida. La identificación de los antecedentes de la retinopatía del prematuro, proporciona información adicional sobre los

mecanismos patogénicos implicados relevantes y tiene el potencial para ayudar a reducir la aparición de esta enfermedad y sus consecuencias (127).

### EPIDEMIOLOGÍA

A finales de 1940, la retinopatía del prematuro apareció repentinamente en los recién nacidos prematuros. El desorden, inicialmente llamado fibroplasia retrolental, se caracterizó por un desprendimiento completo de la retina detrás del cristalino. La causa de esta primera ola de retinopatía del prematuro fue por la utilización de oxígeno suplementado, en incubadoras cerradas, lo que ayudó a mejorar la supervivencia de los recién nacidos prematuros (128), pero que también contribuyó a la enfermedad (129).

La oxigenación óptima que no conlleva riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, y que mejora la supervivencia del recién nacido es aún desconocida. Valores bajos de oxigenación se asocian con un aumento de la mortalidad, pero la concentración óptima en la cual hay una sincronización con la meta del tratamiento de la REP con oxígeno, deja preguntas sin responder (130,131). La administración de oxígeno se controla mejor hoy en día que en el pasado en los países desarrollados, pero la retinopatía del prematuro persiste, en parte debido al aumento de la supervivencia de los recién nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas y que están en alto riesgo de contraer la enfermedad (131). En algunos países en desarrollo el tratamiento con oxígeno al 100% todavía se utiliza, lo que puede causar incluso que los bebés más maduros puedan desarrollar la retinopatía del prematuro.

En todo el mundo alrededor del 10% de los nacimientos se producen prematuramente (antes de la edad gestacional de 37 semanas completas) (132). El nacimiento prematuro es la causa más común de muerte neonatal (133), y la segunda causa más común de muerte en los niños menos de 5 años (134). En este caso las comparaciones de la incidencia de la retinopatía del prematuro en estudios basados en la población son difíciles, debido a la variabilidad sustancial en diseños de estudios, la edad gestacional de los recién nacidos, las tasas de supervivencia, y los tratamientos utilizados.

### FASES DE LA PATOLOGÍA

La enfermedad tiene dos fases postnatales (figura 7), posiblemente precedida por una prefase de sensibilización prenatal a través de la inflamación (figura 8). La comprensión de estas fases y sus causas, podría permitir la identificación del medio ambiente postnatal óptimo para estos bebés inmaduros.

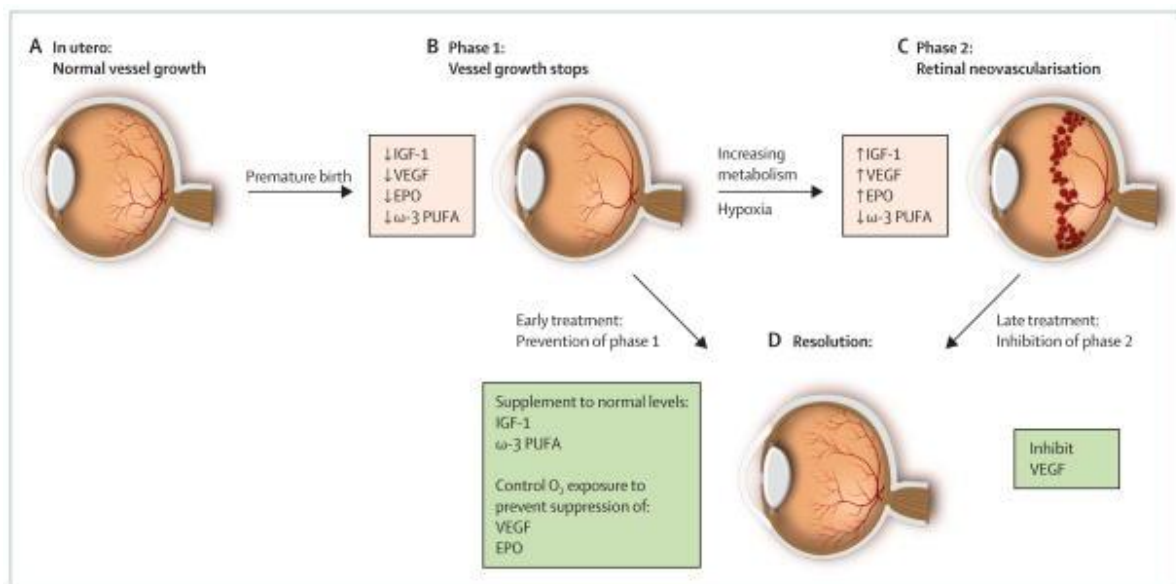
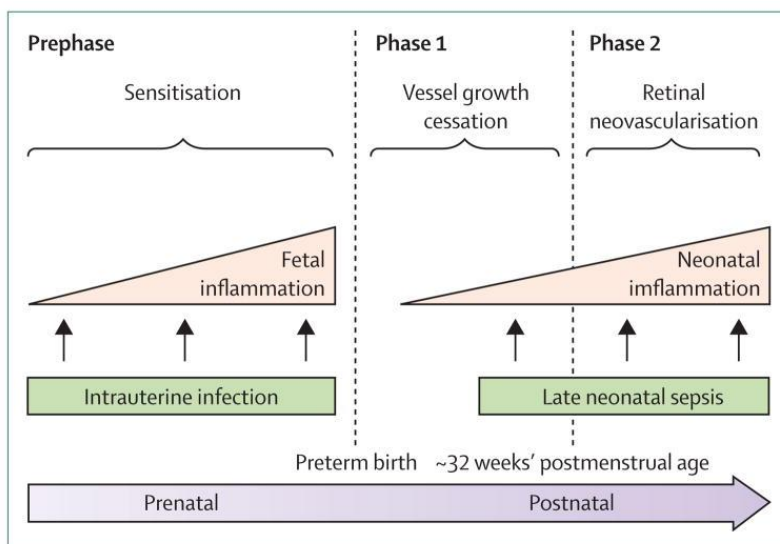


Figura 7: La progresión de la retinopatía del prematuro.

(A) La tensión del oxígeno es baja en el útero, y el crecimiento vascular es normal. (B) Fase 1: después del nacimiento hasta aproximadamente las 30 semanas de edad gestacional, la vascularización de la retina es inhibida por la hipoxia y la pérdida de los nutrientes y factores de crecimiento provistas durante la interfase materno-fetal. El crecimiento de los vasos sanguíneos se detiene y como la retina madura y aumenta la demanda metabólica, se acaba derivando en una hipoxia. (C) (Fig7)

Fase 2: la retina en estado de hipoxia, estimula la expresión de los factores reguladores del oxígeno tales como la eritropoyetina (EPO) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los cuales estimulan la neovascularización de la retina. Las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) aumentan lentamente desde las bajas concentraciones que se generan después del parto prematuro hasta las concentraciones lo suficientemente altas como para permitir la activación de las vías de VEGF. (Fig7)

(D) Una solución a la retinopatía sería mediante la prevención de la fase 1, aumentando las concentraciones de IGF-1 en el útero, y mediante la limitación de oxígeno para evitar la supresión de VEGF. El VEGF se puede suprimir en la fase 2 después de la neovascularización con la terapia láser o mediante un anticuerpo. (Fig7)



**Figura 8: Infección, inflamación, y retinopatía de la prematuridad**

La exposición a la infección y la inflamación, parece modificar el riesgo de la retinopatía del prematuro, especialmente antes (prefase) y unas semanas después de su nacimiento (fase 2), cuando las concentraciones de oxígeno son relativamente bajas en comparación con la fase 1 (inmediatamente después del nacimiento). Mientras que la inflamación prenatal parece ejercer un efecto sensibilizante sin aumentar directamente el riesgo, la infección posnatal y la inflamación se asocian con un mayor riesgo, tal vez lo más prominente en la fase 2. (Fig8)

### PREVENCIÓN Y FACTORES DE LA REP

El apoyo nutricional temprano es una parte crítica para optimizar el crecimiento y el desarrollo en el recién nacido prematuro, incluyendo la vascularización retiniana normal. El IGF-1 es importante para el crecimiento normal de los bebés (135,136,137) y la vascularización de la retina (138,139,140,141) y está regulado por la ingesta calórica total y la ingesta de proteínas (135). Las emulsiones de lípidos son una parte importante del apoyo nutricional; los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga se han demostrado supresores de los factores inflamatorios y contribuyen en los mecanismos antiangiogénicos y neuroprotectores en la retina (142,143,144,145,146).

El aumento de peso temprano es un importante marcador del estado nutricional, y la ganancia pobre de peso postnatal se ha asociado con un mayor riesgo de retinopatía prematura severa. Se han desarrollado algoritmos que utilizan los niveles de ganancia de peso y de IGF postnatales para predecir el desarrollo de retinopatía en prematuros severa (147,148,149,150,151).

La retina contiene conos y bastones, que tienen membranas altamente enriquecidas con ácido docosahexaenoico (DHA). Los bebés nacidos antes de tiempo tienen riesgo de insuficiencia de DHA, porque no pueden beneficiarse de lípidos hasta el tercer trimestre, cuando la madre tiene las

reservas lipídicas llenas. Además entre las primeras 2-3 semanas de vida, las principales fuentes de lípidos para bebés prematuros, son las emulsiones de grasa, que no contienen DHA (122).

En un estudio observacional se compararon los resultados de seguridad y eficacia de una emulsión de grasa vía intravenosa (emulsión de aceite de pescado con soja y aceite de oliva), administrada desde el primer día de vida a 40 lactantes. Los resultados fueron, que hubo un riesgo significativamente menor de desarrollar la retinopatía en aquellos lactantes que habían recibido la emulsión de soja, aceite de oliva y aceite de pescado, en comparación con los que no la habían tomado. La conclusión a la que se llega es que la emulsión de grasa de aceite de pescado, administrada desde el primer día de vida, puede ser eficaz en la profilaxis de la retinopatía grave. Sin embargo son necesarios estudios multicéntricos más concisos, para determinar la cantidad de ingesta necesaria óptima (122).

Debería prestarse atención adicional a los componentes nutricionales como proteínas adecuadas, grasas adecuadas, y el uso adecuado de la glucosa y otros carbohidratos. En estudios con animales, la ausencia de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga  $\omega$ -3 aumenta el riesgo de retinopatía en prematuros. La administración de nutrición parenteral total, rara vez suministra tales ácidos grasos. En un estudio realizado a 1706 niños prematuros en América del Norte, los cuales tenían un uso prolongado de nutrición parenteral total, estaban en mayor riesgo de la patología, independiente de la ganancia de peso (152).

Las concentraciones de glucosa neonatales planteadas también incrementan el riesgo de retinopatía del prematuro (153,154,155,156). En un estudio, 372 niños nacidos en edad gestacional menor de 30 semanas, el incremento de la nutrición (sin IGF-1 suplementación) causaba hiperglucemia, con aumento del requerimiento de insulina (157). Tanto la hiperglucemia como el uso de insulina se asociaron con un aumento grave (del 4% al 9%) y con formas más leves de la retinopatía del prematuro. Estos resultados destacan la importancia de un enfoque integrado para la prevención (152).

El aumento de la nutrición por sí sola, no afecta a la ganancia de peso (normalizado para la edad gestacional) ni a las concentraciones extremadamente bajas en los lactantes al nacer, los cuales parecen incapaces tanto de aumentar las concentraciones de IGF-1 con aumento de calorías, como de usar las calorías para el crecimiento con bajas concentraciones de IGF-1 (158). Las IGF-1 exógenas pueden mejorar el crecimiento en estado de desnutrición. Tanto el aumento de la nutrición, como poseer las adecuadas concentraciones de IGF-1, parecen ser necesarias para el crecimiento postnatal y para la reducción del riesgo (159,160,161).



## 4. REVISIÓN DE LOS DIFERENTES COMPONENTES NUTRICIONALES.

Desde la antigüedad es conocido el papel de ciertos alimentos en relación con la visión y la salud ocular, ya que en el papiro de Ebers, mil años antes de Hipócrates, se describe la utilización de hígado en el tratamiento de la hemeralopia, síntoma precoz de la carencia de vitamina A. Sin embargo, la investigación de enfermedades, en concreto oculares, en relación con la dieta y sus componentes, con un cierto rigor metodológico, no se inicia hasta finales del siglo XIX, continuando ya en el siglo XX con el descubrimiento de la vitamina A y la descripción de los síntomas asociados a su carencia (162).

El establecimiento de causalidad en la etiología o desarrollo de enfermedades es relativamente fácil cuando se trata de enfermedades carenciales, ya que la ausencia o presencia de un compuesto de la dieta da lugar a la enfermedad o la elimina, pero en el caso de enfermedades crónicas o degenerativas el estudio es mucho más complicado ya que en la dieta intervienen multitud de componentes. La enfermedad crónica es en general multifactorial y la susceptibilidad de los individuos a desarrollarla es diferente. El posible papel beneficioso de la dieta o de sus componentes en la prevención y desarrollo de diversas enfermedades crónicas (ej. cardiovascular, cáncer, osteoporosis) se empezó a estudiar sistemáticamente desde hace varias décadas, dando lugar a que diversos tipos de estudios (ej. epidemiológicos, en animales, *in vitro*) diesen resultados concordantes para algunos componentes, lo cual, permitió avanzar en su investigación, e iniciar los estudios de intervención con componentes de la dieta (ej. vitaminas, minerales y también otros no considerados nutrientes) identificados como responsables de los efectos beneficiosos (162).

En relación con diversas enfermedades, la dieta ha sido identificada como uno de los factores de riesgo implicados en su origen o desarrollo, y que son susceptibles de modificación. Entre las enfermedades oculares destacan, por su frecuencia y gran repercusión en la calidad de vida de las personas que las padecen, las cataratas, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética y el glaucoma. Hay numerosos estudios relacionando la dieta con las cataratas, la DMAE y la retinopatía diabética. En los últimos años se han potenciado los estudios con diversos componentes de la dieta en la DMAE, abriéndose interesantes expectativas para mejorar la calidad de vida de las personas que tienen esta enfermedad (162).

La degeneración macular relacionada con la edad, es entre las enfermedades de la visión, la que la evidencia es más abrumadora, en cuanto que está relacionada con la comida y la suplementación (27,34,163). Últimamente, el conocimiento sobre los mecanismos patológicos de DMAE ha aumentado con creces. Esto se debe en parte, a la identificación de factores de riesgo genéticos. Hoy

en día, al menos 20 genes se han identificado con la enfermedad (164,165), de los cuales los genes que codifican los componentes del complemento del sistema fueron identificados como los mayores factores de riesgo genéticos para la DMAE. Estos incluyen, por ejemplo, el CFH Polimorfismo Y402H, para el cual el aumento del riesgo oscila entre el doble y cuatro veces para los portadores heterocigotos y tres veces y siete veces para los homocigotos (166,167). Otro gen que está asociado con la DMAE es el ARMS2 (susceptibilidad a maculopatía inducida por la edad), pero la función de este gen es en su mayor parte desconocida (168).

Un paso importante en la comprensión de los factores de riesgo genéticos cómo los que pueden estar relacionados con la patogénesis de la DMAE, fue la presentación de los datos de los estudios de asociación genómica (GEWAS). Estos estudios a gran escala no solo han confirmado evidencia reciente con respecto a polimorfismos de riesgo, sino que también han identificado el loci de más alto riesgo, que no se conocía previamente (168).

El hallazgo de que los polimorfismos genéticos de riesgo están codificados para las proteínas que están directamente involucradas en la regulación del sistema inmunológico, ha estimulado de nuevo la investigación sobre el papel de la inflamación en la patogénesis de la DMAE. Los primeros estudios histológicos han identificado numerosas proteínas del complemento y otras proteínas relacionadas con la inflamación dentro de drusas (166). Este no es ninguna sorpresa, dado que el sistema del complemento no sólo está implicado en la inflamación del tejido, la opsonización celular y la citólisis, sino que también juega un papel en la limpieza de los restos celulares del tejido (169). Manteniendo la hipótesis de que la activación anormal del sistema complemento contribuye a la patogénesis de la enfermedad, la evidencia in vivo, indica que la activación del complemento aumenta en edades avanzadas (170). La medida en que la expresión local del sistema de complemento, se va desregulando dentro de la retina, en respuesta al envejecimiento o a estímulos inflamatorios y como puede estar relacionada con la enfermedad ocular está todavía por investigar (171).

Además de las alteraciones en la actividad del complemento, la homeostasis del colesterol y el estrés oxidativo parecen alterar fotorreceptores, el EPR, la membrana de Bruch y las estructuras coroides, conduciéndonos a los cambios que son patognomónicos (características particulares de un enfermedad) de la enfermedad. Hablando de los componentes nutritivos de la enfermedad, parece que el estrés oxidativo es el factor que puede ser modificado de manera más eficiente a partir de los componentes alimenticios (168).

La fosforilación oxidativa es la vía por la que las mitocondrias producen trifosfato de adenosina (ATP) a partir de nutrientes. Como un subproducto de la fosforilación oxidativa, se producen intermediarios reactivos de oxígeno (ROIs). Estos son: o radicales libres que contiene uno o más electrones no apareados en su órbita exterior, o son moléculas que se caracterizan por su inestabilidad (168).

Ejemplos de radicales libres incluyen al peróxido de hidrógeno, al oxígeno atómico, el anión superóxido, o el hidroxilo libre (172). Mientras que todos estos factores son producidos bajo condiciones fisiológicas, hay varios factores que pueden aumentar la cantidad de ROIs considerablemente. Estos incluyen la irradiación (173), el envejecimiento (174,175), la inflamación (176), el consumo de cigarrillos (177), la isquemia y la lesión por reperfusión (178). Para mantener la homeostasis celular, se debe lograr un equilibrio entre la producción y el consumo de ROIs. Esto último se logra mediante sistemas antioxidantes, que pueden ser enzimáticos o no enzimáticos (179). Las vitaminas y carotenoides, que son captadores de radicales, actúan como no enzimáticos.

Las enzimas con propiedades antioxidantes incluyen la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa, las peroxirredoxinas, sulfiredoxin, paraoxonasa, transferasas de glutatión-S y aldehído deshidrogenasas. El zinc juega un papel importante en muchos de estos sistemas enzimáticos como por ejemplo de cofactor para la superóxido dismutasa o para la regulación de la actividad de la catalasa (180).

A causa de exposición a la luz y de la alta actividad metabólica, la retina externa está bajo un riesgo considerable de estrés oxidativo (181,182). El daño de la luz a la retina puede ser inducida por la luz blanca brillante, e iniciar la cascada de la muerte apoptótica en fotorreceptores (182). El pigmento visual rodopsina parece ser un mediador esencial de la señal que indica el inicio de la muerte celular bajo estas circunstancias (183). La absorción de la luz en la retina puede incrementar con el aumento de la edad, debido al depósito continuado de los cromóforos de la retina tales como la lipofuscina. Otros cromóforos que absorben la luz incluyen la rodopsina, la melanina y la citocromo c oxidasa. Sin embargo una correcta ingesta de determinados nutrientes puede reducir a gran escala, el daño producido por el estrés oxidativo.

### **3.1- CAROTENOIDES**

Los carotenoides, que pertenecen al grupo químico conocido como polienos isoprenoides, son pigmentos amarillos-anaranjados rojos, solubles en lípidos, que se encuentran en todas las plantas superiores y algunos animales.

Los carotenoides son clasificados como hidrocarburos (carotenos) y sus derivados oxigenados (xantofilas), con unas 40 unidades de isoprenos en sus esqueletos carbonados (184). Se estima que más de 600 carotenoides diferentes se han aislado e identificado con los colores amarillo, naranja, y rojo, y están presentes ampliamente en frutas, verduras, granos enteros, y otras plantas. En términos de beneficios para la salud, los carotenoides han recibido una considerable atención debido a sus funciones fisiológicas únicas como provitaminas y por sus efectos antioxidantes, especialmente en la captación de oxígeno (185).

Debido a los numerosos dobles enlaces conjugados y grupos terminales cíclicos, los carotenoides presentan una gran variedad de estereoisómeros con diferentes propiedades químicas y físicas (186). Los isómeros no solo difieren en sus puntos de fusión, solubilidad y la estabilidad, sino también en la absorción, la afinidad, el color y la intensidad del color. Los animales no pueden sintetizar carotenoides, por lo que su presencia en el cuerpo es debido a la ingesta dietética de alimentos, tales como carne de color rosa salmón. El plumaje de muchas aves debe su color a los carotenoides. Plantas, algas, hongos y carotenoides sintéticos (idénticos a los naturales) se permiten como colorantes en los productos alimenticios, pero no los carotenoides de origen animal (186).

Los carotenoides deben su nombre a las zanahorias (*Daucus carota*) y las xantofilas (phylloxanthins originalmente) se derivan de las palabras griegas para el amarillo (xanthos) y la hoja (phyllon). Junto con las antocianinas, los carotenoides son los más complejos de la clase de colorantes en los alimentos naturales con más de 750 diferentes estructuras identificadas (186).

Poseen funciones tan diversas como sus colores. Las funciones de los carotenoides se corresponden con papeles como la detección visual de señales luminosas (187) y la protección del proceso de la visión, de la luz demasiado brillante (188). Muchos animales son capaces de detectar señales visuales que llevan contenida información importante acerca de su entorno a través de la absorción de la luz por parte de la rodopsina, formada a partir del carotenoide  $\beta$ -caroteno, producto de la escisión de la vitamina A que se combina con la proteína opsina. Por otro lado, los carotenoides zeaxantina y luteína proporcionan protección esencial del ojo en los seres humanos y en muchos otros animales. Por otra parte, los carotenoides están involucrados en la regulación de los procesos de vida o muerte a nivel celular a través de la modulación de las redes de señalización que controlan la división celular y la muerte celular programada (188).

Los carotenoides desempeñan funciones esenciales en la fotosíntesis y en la fotoprotección en las plantas. El papel fotoprotector de los carotenoides en las plantas es debido a su capacidad para extinguir las especies de oxígeno reactivo, en especial los radicales libres de oxígeno, que son formados a partir de la exposición de la luz y la radiación. Los carotenoides pueden reaccionar con los radicales libres y se convierten en radicales en sí mismos (185).

Su reactividad está influenciada principalmente por la longitud de la cadena de dobles enlaces conjugados y las características de los grupos funcionales finales. Los radicales carotenoides son estabilizados por la deslocalización de electrones no apareados sobre los conjugados de la cadena de polieno de las moléculas. Esta deslocalización también permite reacciones adicionales que ocurren en muchos sitios en las moléculas de radicales (189). Los carotenoides son especialmente poderosos en la eliminación de los radicales libres de oxígeno generados a partir de la oxidación de lípidos o de la radiación. La astaxantina, la zeaxantina y la luteína son excelentes eliminadores de estos radicales libres, debido a sus grupos funcionales finales únicos (185).

El carotenoide  $\beta$ -caroteno de la dieta, es la provitamina A, después de haber sido dividido, produce dos moléculas de vitamina A como el componente cromóforo (absorbente de la luz) de la rodopsina. Además, la vitamina A sirve como un modulador de genes que ayuda en la respuesta inmune (187). Por lo tanto, la deficiencia de vitamina A severa crónica, provoca no sólo ceguera, sino que también puede causar la muerte por enfermedad infecciosa (190).

### 3.1.1- LUTEINA y ZEAXANTINA

#### **LOS CAROTENOIDES MACULARES Y SUS FUNCIONES**

La retina central, conocida como la mácula, es responsable de la visión óptima espacial (191). Se trata de un pigmento amarillo compuesto de los carotenoides meso-zeaxantina (MZ), la luteína (L), y la zeaxantina (Z) que se acumulan en la mácula en lo que se conoce como pigmento macular (MP) (192). Las propiedades anatómicas (centrales de la retina) (192), bioquímicas (antioxidantes) (193), y ópticas (filtrados de onda de longitud corta) (194) del MP han generado interés en el rol de la MP sobre la salud visual y macular. En el primer caso, existe una evidencia basada en el consenso de que el MP es importante para la visión en sujetos normales (195,196,197), los cuales se apoyan en la capacidad del MP de optimizar el rendimiento visual. En el segundo caso, el MP ha suscitado interés debido a su posible papel protector en la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), la principal causa mundial de pérdida de visión relacionada con la edad (198). La protección que el MP puede ofrecer sobre pacientes aquejados de, o en riesgo de, DMAE es supuestamente atribuible a sus propiedades antioxidantes (199,200) y / o a su filtración de luz azul (de onda corta) que podía causar algún daño.

#### **INTRODUCCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LUTEINA Y ZEAXANTINA**

La luteína pertenece a la familia de los carotenoides xantofila, que se sintetiza dentro de las plantas de hoja verde oscuro, como la espinaca y la col rizada (201,202). La forma cristalina purificada de la luteína ha sido generalmente reconocida como segura en la administración de suplementos tanto en alimentos como en bebidas (203). La luteína se absorbe con la grasa en el sistema gastrointestinal y se transporta a través de las lipoproteínas. La apolipoproteína E está implicada en el transporte de luteína en suero (204), siendo facilitada su transferencia principalmente por lipoproteínas de alta densidad (HDLs) (52%) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (22%) (205). En presencia de colesterol, la luteína se segrega fuera de las regiones de lípidos saturados (en fase líquida ordenada) en las membranas celulares y se acumulan en los fosfolípidos insaturados con el fin de formar dominios ricos en carotenoides (206). Después de la ingestión dietética, la luteína circula en concentraciones de aproximadamente 0,2 M por todo el cuerpo hasta llegar a los puntos diana de los tejidos tales como la retina donde se incorporan y sirven un papel funcional en el mantenimiento de la homeostasis del tejido (207).

Estos compuestos del pigmento macular, que son responsables para el tono amarillo de la mácula lútea, se concentran en las capas plexiforme externa e interna (194,208) así como en varilla segmento externo dentro de la mácula (209). La luteína varía en su distribución en el ojo. Se encuentra en cantidades más altas dentro del cuerpo retina periférica, RPE, la coroides y ciliar, al tiempo que demuestra pequeñas concentraciones en el iris y la lente (210,211). Concentraciones dietéticas entre 6 y 20 mg por día de luteína se han asociado con un riesgo reducido de trastornos oculares tales como cataratas y la degeneración macular relacionada con la edad (212,213). Los efectos de la luteína y otros antioxidantes en la mitigación de aparición temprana ocular relacionada con la edad y las enfermedades neurológicas han sido bien documentados (214,215,216,217). Pigmentos maculares como la luteína tienen un significado bioquímico para la salud ocular por evitar la aparición de enfermedades, así como el mantenimiento de la funcionalidad visual.

En términos de concentraciones en los tejidos, la presencia de luteína y zeaxantina en la retina representan la más alta observada entre cualquier otro tipo de tejido humano. A pesar de esta aparente abundancia, la distribución de estos carotenoides en la retina no es uniforme. En la fovea humana, la luteína se encuentra en cantidades más baja con relación a la zeaxantina en una proporción aproximada de 1: 2 (218,219). En general, las cantidades relativas de los carotenoides de la retina disminuyen a medida que el punto de referencia se desplaza más lejos de la fovea. Esto conduce en última instancia a una cantidad proporción de 2: 1 entre la luteína y la zeaxantina en la retina periférica. Por otra parte, la densidad óptica de pigmento macular en general para ambos carotenoides disminuye 100 veces en la periferia en comparación con la región foveal (220,221,222,223,224).

#### **ESTUDIOS EN LOS QUE APARECE LA LUTEINA Y LA ZEAXANTINA**

El primer estudio de intervención con luteína realizado en paciente con cataratas o con DMAE, fue publicado en 2001 y en el que se incluyeron 17 pacientes con cataratas y 5 con DMAE, que durante un periodo de más de dos años tomaron luteína (15 mg, 3 veces por semana) (225).

El estudio con cataratas incluyó tres grupos: con luteína, con vitamina E (100 mg, 3 veces por semana) y con placebo. La cantidad de 15 mg de luteína por semana, equivale a 7 mg/día, que es similar a la cantidad contenida en 100 gr de espinacas. El objetivo oftalmológico fue la valoración de la función visual. Se realizaron visitas de control cada tres meses en las que se midieron la concentración de luteína en sangre y la función visual (225).

Los pacientes que tomaban luteína mostraron una mejoría en diversos parámetros de la función visual, pero no aquellos pacientes que recibieron vitamina E o placebo. En este estudio, la mejoría de la función visual puede relacionarse con un efecto directo sobre la retina (mácula) independiente de la progresión de la catarata. En estos pacientes no se determinó la densidad la densidad del pigmento macular, pero los niveles alcanzados de luteína en suero, así como el tiempo necesario

para alcanzar estos niveles, fueron similares a los descritos por otros autores anteriormente, en sujetos control, en los que se observaron un aumento paralelo de la densidad de pigmento macular en retina.

Antes de la publicación de los resultados que se acaban de mencionar, comenzó el estudio LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) de intervención con luteína en sujetos con DMAE atrófica (o seca). El objetivo de dicho estudio era evaluar el efecto de la luteína sola o luteína en combinación con otros antioxidantes (vitaminas y minerales) sobre la función visual y los síntomas de la DMAE. Las variables a medir, fueron la densidad del pigmento macular, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste. Se trataba de un estudio prospectivo de 12 meses controlado con placebo, en un grupo de 90 hombres que se dividieron en tres grupos. Unos tomaron 10 mg luteína/día, el segundo grupo tomó 10 mg luteína/día junto con una fórmula que incluía un amplio rango de vitaminas y minerales y un tercer grupo de placebo (225).

Los resultados publicados en 2004, mostraron que en los grupos que tomaron luteína hubo un aumento de densidad pigmento macular, una mejoría en la agudeza visual y en la sensibilidad al contraste. En cuanto a la progresión de la enfermedad, no hubo un avance de la DMAE durante los 12 meses de estudio en ninguno de los tres grupos (225)

El estudio LAST tuvo una duración relativamente corta para poder observar un avance en esta enfermedad y además los hombres que finalizaron el estudio fueron relativamente pocos (quedaron 30 sujetos por grupo) para poder observar alguna diferencia significativa entre ellos. No pudiéndose saber por tanto, si la luteína o este compuesto en unión con otros antioxidantes pudiera ser más eficaz para evitar la progresión de la DMAE (225)

En 2006 se inició el estudio AREDS-2 ya comentado anteriormente, para valorar el efecto de elevadas dosis de luteína (10 mg/día), zeaxantina (2 mg/día), ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (ácido docosahexanoico (DHA) (350 mg/día) y ácido eicosapentanoico (EPA) (650 mg/día) en pacientes con DMAE y con cataratas (muestra de 4000 sujetos entre 50 y 85 años). (225)

### **INGESTAS RECOMENDADAS**

La luteína y la zeaxantina son más concretamente carotenoides xantófilos. No pueden ser sintetizados por el organismo, y deben ser aportados por la dieta. No existe una IDR (Ingesta Diaria Recomendada), y el único dato conocido es la ingesta media diaria en la población de Estados Unidos que es de 2-2,3 mg/día para los hombres y 1,7-2 mg/día para las mujeres (226).

Actualmente no hay recomendaciones para multitud de componentes de la dieta (ej. Carotenoides, flavonoides) que probablemente, pero no de forma definitiva, son responsables de acciones beneficiosas para el organismo humano. Sin embargo, a pesar de no haber ingestas de referencia para la mayoría de los carotenoides, incluidos luteína y zeaxantina, hay datos suficientes para recomendar un aumento del consumo de frutas y hortalizas (162).

La ingesta media de luteína por persona y día en la población española a partir de frutas y verduras frescas es de 0,5 mg luteína/día, con pocas variaciones estacionales y de 0,1 mg zeaxantina/día. Sin embargo estas cantidades suelen ser mayores cuando se calcula en la ingesta real de personas de forma individualizada. Con una dieta variada ingerimos unos 40 carotenoides, de los cuales sólo se encuentran de forma apreciable seis en sangre de los que tres poseen actividad provitamínica A (beta-caroteno, a-caroteno y beta-criptoxantina), y otros tres que no poseen dicha actividad (luteína, zeaxantina y licopeno). El organismo humano no sintetiza carotenoides, pero si puede modificar la estructura de algunos durante su metabolismo (162).

En base a la gran información generada en los últimos años sobre contenido en alimentos y en suero, estudios epidemiológicos e in vitro, estudios de intervención en sujetos control y en pacientes, con diversos objetivos, se puede considerar deseable mantener una concentración de luteína en suero en el rango entre 34 y 60 ug/dl, el cual es alcanzable por medio de una ingesta media de 6 mg/día (cantidad asociada a un menor riesgo de DMAE) mediante el consumo de complementos alimenticios o la ingesta habitual de alimentos ricos en luteína y zeaxantina que nos permita asegurar un aporte algo mayor que la cantidad anteriormente indicada, ya que la biodisponibilidad de los alimentos será variable (3 mg/día de luteína y zeaxantina de consumo media en la dieta europea) (162).

#### **FUENTES ALIMENTICIAS DE LUTEINA Y ZEAXANTINA**

La luteína y la zeaxantina están bastante interrelacionadas y a menudo se encuentran juntos, aunque en cantidades distintas, que varían según la fuente. La luteína puede encontrarse en diversos vegetales y granos, tales como: col rizada, espinaca, lechuga romana, brócoli, succino, maíz, semillas de trigo, zapallo, col de Bruselas, acelgas, apio, espárragos y nabo verde. También se encuentra en frutas naranjas o amarillas como: mango, papaya, naranjas, melón, guaba, peras y en la ciruela pasa (227).

La zeaxantina se encuentra en ciertos vegetales y en ciertas frutas amarillas o naranjas, como: maíz, nectarinas, naranjas, papaya, zapallo, berros y achicoria. Recientemente se ha descubierto que el pimiento naranja es una rica fuente de zeaxantina y, que la fruta seca de *Lycium barbarum*, una planta que se utiliza en la medicina china para atender diversos problemas de la vista es una excelente fuente de zeaxantina aunque contiene muy poca luteína. Los alimentos que contienen en altas cantidades tanto luteína como zeaxantina son: la yema de huevo y el maíz (227).

#### **ALMACENAMIENTO Y COCCIÓN DE LA LUTEINA Y ZEAXANTINA**

La luteína parece ser sensible a la cocción y al almacenamiento. La cocción larga de los vegetales de hojas verdes reduce su contenido de luteína. Por ejemplo, la concentración de luteína en la cebada tostada disminuye en la medida en que la temperatura de cocción aumenta. Y, la luteína presente en las semillas del trigo disminuye cuando se le almacena por largo tiempo (227).



Existen diversos estudios que comparan las concentraciones de  $\beta$ -caroteno y de luteína en la forma fresca de cuatro especies de tomate, con las concentraciones de los obtenidos en las verduras que se someten a cocción a presión, a microondas y a cocción normal. Se aprecia una pérdida considerable de las concentraciones de luteína en las sometidas a algún tipo de cocción (227).

De acuerdo con los estudios, el cuerpo humano absorbería mejor la luteína que contiene la yema del huevo, que la luteína de los vegetales o suplementos vitamínicos, a pesar de que la yema de huevo contiene menor cantidad de luteína que la espinaca o el brócoli. La razón de esto sería que la yema de huevo contiene grasas (colesterol y colina) y la luteína es soluble en grasa, por lo tanto no puede absorberse si no hay grasa presente. Debido a esto agregar un poco de aceite, preferentemente de oliva, a las ensaladas, brócoli, etc, ayudaría a un mejor aprovechamiento de la luteína que estos vegetales contienen (227).

### 3.1.2- ASTAXANTINA

La astaxantina es un carotenoide de color naranja-rosáceo ampliamente encontrado en organismos marinos, especialmente peces salmónidos. Los seres humanos obtienen regularmente la astaxantina de su dieta y sus beneficios en la salud, se atribuyen a sus propiedades antioxidantes y actividades anti-inflamatorias (228,229,230). En los seres humanos, la astaxantina sugiere que puede realizar varias funciones beneficiosas, incluyendo la inhibición de la oxidación de los PUFAs de las membranas, la protección contra la fotooxidación de luz UV en las células de la piel, la modulación de respuestas inflamatorias, el control de procesos cancerígenos, la profilaxis / regresión de úlceras estomacales causadas por *Helicobacter pylori*, la desaceleración del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, y contra el aumento de otras patologías relacionadas con el hígado, el corazón, los ojos, las articulaciones, y la salud de la próstata (231,232).

NF- $\kappa$ B responde con prontitud al estrés oxidativo y regula la transcripción de genes implicados en una amplia gama de funciones celulares antioxidantes, inmunes, e inflamatorias. Mientras que la activación normal de NF- $\kappa$ B se requiere para la supervivencia celular y la inmunidad, la activación inapropiada del NF- $\kappa$ B se asocia con muchas enfermedades humanas relacionadas con el RNS/ROS (incremento del oxígeno y del nitrógeno reactivo), como el cáncer, la neuroinflamación y trastornos neuronales (233,234,235). Revisión estudios de compuestos naturales anti-inflamatorias mostraron que la astaxantina, inhibe significativamente la actividad del NF- $\kappa$ B, un efecto que está asociado con su importante actividad antioxidante (236). Estos resultados se observaron también en otros sistemas biológicos y condiciones de neuroinflamación (237)

Sin embargo son necesarios estudios que relacionen la astaxantina con la reducción del riesgo de patologías visuales en general.

### 3.2- ACIDOS GRASOS

El aumento de la ingesta de ácidos grasos omega-3, especialmente los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, como el DHA y EPA, que se encuentra en el pescado, se han asociado con una mejora de una serie de enfermedades crónicas, incluyendo DMAE (238,239)

El estudio de caso control de Enfermedades de los ojos (EDCC), que consistía en 349 casos y 504 controles, encontró que, los sujetos con un consumo de ácido linoleico más bajo (ácido graso omega-6), tenían una tendencia a la protección de la retina, en comparación con personas con la ingesta más alta de ácidos grasos omega-3. Sin ajustar la ingesta de omega-6, esta tendencia se convierte en no significativa. Esta tendencia sugiere que los ácidos grasos omega-6 y omega-3, pueden estar en una situación de competencia metabólica. Sin embargo, mientras que los estudios bioquímicos siguen sugiriendo la competencia, un mayor análisis epidemiológico no apoyó dicho papel competitivo. Al comparar aquellos con el consumo más alto y el más bajo de EPA y DHA, ambos no conferían una protección significativa de la DMAE neovascular, antes de ajustar la ingesta de ácido linoleico, o en aquellos con baja o alta ingesta de ácido linoleico (240).

Se encuentra una fuerte evidencia para el papel beneficioso de los ácidos grasos omega-3, en dos estudios transversales, el Estudio Doble estadounidense de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (-US Twin) y el estudio AREDS. El estudio estadounidense Doble, encontró que en comparación con los que consumían la menor cantidad de ácidos grasos omega-3, los que consumen la cantidad más alta tenían un riesgo reducido para cualquier etapa de la DMAE. Esta asociación fue impulsada sobre todo por los que tienen una ingesta de linoleico y de ácidos grasos omega-6 baja (241). El análisis de los datos de referencia de 4519 participantes en AREDS reveló que en comparación con los del quintil más bajo de la ingesta, los que están en el quintil más alto de la ingesta de EPA, DHA y el total de ácidos grasos de cadena larga omega-3, estaban en un menor riesgo de DMAE neovascular (242).

Sin embargo, el análisis de subgrupos de la población se encontró que la reducción del riesgo asociado con el alto consumo de EPA y DHA, se convirtió en no significativo cuando la cohorte fue separada por la ingesta de ácido araquidónico, otro ácido graso omega-6 (242).

Los datos de los estudios prospectivos apoyan el papel beneficioso de los ácidos grasos omega-3. El análisis de 1837 participantes del estudio AREDS, encontró que el aumento de la ingesta de DHA + EPA se asociaba con una disminución de la tasa de progresión en la atrofia geográfica central de más de 12 años, y la progresión a la atrofia geográfica central fue la más baja en sujetos con tomas en los quintiles más altos de la ingesta de DHA, de EPA y del conjunto DHA + EPA. El aumento de la ingesta de DHA solo, o de DHA + EPA, también se asociaron con una disminución en el riesgo de progresión de DMAE neovascular. El análisis de 2.924 participantes en el estudio AREDS, reveló que aquellos que

consumen más de 64 mg / día de DHA, en comparación con los que consumían menos de 26 mg / día, tenían un riesgo reducido de progresión en DMAE avanzada. Aquellos que consumen al menos 42,3 mg de EPA por día, en comparación con los que consumían menos de 12,7 mg / día, se encontraban en un menor riesgo de progresión de DMAE avanzada. Los participantes que estaban sanos al inicio del estudio se beneficiaron de una dieta rica en DHA, que se indica con una progresión reducida de DMAE temprana(243). Un análisis prospectivo de 38,022 mujeres del Estudio de Salud de la Mujer, observó que las mujeres en el tercil más alto de la ingesta de DHA, en comparación con los que tenían el consumo más bajo de DHA, tenía un 38% de menor riesgo de DMAE. Relaciones similares fueron encontradas para la mayor ingesta de EPA y de DHA + EPA (244).

Un estudio de más de 72.000 participantes desde la NHS y Profesionales de la Salud 'Estudio (HPFUS), indicó que las personas con los consumos más altos de DHA tenían un riesgo mínimo para DMAE (245). Un análisis de 6339 participantes de la cohorte de Colaboración de Melbourne, indicó que los que consumían las mayores cantidades de ácidos grasos omega-3, tuvieron una ligera reducción del riesgo de DMAE precoz, pero no hubo asociación entre los ácidos grasos específicos, tales como la EPA, DHA y ácido alfa-linolénico, y la DMAE temprana o tardía (246). Los beneficios de los ácidos grasos omega-3, en general, se observaron en 2454 participantes de la Blue Mountains Eye Study. En comparación con aquellos con los menores consumos de ácidos grasos omega-3, los que tenían los consumos más altos, estaban en menor riesgo de incidencia de DMAE temprana, y tales hallazgos, fueron corroborados con análisis de seguimiento (247,248). Por último, los datos de una cohorte prospectiva europea, EUREYE (El Estudio Europeo de ojos), indicaron que entre 2275 participantes, aquellos con los niveles de consumo de DHA y EPA en el cuartil más alto, tenían un menor riesgo de DMAE neovascular (249).

En un ensayo de intervención, la suplementación de 12 mujeres, con 800 mg de DHA por día durante cuatro meses, aumentó significativamente la densidad del pigmento macular óptico (MPOD), un marcador para la salud retina, después de dos y cuatro meses de suplementación. Sorprendentemente, las mujeres que recibieron también 12 mg / día de luteína con el DHA, no experimentaron un aumento tan grande a los dos meses en MPOD, pero tuvieron una densidad similar a los cuatro meses (250). El optimismo que se generó por el registro epidemiológico, está calificado en cierta medida por los resultados del tratamiento nutricional DMAE 2 Estudio (251). A los pacientes se les dio 840 mg / día de DHA, y 270 mg / día de EPA o placebo durante tres años. Para los pacientes que mostraron los niveles más altos de EPA + DHA en las membranas de los glóbulos rojos, había un riesgo 68% menor, para la neovascularización coroidal (CNV), pero no para otros indicadores del estado de DMAE. Para la cohorte completa de los pacientes, la suplementación con DHA y EPA fue sin efecto con respecto a placebo.

La posible conexión entre la proporción de ácidos grasos omega-6 / omega-3, y el desarrollo y progresión de la DMAE ha sido investigada. Mance et al. dividió 125 pacientes con DMAE en cinco grupos de acuerdo con el sistema de clínica de maculopatía relacionada a la edad System, y midió el consumo de ácidos grasos de la dieta, mediante el cuestionario de frecuencia de alimentos validado. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la relación de ácidos grasos omega-6, y de ácidos grasos omega-3 en la DMAE neovascular en comparación con todos los demás grupos (252). Christen et al. también encontró que la proporción de ácidos grasos omega-6 / omega-3 se asoció directamente con el riesgo de DMAE en un grupo de 38,022 mujeres inscritas en el Women Health Study (244).

A pesar de estos estudios que muestran un papel beneficioso de los ácidos grasos omega-3 en la salud de los ojos, un análisis transversal de 4003 participantes del AREDS no mostró asociación entre la ingesta de DHA, la ingesta de EPA y DMAE tardías. Tampoco hubo asociación entre el consumo de DHA o EPA, y el riesgo de drusas. Aunque los que estaban en el tercer cuartil de la ingesta de EPA tenían un 30% menos de riesgo de DMAE tardía en comparación con aquellos con los menores consumos, esta asociación se perdió en los niveles más altos de consumo de EPA. En la cohorte de Melbourne, tampoco hubo ninguna asociación entre la ingesta de EPA, DHA o ácido alfa-linolénico y el riesgo de DMAE temprana o tardía. (246)

Con la excepción de la EDCC y NHS + HPFUS, la mayoría de los estudios retrospectivos, transversales y prospectivos no encontraron ninguna relación entre la ingesta de ácidos grasos omega-6 (independiente de los ácidos grasos omega-3) y DMAE (242,246,253,254,255). El EDCC indicó que una ingesta elevada de ácido linoleico, parecen aumentar el riesgo de DMAE neovascular (240). Además, el NHS + HPFUS también encontró, que las personas con los consumos más altos de ácido linolénico tenían mayor riesgo para cualquier etapa de DMAE (245). Los carotenoides en el estudio de enfermedades del ojo asociadas a la edad (CAREDS), encontraron que los que consumían las mayores cantidades de ácidos grasos omega-3 estaban en mayor riesgo de DMAE intermedia (254). Otro estudio encontró que más de siete años, los pacientes con DMAE temprana con la ingesta de ácidos grasos omega-3 en el cuartil más alto estaban en mayor riesgo de DMAE. Sin embargo, esta asociación se perdió con una definición más estricta de DMAE (255).

### LA INGESTA DE PESCADO

El efecto del pescado en el riesgo de DMAE es de gran interés, ya que el pescado es una fuente dietética común de ácidos grasos omega-3 (256). Análisis transversales de los participantes del AREDS, indican que el consumo de por lo menos dos porciones de pescado por semana, se asociaba con un menor riesgo de DMAE neovascular, en comparación con cero porciones por semana. El consumo de más de una porción de pescado al horno o, a la parrilla se asoció con un menor riesgo de DMAE neovascular (242).

Dos estudios prospectivos que analizaron el efecto de la ingesta de pescado con el riesgo de DMAE, corroboraron la competencia entre el ácido graso omega-3 y los ácidos grasos omega-6, en la modulación de la salud ocular que se observó en el análisis EDCC (240). Los datos de la Blue Mountains Eye Study mostraron, que entre los 2454 participantes con consumo bajo de ácido linoleico (omega-6), una porción de pescado / semana, se asociaba con un menor riesgo de incidencia de DMAE precoz, diez años después de la línea de base (247). Otro estudio informó que entre los que consumían al menos dos porciones de pescado / semana, aquellos que consumen por debajo de la cantidad media de ácido linoleico, se encontraban en una ligera reducción del riesgo de progresión a DMAE avanzada, en comparación con aquellos que consumían por encima de la mediana. Las asociaciones beneficiosas del consumo de pescado no se observaron en aquellos con un mayor consumo de ácido linoleico, ni fueron observados antes de ajustar la ingesta de ácido linoleico (257). Aunque estas observaciones contradicen las del análisis de la ingesta del quintil de la EDCC, el diseño prospectivo de estos estudios aumenta la probabilidad de que exista una competición entre los ácidos grasos omega-3 y el ácido linoleico (240,247,257). Además, el análisis del Estudio de Salud de la mujer, observó que el consumo de una o más porciones de pescado / semana se asociaba con un riesgo del 42% menos de DMAE, en comparación con el consumo de menos de una porción de pescado al mes (244).

Estudios prospectivos adicionales apoyan el rol del pescado en la reducción de riesgo de DMAE, incluso sin ajustar la ingesta de ácidos grasos omega-6. Análisis de la combinación NHS + HPFUS, indicaron que los que consumían más de cuatro porciones de pescado / semana, tenían un riesgo menor, para cualquier etapa de la DMAE, en relación con aquellos que consumían menos de cuatro porciones por semana (245). Otro estudio informó que el consumo de pescado una vez a la semana reducía el riesgo de DMAE precoz en un 42%, mientras que el consumo de pescado tres veces a la semana reducía el riesgo de DMAE tardía en un 75% (248). Los datos de EUREYE indicaron que el consumo semanal de pescado azul se asoció con un menor riesgo de DMAE neovascular (249).

El EDCC, un análisis retrospectivo del Eye Study Beaver Dam y datos de estudios transversales de la Blue Mountains Eye Study, no encontraron una asociación entre el consumo de pescado y la DMAE temprana o tardía (240,253,258,259).

#### GRASAS POLIINSATURADAS E INGESTAS DE FRUTOS SECOS

Los frutos secos son una fuente popular de ácidos grasos poliinsaturados. En el estudio prospectivo Blue Mountains Eye, se encontró que de una a dos porciones de nueces / semana, se asociaba con un menor riesgo de DMAE precoz, entre los no fumadores con HDL bajo, y alto consumo de beta-caroteno(247,256). Todos los otros estudios, como el EDCC, Melbourne Colaboración Cohorte, POLANUT (estudio de encuesta dietética de las Patologías oculares asociadas a la edad) y el análisis

transversal de la Blue Mountains Eye Study, no encontraron una asociación significativa entre estos tipos de los ácidos grasos y el riesgo de DMAE, o DMAE tardía (240,246,255,258)

### ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS

Muchos estudios, incluyendo el EDCC, Beaver Dam Eye Study, CAREDS, Melbourne Colaboración cohorte y el estudio POLANUT, no encontraron una asociación significativa entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico, y cualquier etapa de riesgo de DMAE (240,246,253,254,255,260). Un análisis transversal de 3654 sujetos de la Blue Mountains Eye Study, y el análisis de la sección transversal del AREDS encontraron una tendencia ligeramente dañina al aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados con el aumento de riesgo de DMAE temprana y neovascular. El ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado de consumo habitual, no se asoció significativamente con el riesgo de enfermedad en AREDS (242,253,258).

### ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

. EDCC, CAREDS, Blue Mountain Eye Study, de cohortes Melbourne, POLANUT y Salud Cardiovascular yE el estudio de la maculopatía asociada a la edad, no encontraron una asociación entre la ingesta de grasas saturadas y el riesgo de DMAE (240,246,254,255,258,260). Sin embargo, el análisis del estudio Beaver Dam Eye y el estudio AREDS, mostraron una asociación entre el alto consumo de grasas saturadas y un mayor riesgo de DMAE (242,253).

#### *Ácidos grasos trans:*

El EDCC y el estudio de cohorte de colaboración de Melbourne analizaron el papel de la ingesta de ácidos grasos trans en el riesgo de DMAE. Ambos no encontraron una relación significativa con el riesgo de DMAE tardía, temprana o neovascular, ni con la progresión de la DMAE (246,255).

### COLESTEROL

está relacionada con una mala salud cardiovascular y los niveles elevados del mismo. De la misma manera, los estudios no han encontrado beneficios en la retina, a través de la ingesta alta de colesterol. En la ingesta de colesterol, no se ha encontrado una asociación con el riesgo de DMAE neovascular en el análisis de la sección transversal de AREDS, con DMAE precoz en el Blue Mountains Eye Study o con DMAE precoz o tardía en la cohorte de Melbourne (240,242,246,258). Los estudios de Beaver Dam Eye y Blue Mountains Eye, encontraron una asociación entre el alto consumo de colesterol, con un mayor riesgo de DMAE precoz (253,258).

### GRASA TOTAL

Sólo CAREDS ha encontrado un posible papel beneficioso de la ingesta total de grasas. Mujeres en CAREDS mayores de 75 años, con una alta ingesta de grasas, parecían ser protegidas frente a DMAE intermedia (254). El análisis retrospectivo del estudio Beaver Dam Eye y EDCC, no encontró ninguna relación entre el consumo de grasa total y el riesgo de DMAE neovascular (240,253). Del mismo

modo, el análisis de la sección transversal de la Encuesta Nacional de Evaluación de la Salud y Nutrición (NHANES), y varias cohortes prospectivas, no encontraron una relación entre la ingesta de grasa total y el riesgo de DMAE (246,254,255,261). Se encontró que los que consumían los niveles más altos de grasas totales, estaban en mayor riesgo de cualquier etapa de DMAE, así como un mayor riesgo de progresión de la DMAE en el estudio POLANUT, NHS + HPFUS, y un estudio de 261 pacientes con DMAE seca (257,260).

### GRASAS ANIMALES VS GRASAS VEGETALES

Unos estudios de cohortes estudiaron las asociaciones de grasas, ya sea animal o vegetal en el riesgo de DMAE. El EDCC no encontró una asociación entre la ingesta de grasa animal y el riesgo de DMAE neovascular, pero se encontró que en comparación con los que consumían la menor cantidad de grasa vegetal, los que consumían las cantidades más altas tenían un mayor riesgo de DMAE neovascular (240). Por otra parte, un estudio prospectivo de 261 pacientes con DMAE seca, encontró que en comparación con los que consumían los niveles más bajos de grasa vegetal, los que consumían los niveles más altos estaban en un mayor riesgo de progresión a DMAE avanzada (257).

### CONCLUSIONES SOBRE EL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS EN SALUD OCULAR

Hasta la fecha, la cantidad de datos epidemiológicos observacionales indican, que el aumento de consumo de EPA y DHA reduce el riesgo para la DMAE neovascular y principios de DMAE. Sin embargo, esta relación no se determinó entre el consumo de ácidos grasos omega-6 y el riesgo de DMAE, en la mayoría de los estudios que analizan esta relación. La relación de consumo de pescado y DMAE, no es tan fuerte como los componentes DHA y EPA de pescados individualmente. Esto sugiere que los beneficios de los ácidos grasos omega-3 podrían ser atenuados, debido a las interacciones con otros componentes del pescado, como los ácidos grasos omega-6 (27). Además, los alimentos que se consumen con el pescado y las posibles reducciones en el consumo de otros grupos de alimentos para compensar el aumento de los peces son difíciles de desentrañar, y pueden llegar a confundir los resultados. El impacto del consumo de grasas monoinsaturadas y grasas saturadas en el riesgo de DMAE, no está claro en este momento. Esto puede ser debido en parte a diferentes enfoques analíticos entre los estudios. Más investigación sobre las relaciones entre la ingesta de grasa animal y vegetal, especialmente de grasas trans, así como en el colesterol y el riesgo de DMAE, están más que justificada.

### **3.3- VITAMINA C**

Dados los papeles etiológicos para el estrés oxidativo en DMAE y las potentes propiedades antioxidantes del ascorbato (vitamina C), se podría anticipar que los niveles de vitamina C podrían estar relacionados con el riesgo para DMAE. La mayor parte de los primeros trabajos utilizan diseños de casos y controles. En un estudio de 48 pacientes con DMAE se encontró que los pacientes con

DMAE tardía tenían niveles significativamente más bajos de vitamina C en plasma, que los pacientes con DMAE temprana. Sin embargo, no se encontraron una diferencia en los niveles plasmáticos de vitamina C entre los pacientes con DMAE y controles sanos. Esto podría atribuirse al pequeño tamaño de la muestra del estudio (262).

Los estudios observacionales restantes encontraron poco efecto de la vitamina C en el riesgo de DMAE. Un pequeño estudio caso-control de 26 pacientes con DMAE neovascular no encontró ninguna relación entre los niveles de vitamina C en suero y el riesgo para DMAE (263). Del mismo modo, en el EDCC, un estudio de casos y controles que consta de 356 pacientes con cataratas y 350 controles sanos, no hubo asociación entre los niveles sanguíneos de vitamina C y el riesgo de DMAE. El estudio EDCC tampoco encontró ninguna asociación entre la vitamina C, y el riesgo de DMAE neovascular (212).

Los estudios transversales también sugieren que la vitamina C no juega un papel importante en la modulación del riesgo de DMAE. Los análisis de los datos recogidos del estudio NHANES entre 1971-1972, indicaron que después de un ajuste múltiples variables, no hubo asociación entre la ingesta de vitamina C y la prevalencia de cualquier etapa de DMAE (264). El estudio POLA tampoco encontró asociación entre los niveles plasmáticos de ácido ascórbico y cualquier forma de DMAE (265). Dos análisis transversales diferentes de los datos de referencia de AREDS de 4.519 y 4.403 participantes estudiaron los efectos de un solo nutriente, o grupos de nutrientes en el riesgo de DMAE. Ambos análisis indicaron que tras el ajuste múltiples variables, la ingesta de vitamina C por sí sola, no tuvo asociación con la formación de drusas, DMAE tardía, atrofia geográfica, o DMAE neovascular (266,267).

Se analizaron los participantes del Estudio de Ojos Beaver Dam, para observar el papel de antioxidantes en el riesgo de etapas de comienzo y final de DMAE. Ingestas pasadas de vitamina C (en forma o no de suplementos) no tuvieron un efecto significativo (268). Entre 4.753 hombres y mujeres de edad avanzada, no hubo un riesgo mayor de DMAE neovascular en aquellos con los niveles séricos bajos de vitamina C (269).

Análisis prospectivos también indican que la ingesta de vitamina C o los niveles sanguíneos, no están asociados con el riesgo de DMAE. El PHS, un estudio de cohorte prospectiva de 21,102 participantes, no encontró asociación significativa entre la administración de suplementos de vitamina C y cualquier etapa de la DMAE (270). El estudio Rotterdam también indica que la ingesta de vitamina C no tenía una asociación con el riesgo de DMAE (271).

Sorprendentemente, algunos estudios incluso sugieren que el aumento de la ingesta de vitamina C, podría aumentar el riesgo para la enfermedad. Los datos recogidos en los 4 exámenes diferentes de la Eye Study Beaver Dam, encontraron que el uso de suplementos de vitamina C, se asociaba con un mayor riesgo de DMAE tardía (272). Esto corrobora los datos del Blue Montañas Eye Study. En ese



análisis, entre los 2.335 participantes que tomaron la vitamina C en forma de suplemento, aquellos con los consumos más altos de vitamina C, tenían un mayor riesgo para principios de DMAE después de 5 años, en comparación con aquellos con los menores consumos de vitamina C (273) .

En resumen, a pesar del papel etiológico para el estrés oxidativo en DMAE, y el hecho de que la vitamina C es un potente antioxidante(al menos en los sistemas acuosos), la mayoría de los muchos estudios que han investigado la relación entre el estado de la vitamina C, y la salud de la retina, indican que el estado de la vitamina C por sí sola, no se relaciona con retraso en la aparición o el progreso de la DMAE. Tal vez esto es debido a que la retina es en gran medida un entorno lipófilo, en particular los fotorreceptores, el sitio principal de las lesiones (274).

### **3.4- VITAMINA E**

Similar a los carotenoides, la vitamina E es un antioxidante lipofílico y su papel en la salud de la retina ha sido enfoque inicial muchas investigaciones. Algunos estudios sugieren que la vitamina E (alfa-tocoferol) tiene un papel en el riesgo de disminución de DMAE. Un estudio de 48 casos y controles de DMAE en los que los pacientes indicaron que los niveles en plasma de vitamina E fueron significativamente inferiores en los pacientes con fines de DMAE en comparación con los pacientes con DMAE temprana o los controles de la misma edad sanos. Es importante destacar que estos efectos se mantuvieron incluso después de ajustar por los niveles de colesterol. Este ajuste es de interés porque los asociados soluble en lípidos es la vitamina E con colesterol en partículas de lipoproteínas (275).

Otro estudio de casos y controles de 25 pacientes ancianos con DMAE encontró que los niveles séricos de vitamina E fueron significativamente inferiores en los pacientes con DMAE en comparación con los controles sanos. En este estudio, los pacientes y los controles tenían similares los niveles de colesterol (276). Un tercer estudio de casos y controles encontró que la comparación de los niveles de vitamina E en suero en 35 pacientes con DMAE con 66 controles, mostraron que la vitamina E estaba inversamente asociado con el riesgo de DMAE (277).

Un análisis transversal de los 2.584 participantes del estudio mostró que después de ajustar los niveles de lípidos en plasma, aquellos con los niveles más altos en plasma de vitamina E tenían un menor riesgo de síntomas de DMAE precoz, tales como cambios en la pigmentación o aparición de drusas blandas y DMAE tardía (278). Estas asociaciones se sostuvieron incluso en poblaciones de diferente origen étnico. Así, un estudio transversal de 722 ancianos japoneses encontró que los pacientes con DMAE tardía, tenían niveles menores significativos de alfa-tocoferol sérico, que los controles sanos (279).Análisis de referencia de 4.003 participantes del estudio AREDS indicaron, que los que consumían las cantidades más altas de vitamina E tenían un menor riesgo de DMAE tardía en comparación con los que consumían las cantidades más pequeñas (280).

Algunos datos de los estudios prospectivos, corroboran los datos de corte transversal. El estudio Baltimore (Estudio Longitudinal de Envejecimiento) indicó que entre 976 hombres y mujeres, aquellos que tenían los niveles más altos de tocoferol en plasma, estaban en un riesgo reducido de cualquier etapa de DMAE (281). En el estudio de cohorte prospectivo de Rotterdam, la ingesta de vitamina E también se asoció con una ligera reducción en el riesgo de DMAE (282).

498 mujeres en el NHS (Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido), aumentaron las cantidades de ingesta de vitamina E, y se asociaron con una disminución de la prevalencia de anomalías pigmentarias, un indicador de principio de DMAE (283).

También hay una cantidad significativa de datos que sugieren que no existe una relación entre los niveles de vitamina E y el riesgo de DMAE. Un estudio de casos y controles de 167 pacientes con cataratas del Beaver Dam Eye Study, reveló que no hubo asociación entre los niveles séricos de alfa-tocoferol o gamma-tocoferol, los niveles en suero y cualquier etapa de DMAE (284).

En un estudio de casos y controles, no hubo asociación entre los niveles séricos de vitamina E y riesgo de DMAE entre los 26 pacientes neovasculares (285). El EDCC tampoco encontró asociación entre la ingesta de vitamina E o suplementación de la misma, y el riesgo de DMAE neovascular (286). Análisis de casos y controles de la población AREDS también mostraron que no hubo asociación entre la ingesta de vitamina E y el riesgo para la atrofia geográfica o la DMAE neovascular (287).

También hay estudios prospectivos, que ponen en duda el papel de la vitamina E en la prevención de la DMAE. En 1.709 participantes, en un estudio de cohorte de Beaver Dam, la ingesta pasada de vitamina E estaba asociada con un menor riesgo para las grandes drusas, 5 años después del inicio del estudio, pero no hubo asociación con la ingesta de vitamina E presente o la suplementación pasada o actual de vitamina E (288). Un análisis prospectivo de 118,428 hombres y mujeres que habían participado en los estudios NHS + HPFUS, demostró que la ingesta de vitamina E no tuvo efecto sobre el riesgo para el principio de la DMAE neovascular (289).

Curiosamente, un seguimiento de 10 años de más de 2.000 sujetos en el estudio Blue Mountains del Ojo, mostró que los que consumían la mayor cantidad de vitamina E se encontraban en mayor riesgo de contraer DMAE atrófica tardía, en comparación con los que consumían las cantidades más bajas de vitamina E. No hubo asociación entre la ingesta de vitamina E y DMAE neovascular (290). Además, un análisis de los cuatro exámenes del estudio Beaver Dam del ojo, indicó que había una asociación positiva entre la suplementación con vitamina E y la incidencia de DMAE tardía (291). Este fue el único estudio que mostró una asociación positiva entre el consumo de vitamina E y el riesgo de DMAE.

Aunque hay pruebas de casos y controles y estudios transversales que sugieren que el aumento de la ingesta de vitamina E, puede ayudar a reducir el riesgo de DMAE (292), es insuficiente para decir que existe un efecto positivo significativo en alguno de los ensayos clínicos. Además se ha visto en

estudios el posible aumento del riesgo de DMAE por la suplementación de vitamina E, por lo que como conclusión se sugiere que, la vitamina E por sí sola no es un factor fuerte de prevención para la DMAE (274).

### 3.5- ZINC

El zinc juega un papel muy importante en un gran número de procesos fisiológicos incluyendo la inmunidad, la reproducción y el desarrollo neuronal (293). Las concentraciones de zinc son muy altas en la retina. Por lo tanto, muchos han planteado la hipótesis de que la suplementación con zinc puede ayudar a la salud de la retina. No se han realizado investigaciones de casos y controles de zinc y el riesgo de DMAE. Un análisis retrospectivo de 1.968 participantes del estudio Beaver Dam Ojo encontró, que en comparación con personas con menor cantidad de ingesta de zinc de los alimentos, los que ingerían mayor cantidad, tenían un menor riesgo de desarrollar DMAE precoz (294).

Un estudio transversal de 44 sujetos indicó que, mientras que no hubo diferencias en los niveles de zinc y de cobre en la retina neural entre sujetos sanos y con DMAE, hubo significativamente menos zinc y cobre en el RPE y la coroides, tejidos implicados en el desarrollo de DMAE, en pacientes con DMAE en comparación con sujetos sanos (295).

Un análisis prospectivo del estudio Rotterdam mostró que entre 4.170 participantes, el aumento del consumo de zinc, estaba asociado con un riesgo reducido para cualquier etapa de DMAE (296). Los datos de 1.709 participantes de la Eye Study Beaver Dam, indicaron que hubo una disminución en el riesgo de anormalidades pigmentarias 5 años después de la línea de base, para aquellos que tuvieron una ingesta de zinc en el pasado (tanto por comida como por suplementos) (297). Diez años después, mediante análisis de seguimiento de estos mismos participantes, mostraron que aquellos con el consumo más alto de zinc, estaban asociados a un riesgo reducido para cualquier tipo de DMAE, también para la DMAE precoz, en comparación con todos los demás participantes (298).

En el estudio AREDS, el zinc se incluyó en el cóctel antioxidante que se administró en el grupo de intervención. Los investigadores evaluaron la progresión de DMAE, que compara las tasas de progresión entre los que recibieron un suplemento de zinc y los que no lo hicieron. Entre los participantes con grado 3 o 4 de DMAE, los que consumieron zinc, eran menos propensos a progresar a la fase más avanzada de DMAE que los que no consumieron zinc. Sin embargo, no hubo efecto significativo de la administración de suplementos de zinc sobre la progresión de DMAE tardía, cuando los análisis incluyeron a aquellos pacientes de grado 2 de DMAE (299).

Aparte del estudio AREDS, que incluyó zinc en su suplemento antioxidante, ha habido algunos estudios que analizaron el efecto del zinc sobre DMAE en ensayos clínicos. En un estudio de 90 sujetos, se observó que 100 mg de zinc dos veces al día, durante 2 años redujo la pérdida de la visión (300). Aunque esta dosis de zinc podría pensarse que puede inducir una grave toxicidad en algunos

pacientes, en dicho estudio no se observó ningún efecto adverso relacionado con la toxicidad del zinc en la población de estudio (300).

Otro ensayo con 80 pacientes con DMAE seca, encontró que la suplementación con 25 mg de zinc monocisteína, dos veces al día durante 6 meses, mejoraba varios indicadores de la función de la retina, como la agudeza visual, sensibilidad al contraste y tiempo de recuperación macular tras flash (301).

Mientras que varios estudios transversales sí indican beneficios visuales para el zinc, otro gran estudio transversal de 2.873 participantes en el Blue Mountains Eye Study, encontró que el zinc tuvo ningún efecto sobre principios de DMAE (302). Este hallazgo fue confirmado en un segundo análisis de más sujetos (3.654). Del mismo modo, 5 años después de la línea de investigación base, la ingesta de zinc no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de DMAE precoz (303). Se encontró que en comparación con los que consumían menos de 0,07 porciones por semana de pescado con un alto contenido de zinc (cangrejo, ostras), los que consumían más de 0,07 porciones por semana, no tenían ningún cambio en el riesgo para la aparición de las drusas, anormalidades pigmentarias o DMAE tardía. (303)

También se obtuvieron datos contradictorios en varios estudios. Un estudio prospectivo de 104208 individuos, hombres y mujeres de edad avanzada, también mostraron que no hubo asociación entre el riesgo de DMAE y el consumo de zinc durante 10 años (305). En comparación con los que tienen la menor cantidad de ingesta de zinc de alimentos, con los que tienen la mayor ingesta de alimentos ricos en zinc, no se asoció a un menor riesgo de DMAE. Tampoco hubo asociación entre el riesgo de DMAE y la suplementación de zinc (305).

Aunque dos ensayos han demostrado que el zinc por si solo puede mejorar la visión, otro ensayo controlado con placebo, de 112 sujetos con DMAE, encontró que 200 mg de zinc al día durante 2 años, no tenía efecto sobre la visión (306). Curiosamente, el análisis del Eye Study Dam Beaver, indicó que el uso de suplementos de zinc fue asociado incluso, con un mayor riesgo para la DMAE tardía (307). En la actualidad, la evidencia observacional de apoyar el aumento de la ingesta de zinc en el desarrollo de DMAE, no es del todo firme. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados de los ensayos de intervención como AREDS, se justifica la continuación de la investigación (24).

### **3.6- VITAMINA D**

Los beneficios para la salud de la vitamina D para diversas enfermedades crónicas se está estudiando, pero sólo existe un estudio observacional, que recoge el papel de la vitamina D en la mejora del riesgo de DMAE (308). Parekh et al encontró que entre los 7.752 participantes del estudio NHANES III, los blancos no hispanos con los niveles séricos más altos de 1,25 (OH) 2 vitamina D, tenían un menor riesgo de DMAE precoz en comparación con aquellos con los niveles séricos más

bajos. Sin embargo, no hubo ningún efecto beneficioso en no hispanos negros o mexicanos americanos. En la combinación de todas las razas, también hubo una reducción del riesgo de drusas blandas en aquellos con los niveles séricos más altos de 1,25 (OH) 2 vitamina D, en comparación con aquellos con los niveles más bajos. No hubo ningún efecto de los niveles séricos de vitamina D en la aparición de anomalías pigmentarias o DMAE avanzada (309).

La leche y el pescado son dos de las fuentes más comunes de vitamina D en la dieta estadounidense, y en un análisis exploratorio del estudio NHANES III, se encontró que entre los participantes, de al menos 40 años de edad, los que consumieron la leche por lo menos diariamente, se encontraban en un menor riesgo de DMAE precoz y drusas blandas, en comparación con quienes lo consumieron menos semanalmente. Anormalidades pigmentarias y la DMAE avanzada, no se vieron afectados por el consumo de leche. Los mayores de 40 años que consumieron pescado al menos una vez a la semana, estaban en un riesgo reducido de drusas blandas y DMAE avanzada, en comparación con los que consumían pescado menos de dos veces al mes. Para los que estaban en este grupo de edad, que no consumieron leche diaria, la suplementación atenuaba el riesgo de DMAE temprana, pero no el riesgo de drusas blandas, anomalías pigmentarias, o DMAE avanzada (309).

Aunque el riesgo de DMAE precoz no correspondía a los riesgos asociados con indicadores tempranos de DMAE, los resultados de este estudio dejarían abierta la posibilidad de que la vitamina D pudiera disminuir el riesgo para ciertas formas de DMAE. El efecto del pescado en la formas avanzadas de DMAE puede ser impulsado más por la presencia de ácidos grasos omega-3 en el pescado, en lugar de la vitamina D, ya que la administración de suplementos de vitamina D y la leche confieren efectos protectores. La investigación adicional y otros estudios de cohortes son necesarios para confirmar estos resultados.

### ***3.7- CONCLUSIONES SOBRE LOS COMPONENTES NUTRICIONALES REVISADOS***

De todas las patologías vistas previamente, aquella que tiene mayor relación con los hábitos dietéticos y a su vez es la principal causa de ceguera en los países desarrollados, es la DMAE. Es más que necesaria la creación de una nutrición optimizada, en la que se conozcan con total claridad cuáles son las funciones que ejercen los componentes nutricionales sobre las estructuras del ojo y sobre su funcionalidad, sin que se comprometa la salud del individuo.

La investigación que ha habido sobre los micronutrientes ha sido amplia, ya que se piensa que funcionan como antioxidantes, y podrían atrasar o prevenir la progresión de diversas patologías visuales. Parece ser que una dieta que es regularmente rica en frutas y verduras, con pescado suficiente, apoya la buena salud de la retina. La suplementación debe ser considerada, solo en la ausencia de suficientes suministros regulares de la dieta de ácidos grasos omega-3, las dietas de

índice glucémico más bajos. Un estilo de vida saludable en general, incluyendo la dieta, se consideran beneficiosos para la salud ocular en general.

A continuación se muestra en el siguiente punto la Tabla 1 que recoge los estudios más representativos de los suplementos que tienen mayor relación con las patologías visuales, sus Ingestas Diarias Recomendadas (IDR), sus Ingestas Máximas Tolerables y sus fuentes dietéticas más importantes.

La organización de la tabla está mediada por colores. Los estudios que están rellenos de color verde se clasifican como estudios en los que ha habido una asociación positiva del componente nutricional sobre la patología, los estudios en amarillo nos muestran que no ha habido ninguna modificación apreciable en la intervención del componente nutricional y los subrayados en rojo que han mostrado una asociación negativa sobre la patología. De esta manera se busca mejor entendimiento de la tabla y el poder contrastar unos estudios con otros para mostrar la falta de estudios determinantes en el tema de la salud ocular.

Tabla 1. Componentes revisados y dosis de los mismos recomendadas o utilizadas en los ensayos clínicos sobre patologías oculares.

<u>Componente</u>	<u>Dosis diaria</u>	<u>Conclusión de los estudios.</u>	<u>IDR.</u>	<u>Ingesta máxima tolerable</u>	<u>Dosis recomendada en salud visual como conclusión de esta revisión</u>	<u>Fuentes naturales y equivalencias por gramos de alimento.</u>
<u>Luteína y Zeaxantina.</u>	10mg/día luteína+2mg/día zeaxantina+ fórmula areds.	Evidencia positiva de que previene la progresión de DMAE. (AREDS2) (267)	No está determinada.	No está determinada	La ingesta adecuada de luteína sería en un rango de entre 6-10mg/ día en sinergia con una ingesta adecuada de zeaxantina de 2mg/día.	Brócoli (1.7mg L/Z por cada 78gr/1 plato mediano), coles de Bruselas (1mg L/Z por cada 78 gr /1 plato mediano), lechuga (1.1mg L/Z por cada 38 gr/ medio plato mediano), judías verdes (1.1mg L/Z por cada 80 gr/1 plato mediano), espinacas (6,7mg L/Z por cada 95 gr/1plato mediano), col rizada (10.3 mg L/Z por cada 65 gr/ medio plato mediano)
	10 mg/día luteína + otros antioxidantes (vitaminas y minerales)	Mejora la función visual tanto de manera individual como acompañado de otros antioxidantes (Estudio Last) (299)				
	Concentraciones mayores de 0.05 uM en plasma de zeaxantina.	Disminuyen en un 50% el riesgo de aparición de DMAE temprana o tardía. (Estudio POLA) (265)				
	Aumento ingesta de luteína y zeaxantina.	Reduce el riesgo de incidencia de DMAE. (Blue Mountains Eye Study) (290)				
	20mg/día (durante 4 meses) y 10mg/día(durante 2 meses)	Asociación positiva de crecimiento de densidad pigmentaria macular óptica tras las dosis administradas y por lo tanto disminución del riesgo de patología visual. (Estudio LISA) (273)				
	2,37mg/ día de luteína y 2,37 mg/ día de zeaxantina.	No se observan variaciones representativas en la progresión de la DMAE (265)				
<u>Ácidos grasos omega-3 (DHA)</u>	Alta ingesta de pescado.	Se valora positivamente la alta ingesta de pescado (por contener omega-3) ya que disminuye el riesgo de desarrollar	No están determinadas.	No están determinadas.		Trucha (0.15gr EPA/DHA por cada 85gr), lenguado (0.42gr EPA/DHA por cada 85gr), rodaballo (0.60gr EPA/DHA por

<b><u>y EPA)</u></b>		DMAE temprana o tardía. (Blue mountains Eye study) (290)				
	Alta ingesta de pescado.	Se valora positivamente la alta ingesta de pescado (por contener omega-3) ya que disminuye el riesgo de desarrollar DMAE temprana o tardía. (USTS) (284)			La recomendación sería entre 250 y 1000 mg/día EPA/DHA	cada 85gr), <b>arenque</b> (1.71gr EPA/DHA por cada 85gr), <b>salmón</b> (1.5gr EPA/DHA por cada 85gr), <b>sardina</b> (1.4 gr EPA/DHA por cada 85 gr).
	0.20gr DHA/EPA día durante 4 años	No se aprecia una mejora significativa en la agudeza visual en pacientes con retinosis pigmentaria. (127)				
	Alto incremento del consumo de AGPI	Podría incrementar el riesgo de cataratas nucleares según el estudio NHS. (245)				
<b><u>Zinc</u></b>	15 mg/día	En el Beaver Dam Study se asociaba con un descenso de las anomalías pigmentarias. (272)				
	10mg/día	Está asociada dicha cantidad a una reducción del 8% del riesgo de desarrollar DMAE. (Rotterdam Study) (301)				
	10mg/día	En el Blue Mountains Eye Study no se encontró ninguna asociación entre la ingesta y la prevalencia de aparición de DMAE temprana. (272)	8-15 mg/día	40mg/día	La recomendación sería entre 10 y 30mg/día	<b>Almendras</b> (0.9mg zinc por cada 28 gr/ 4 unidades), <b>pollo</b> (1.8mg zinc por cada 85gr/3 filetes medianos), <b>cangrejo</b> (4.7mg zinc por cada 85 gr), <b>ostras</b> (24.9mg zinc por cada 75 gr/2 unidades medianas), <b>pavo</b> (1.8mg zinc por cada 85gr/ 3 filetes medianos).
	200mg/día	Un análisis del Beaver Dam Study indica que podría incrementar el riesgo de DMAE tardía. (272)				
<b><u>Vitamina E</u></b>	266mg/día	Alto nivel de evidencia de reducir el riesgo de desarrollar DMAE en las categorías 3 y 4 de pacientes del estudio AREDS. (267)				
	13.4 mg/día	Está asociada dicha cantidad a una reducción del 9% del riesgo de desarrollar DMAE. (Rotterdam study) (271)	15mg/día	1000mg/día	La recomendación sería entre 15 y 300mg/día	<b>Almendras</b> (7mg vitE por cada 27 gr/4 unidades), <b>aceite de maíz</b> (2mg vitE por cada 14 gr/1 cucharada), <b>semillas de girasol</b> (12mg vitE por cada 35 gr/3 cucharadas), <b>aceite de soja</b> (1mg vitE por cada 14gr /1 cucharada)



	500UI/día	No hubo una asociación significativa de riesgo de desarrollo de cataratas. (Estudio VECAT) (72)				
	Consumo diario excesivo.	Análisis prospectivo ( Blue mountains Eye Studies) que indicó que podría incrementar el riesgo de extracción de cataratas. (272)				
<b>Vitamina C</b>	500mg	Alto nivel de evidencia de reducir el riesgo de desarrollar DMAE en las categorías 3 y 4 de pacientes del estudio AREDS. (267)	60mg/día	2000mg/día	La recomendación sería entre 60 y 370mg/día	Zumo de naranja (124mg vitC por cada 248gr/1 vaso), pimiento verde (37mg vitC por cada 46 gr), naranja (63mg vitC por cada 141gr/1 naranja mediana), fresas (49mg vitC por cada 83 gr)
	363mg/día	Se asociaba con un descenso del riesgo del 57% de desarrollar cataratas corticales frente a los que consumían 140mg/día. (168)				
	Alta ingesta de vitamina C.	Según el estudio INDEYE, disminuye el porcentaje de riesgo de desarrollar cataratas corticales. (310)				
	Dosis de 500mg/día	No tuvo ningún efecto significativo sobre la prevalencia de glaucoma según el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (308)				
	Ingesta durante 10 años mediante suplem. (500mg).	Asociado con un incremento del 25% del riesgo de extracción de cataratas. (277)				

## **5. CLASIFICACIÓN DE LOS SUPLEMENTOS**

### **COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**

Después de la introducción fisiológica-anatómica, de especificar las diferentes patologías que ha demostrado tener relación con la nutrición, y de especificar los componentes nutricionales específicos, pasamos a identificar los suplementos nutricionales que encontramos comercializados en el mercado.

Se procede en primer lugar, su búsqueda en la página de Vademecum. Al comprobar que más del 60% de los suplementos como tal no aparecían, se procede a buscarlos en el buscador google, introduciendo su nombre comercial, averiguando la empresa farmacéutica que los comercializa. Una vez se localizan estos suplementos, se procede al desglose de sus componentes nutricionales y se realiza una tabla en tabla Excel, donde se señalan las cantidades de cada uno de ellos (no todos muestran las cantidades de los compuestos):

De un total de 68 suplementos analizados:

- Cuatro suplementos no se ha encontrado ninguna información acerca de la composición nutricional.
- De los 64 suplementos restantes, se especifica en el siguiente párrafo cuantos portaban los diferentes componentes nutricionales.

LUTEINA: 47 / ZEAXANTINA: 35 / EPA: 16 / DHA: 33 / ZINC: 42 / VITAMINA C: 44 / VITAMINA E: 48 / VITAMINA A: 14 / VITAMINA K: 0 / ASTAXANTINA: 3 / VITAMINA B1: 15 / VITAMINA B2: 14 / VITAMINA B3: 16 / VITAMINA B5: 2 / VITAMINA B6: 16 / VITAMINA B8: 3 / VITAMINA B9: 13 / VITAMINA B12: 16.

La tabla con los diferentes suplementos y sus componentes nutricionales se encuentra en el anexo 1 y 2.

De los 64 suplementos buscamos el prototipo ideal para recomendar en caso de necesidad de paliación de patología ocular o de prevención de la misma. Las características para destacar determinados suplementos sobre otros son:

La inclusión de luteína y zeaxantina, que son los únicos dos componentes que han demostrado un beneficio sobre las patologías visuales tanto de manera paliativa, curativa parcial y preventiva. Los rangos que establecemos para considerar viable el suplemento sería de: Luteína (entre 5 y 10 mg/día) y Zeaxantina (entre 1.2 y 3 mg/día).

La inclusión de vitamina C en valores por debajo de 2000mg/día y la inclusión de vitamina E en valores por debajo de 1000mg/día y por encima de 5mg/día.

La inclusión de zinc con valores entre 5 y 20mg/día, y la inclusión de EPA, DHA, vitamina B9 y vitamina B12. Hay que puntualizar que todos los componentes pueden obtenerse de una dieta equilibrada y sana, como la que se elaborará en el último apartado de este trabajo.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores eliminamos aquellos suplementos que no contengan luteína y zeaxantina. A raíz de dicha exclusión el número de suplementos que se ajusta a nuestra demanda es de 35 suplementos. Una vez organizados y localizados dichos suplementos en la tabla, mediante los colores verde (cantidad correcta), color amarillo (cantidad ligeramente baja o alta) y color rojo (cantidad incorrecta por riesgo hacia la salud), se procede a determinar cuáles de todos ellos se clasificarían como recomendables a la hora de mejorar los valores de los componentes nutricionales claves en la salud ocular, sobre todo en personas con dietas desequilibradas, pobres en fruta, verdura y pescado.

**Tabla 2. Clasificación de los complementos nutricionales comercializados en España**

	LUTEINA	ZEAXAN	DHA	EPA	ZINC	VIT.C	VIT.E	VIT.B9	VITB12
1	6mg	0.6mg	280mg	34mg	5mg	80mg	12mg	200mcg	2.5mcg
2	10mg	2mg	170mg	-----	10mg	-----	12mg	-----	-----
3	3mg	1mg	85mg	-----	-----	-----	1.8mg	-----	-----
4	5mg	2mg	-----	-----	18mg	80mg	12mg	200mcg	1.25mcg
7	5mg	1mg	175mg	175mg	5mg	80mg	12mg	-----	-----
8	Si	Si	-----	-----	Si	si	Si	-----	-----
9	Si	Si	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
10	5mg	2mg	-----	-----	-----	50mg	-----	-----	-----
11	5mg	1.4mg	350mg	42.5mg	10mg	80mg	12mg	-----	-----
13	100mg	0.8mg	280mg	-----	15mg	60mg	10mg	-----	-----
16	Si	Si	si	-----	Si	-----	-----	-----	-----
27	5mg	0.22mg	-----	-----	7.5mg	60mg	10mg	-----	-----
28	10mg	2mg	250mg	50mg	10mg	80mg	12mg	-----	-----
29	10mg	2mg	-----	-----	Si	si	Si	-----	-----
31	Si	16mg	si	500mg	Si	si	Si	-----	-----
32	1.5mg	0.075m	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
38	10mg	0.4mg	-----	-----	10mg	80mg	12mg	-----	-----
39	6mg	0.3mg	-----	-----	7.5mg	60mg	10mg	200ug	1ug
40	6mg	0.3mg	140mg	-----	7.5mg	80mg	12mg	200ug	2.5ug
43	6mg	1mg	-----	-----	8mg	60mg	10mg	-----	-----
44	6mg	1mg	180mg	270mg	8mg	20mg	10mg	-----	-----

45	6mg	6mg	----	----	40mg	200mg	60mg	----	----
46	15mg	0.5mg	----	----	10mg	si	Si	----	----
47	Si	Si	----	----	Si	si	----	----	----
48	Si	Si	si	si	Si	si	Si	----	----
49	5mg	2mg	400mg	20mg	5mg	40mg	6mg	----	----
55	5mg	1mg	Si	----	40mg	250mg	200mg	----	----
56	5mg	1mg	Si	----	40mg	250mg	200mg	----	----
57	5mg	1.3mg	200mg	----	10mg	80mg	12mg	----	----
60	1.5mg	0.15mg	50mg	----	7.5mg	30mg	5mg	100ug	0.5ug
63	15mg	3mg	----	----	Si	----	----	----	----
64	5mg	40ug	----	----	4mg	20mg	3.3mg	----	----
65	Si	Si	Si	si	Si	si	si	----	----

Los números corresponden a los complementos listados en el anexo I. tras la revisión bibliográfica previa, en verde se subrayan los componentes que están en las concentraciones consideradas eficaces, en amarillo los que están por debajo de estas concentraciones y en rojo los que no detallan la composición cuantitativa o está por encima de dosis que pueden tener toxicidad.

De los 33 suplementos que se ajustan a tener luteína y zeaxantina entre sus componentes, podemos observar que algunos no tienen las cantidades reflejadas, por lo tanto quedarán excluidos del estudio. Siendo estrictos con las cantidades de componentes recomendadas, escogeríamos los siguientes suplementos como “ideales” a la hora de corregir, prevenir o paliar patologías visuales:

- Se han escogido aquellos suplementos que en la tabla muestran de color azul oscuro los números: número 2 ([Amejorver Adultos-30caps](#)), número 4 ([Antiomax-30caps](#)), número 10 ([Bilutein-36 perlas](#)), número 11 ([Brudy Macula 60caps](#)), número 28([Lutein Esendi 10DHA 30+30 caps](#)), número 49 ([Oligen Vision 60caps](#)) y número 57 ([Retilut 60caps](#)).

Como ya se ha comentado anteriormente la ingesta de dichos suplementos quedaría justificada ante una dieta carential de los componentes necesarios para la función visual. Nos basamos para dicha afirmación en el estudio ENIDE que recoge los datos de ingesta observables en España. Dicho estudio refleja una cruda realidad ya que muestran ingestas muy bajas de verduras, hortalizas, frutas y sus derivados, ingestas bajas de cereales, en su mayor parte refinados y un consumo elevado de carne y derivados y de productos elaborados con alto contenido en sodio, grasa y azúcares refinados. Conforme avanzan los años la adherencia a la dieta mediterránea es cada vez más pobre y va disminuyendo conforme decrece la edad de la población. Claramente nos encontramos ante un proceso de occidentalización o de globalización de la dieta española.

En el punto siguiente estableceremos unas pautas nutricionales orientadas al cuidado de la salud visual, así como una dieta tipo, libre de suplementos, en la que aportemos todos los componentes necesarios para cubrir las demandas funcionales y estructurales de la visión.

## **6. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y DIETA**

### **TIPO SIN SUPLEMENTOS**

- Dieta rica en frutas y verduras, por su alto contenido en luteína, zeaxantina y otras vitaminas y minerales antioxidantes.
- Disminución de la ingesta de café y de cafeína en general por ser factor de disminución de homocisteína y que promueve el aumento de la PIO que favorece la progresión de glaucoma.
- Precaución con los suplementos de calcio y de hierro, que podrían estar relacionados con el avance del glaucoma.
- Ingesta de pescado superior a la de la carne, por su alto contenido en DHA y EPA.
- Restricción completa del hábito alcohólico y tabáquico.
- Limitación de azúcares simples y más a tener en cuenta este aspecto si se es diabético.
- Realización de ejercicio diario aeróbico y disminución del tiempo frente a pantallas.

A continuación vamos a plantear una dieta tipo de 1800 kcal distribuida de la siguiente manera:

La fórmula nutricional diseñada:	Energía	Hidratos de Carbono	Proteínas	Grasas
	1800 kcal	55 % 248 g	15 % 68 g	30 % 60 g

De las grasas se recomienda en su gran mayoría proveniente de AGPI y AGMI (aceite de oliva para cocinar). Los AGPI de origen de frutos secos para la obtención de DHA y EPA. En el Anexo II se expone la plantilla semanal de alimentación siguiendo los porcentajes marcados en la fórmula nutricional.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tortora; Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª Edición. 2010.
- 2- Vrensen GF. Early cortical lens opacities: a short overview. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87:602–610. [PubMed: 19719805]
- 3- Perng MD, Sandilands A, Kuszak J, et al. The intermediate filament systems in the eye lens. *Methods Cell Biol.* 2004; 78:597–624. [PubMed: 15646633]
- 4- Ross; Pawlina. Histología, Texto y Atlas Color con Biología Celular y molecular. 5ª Edición, Editorial Panamericana.
- 5- D. S. Friedman, B. J. O'Colmain, B. Muñoz et al., "Prevalence of age-related macular degeneration in the United States," *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 4, pp. 564–572, 2004.
- 6- National Eye Institute, N.I.H. Facts about Age-Related Macular Degeneration; National Eye Institute: Bethesda, MD, USA, 2010.
- 7- Zarbin, M.A. Age-related macular degeneration: Review of pathogenesis. *Eur. J. Ophthalmol.* 1998, 8, 199–206.
- 8- Sung, C.H.; Chuang, J.Z. The cell biology of vision. *J. Cell Biol.* 2010, 190, 953–963.
- 9- Nicholls SJ. The complex intersection of inflammation and oxidation: implications for atheroprotection. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1379–1380. [PubMed: 18940526]
- 10- Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med.* 2008; 14:194–198. [PubMed: 18223656]
- 11- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122:598–614. [PubMed: 15078679]
- 12- Rattner A, Nathans J. Macular degeneration: recent advances and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:860–872. [PubMed: 17033682]
- 13- Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48:1121–1132. [PubMed: 20083193]
- 14- Khaper N, Bryan S, Dhingra S, Singal R, Bajaj A, Pathak CM, Singal PK. Targeting the vicious inflammation-oxidative stress cycle for the management of heart failure. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 13:1033–1049. [PubMed: 20380580]
- 15- Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res.* 2005; 80:595–606. [PubMed: 15862166]
- 16- Caballero M, Liton PB, Epstein DL, Gonzalez P. Proteasome inhibition by chronic oxidative stress in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 308:346–352. [PubMed: 12901875]
- 17- Larrayoz IM, Huang JD, Lee JW, Pascual I, Rodriguez IR. 7-ketocholesterol-induced inflammation: involvement of multiple kinase signaling pathways via NFκB but independently of reactive oxygen species formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:4942–4955. [PubMed: 20554621]
- 18- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134:411–431. [PubMed: 12208254]
- 19- Qingning Bian; Shasha Gao; Jilin Zhou. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photo-oxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012 September 15; 53(6): 1298–1307.
- 20- Fernandes AF, Zhou J, Zhang X, Bian Q, Sparrow J, Taylor A, Pereira P, Shang F. Oxidative inactivation of the proteasome in retinal pigment epithelial cells. A potential link between oxidative stress and up-regulation of interleukin-8. *J Biol Chem.* 2008; 283:20745–20753. [PubMed: 18502748]
- 21- Fernandes AF, Bian Q, Jiang JK, Thomas CJ, Taylor A, Pereira P, Shang F. Proteasome inactivation promotes p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphatidylinositol 3-kinase activation and increases interleukin-8 production in retinal pigment epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 2009; 20:3690–3699. [PubMed: 19570915]
- 22- Fernandes AF, Guo W, Zhang X, Gallagher M, Ivan M, Taylor A, Pereira P, Shang F. Proteasome-dependent regulation of signal transduction in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2006
- 23- N. M. Bressler, Q. V. Doan, R. Varma et al., "Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration," *Archives of Ophthalmology*, vol. 129, no. 6, pp. 709–717, 2011.
- 24- E. Y. Chew, A. S. Lindblad, and T. Clemons, "Summary results and recommendations from the age-related eye disease study," *Archives of Ophthalmology*, vol. 127, no. 12, pp. 1678–1679, 2009.
- 25- H. P. Y. Sin, D. T. L. Liu, and D. S. C. Lam, "Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration," *Acta Ophthalmologica*, vol. 91, no. 1, pp. 6–11, 2013.
- 26- R. Vishwanathan, M. Chung, and E. J. Johnson, "A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 54, no. 6, pp. 3985–3998, 2013.
- 27- K. A. Weikel, C. J. Chiu, and A. Taylor, "Nutritional modulation of age-related macular degeneration," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 33, no. 4, pp. 318–375, 2012.
- 28- The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, "Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 309, no. 19, pp. 2005–2015, 2013.
- 29- Khandhadia S, Lotery A: Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12:e34.
- 30- Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH: Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 60–66.
- 31- Julien S, Biesemeier A, Kokkinou D, et al: Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats. *PLoS One* 2011; 6:e29245.
- 32- Age-Related Eye Disease Study Research Group: Report 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–1436.
- 33- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group: Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2005–2015.
- 34- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al: Longterm effects of vitamins C and E, β-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report No 35. *Ophthalmology* 2013; 120: 1604–1611.
- 35- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035.
- 36- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155.
- 37- Chong EW, Robman LD, Simpson JA, et al: Fat consumption and its association with age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 674–680.
- 38- Christen WG, Schaumburg DA, Glynn RJ, et al: Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 921–929.

- 39- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P: Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 656–665.
- 40- Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Mitchel PI: Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 656–665.
- 41- Seddon JK, et al: Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case- Control Study Group. JAMA* 1995; 272: 1413– 1420.
- 42- Walter Andreatta Samer; El-Sherbiny. Evidence-Based Nutritional Advice for Patients Affected by Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231:185–190.
- 43- Evans JR, Lawrenson JG: Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000254.
- 44- Lawrenson JG, Evans JR: Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD010015.
- 45- Maria del Mar Bibiloni; Maria Elisa Zapata; Juan A. Aragón. Estimation of antioxidants dietary intake in wet age-related macular degeneration patients. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):880–888.
- 46- Montgomery MP, Kamel F, Pericak-Vance MA, Haines JL, Postel EA, Agarwal A et al. Overall diet quality and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2010; 17: 58–65.
- 47- Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453– 464.
- 48- Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10): 2242–2250.
- 49- Sophia Y. Wang; Kuldev Singh; and Shan C. Lin. The Association between Glaucoma Prevalence and Supplementation with the Oxidants Calcium and Iron.
- 50- Izzotti A, Bagnis A, Sacca` SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res* 2006; 612(2): 105–114.
- 51- Ritch R. Neuroprotection: is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(2): 78–84.
- 52- Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Survey of ophthalmology.* 2001 Jan-Feb; 45(4):265–315. [PubMed: 11166342]
- 53- Ritch R. The management of exfoliative glaucoma. *Progress in brain research.* 2008; 173:211–224. [PubMed: 18929111]
- 54- Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Human genomics.* 2012; 6:22. [PubMed: 23157966]
- 55- Katsi V, Pavlidis AN, Kallistratos MS, et al. Cardiovascular Repercussions of the Pseudoexfoliation Syndrome. *North American journal of medical sciences.* 2013 Aug; 5(8):454–459. [PubMed: 24083219]
- 56- Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Archives of ophthalmology.* 2011 Aug; 129(8):1053–1060. [PubMed: 21825188]
- 57- Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology.* 2012 Jan; 119(1):27–35. [PubMed: 21982415]
- 58- Pasquale LR, Wiggs JL, Willett WC, Kang JH. The Relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2012 Sep; 53(10):6427–6433. [PubMed: 22918628]
- 59- Kang JH, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A Prospective Study of Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Intake in Relation to Exfoliation Glaucoma or Suspected Exfoliation Glaucoma. *JAMA ophthalmology.* 2014 Apr 3.
- 60- Horven I, Hutchinson BT. Exfoliation syndrome. Case reports of 31 and 35-year-old patients. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1967; 45(3):294–298. [PubMed: 4862157]
- 61- Izzotti A, Bagnis A, Sacca` SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006;612(2):105–114.
- 62- Farkas RH, Chowers I, Hackam AS, et al. Increased expression of iron-regulating genes in monkey and human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(5):1410–1417.
- 63- Lin Y, Epstein DL, Liton PB. Intralysosomal iron induces lysosomal membrane permeabilization and cathepsin D-mediated cell death in trabecular meshwork cells exposed to oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6483–6495.
- 64- Wojda U, Salinska E, Kuznicki J. Calcium ions in neuronal degeneration. *IUBMB Life.* 2008;60(9):575–590.
- 65- Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011;176:1–11.
- 66- He Y, Ge J, Tombran-Tink J. Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4912–4922.
- 67- Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008;115(11):2049–2057.
- 68- Panel on Micronutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (U.S.). DRI, dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academies Press; 2001.
- 69- Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res.* May; 2003 22(3):253–275. [PubMed: 12852486]
- 70- Wishart PK, Spaeth GL, Poryzees EM. Anterior chamber angle in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol.* Feb; 1985 69(2):103–107. [PubMed: 3966996]
- 71- Kuchle M, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res.* 1995; 27(Suppl 1):136–142. [PubMed: 8577452]
- 72- Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Aug; 1995 36(9):1750–1764. [PubMed: 7635652]
- 73- Karger RA, Jeng SM, Johnson DH, Hodge DO, Good MS. Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *J Glaucoma.* Jun; 2003 12(3):193–197. [PubMed: 12782834]
- 74- Arnarsson A, Damji KF, Sasaki H, Sverrisson T, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: five-year incidence and changes in related ophthalmologic variables. *Am J Ophthalmol.* Aug; 2009 148(2):291–297. [PubMed: 19427619]
- 75- Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* Sep 7; 2007 317(5843):1397–1400. [PubMed: 17690259]
- 76- Kang JH, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology.* 2012; 119(1):27–35. [PubMed: 21982415]
- 77- Louis R. Pasquale; Janey L. Wiggs; Walter C. Willett. The Relationship between Caffeine and Coffee Consumption and Exfoliation Glaucoma or Glaucoma Suspect: A Prospective Study in Two Cohorts.



- 78- Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. Sep; 1987 94(9):1090–1097. [PubMed:2446230]
- 79- Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye*. Nov; 2007 21(11):1406–1411. [PubMed:17001325]
- 80- Yagci R, Gurel A, Ersoz I, et al. Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome. *Curr Eye Res*. Dec; 2006 31(12):1029–1032. [PubMed: 17169841]
- 81- Eagle RC Jr. Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. Mar; 1979 97(3):510–515. [PubMed: 420639]
- 82- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:614S–620S. [PubMed: 10681269]
- 83- Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2006; 6:6. [PubMed: 16504073]
- 84- Saricaoglu MS, Karakurt A, Sengun A, Hasiripi H. Plasma homocysteine levels and vitamin B status in patients with Pseudoexfoliation syndrome. *Saudi Med J*. Jun; 2006 27(6):833–837. [PubMed: 16758045]
- 85- Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. Mar; 2007 16(2):234–239. [PubMed: 17473737]
- 86- Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm*. 2007; 114(4):445–450. [PubMed: 16932990]
- 87- Xu F, Zhang L, Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: a meta-analysis. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Jul; 2012 250(7):1067–1074.
- 88- Tranchina L, Centofanti M, Oddone F, et al. Levels of plasma homocysteine in pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Mar; 2011 249(3):443–448. [PubMed: 20740289]
- 89- Jae H. Kang; ScD1; Stephanie J. Loomis. A prospective study of folate, vitamin B6 and vitamin B12 in relation to exfoliation glaucoma or exfoliation glaucoma suspect. *JAMA Ophthalmol*. 2014 May ; 132(5): 549–559.
- 90- Charts Bin. Current worldwide annual coffee consumption per capita. World Resource Institute. Available at [chartbin.com/view/581](http://chartbin.com/view/581). Accessed August 25, 2012.
- 91- Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2000;71: 480–484.
- 92- Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2000;72: 1107–1110.
- 93- Christensen B, Mosdol A, Retterstol L, Landaas S, Thelle DS. Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol—a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:302–307.
- 94- Verhoef P, Pasman WJ, Van Vliet T, Urgert R, Katan MB. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1244–1248.
- 95- Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:532–538.
- 96- Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother*. 2002;36:992–995.
- 97- Ajayi OB, Ukwade MT. Caffeine and intraocular pressure in a Nigerian population. *J Glaucoma*. 2001;10:25–31.
- 98- Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:263–270.
- 99- Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, et al. Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12:36–39.
- 100- Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16:234–239.
- 101- Srivastava OP. Age-related increase in concentration and aggregation of degraded polypeptides in human lenses. *Exp Eye Res*. 1988; 47:525–543. [PubMed: 3181333]
- 102- Taylor, A.; Nowell, T. Oxidative stress and antioxidant function in relation to risk for cataract. In: Sies, H., editor. *Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapy*. Advances in Pharmacology. Academic Press; San Diego: 1997. p. 515–536.
- 103- Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111:831–836. [PubMed: 8512486]
- 104- Taylor HR, West SK. A simple system for the clinical grading of lens opacities. *Yan Ke Xue Bao*. 1988; 4:14–18. [PubMed: 3240794]
- 105- Chylack, LT, Jr.. Function of the lens and methods of quantifying cataract. In: Taylor, A., editor. *Nutritional and Environmental Influences on the Eye*. Vol. 1999. CRC Press; Boca Raton, FL: p.25–52.
- 106- Stevens, G.A.; White, R.A.; Flaxman, S.R.; Price, H.; Jonas, J.B.; Keeffe, J.; Leasher, J.; Naidoo, K.; Pesudovs, K.; Resnikoff, S.; et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: Magnitude and temporal trends, 1990–2010. *Ophthalmology* 2013, 120, 2377–2384.
- 107- Congdon, N.; O’Colmain, B.; Klaver, C.C.; Klein, R.; Muñoz, B.; Friedman, D.S.; Kempen, J.; Tayle, H.R.; Mitchell, P. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol*. 2004, 122, 477–485.
- 108- Rao, G.N.; Khanna, R.; Payal, A. The global burden of cataract. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2011, 22, 4–9.
- 109- Chang JR, Koo E, Agron E, et al. Risk factors associated with incident cataracts and cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report number 32. *Ophthalmology*. 2011; 118:2113–2119. [PubMed: 21684602]
- 110- Karen A Weikel; Caren Garber, Alyssa Baburins, and Allen Taylor. Nutritional modulation of cataract. *Nutr Rev*. 2014 January ; 72(1): 30–47.
- 111- Mansour AM, Ghabra M. Cataractogenesis after repeat laser in situ keratomileusis. *Case Rep Ophthalmol*. 2012; 3:262–265. [PubMed: 22949915]
- 112- Walls HL, Walls KL, Benke G. Eye disease resulting from increased use of fluorescent lighting as a climate change mitigation strategy. *Am J Public Health*. 2011; 101:2222–2225. [PubMed: 22021286]
- 113- Costagliola C, Menzione M, Chiosi F, et al. Retinal phototoxicity induced by hydrochlorothiazide after exposure to a UV tanning device. *Photochem Photobiol*. 2008; 84:1294–1297. [PubMed: 18673326]
- 114- Weatherall M, Clay J, James K, et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009; 14:983–990. [PubMed: 19740259]
- 115- West, SK. Smoking and the risk of eye diseases. In: Taylor, A., editor. *Nutritional and Environmental Influences on the Eye*. Vol. 1999. CRC Press; Boca Raton, FL: p. 151–164.
- 116- Kelly SP, Thornton J, Edwards R, et al. Smoking and cataract: review of causal association. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31:2395–2404. [PubMed: 16473237]
- 117- Chang JR, Koo E, Agron E, et al. Risk factors associated with incident cataracts and cataract surgery in the Age-Related Eye



- Disease Study (AREDS): AREDS report number 32. *Ophthalmology*. 2011; 118:2113–2119. [PubMed: 21684602]
- 118- Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, et al. Incidence of cancer and mortality following  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplementation: a post intervention follow-up. *JAMA*. 2003; 290:476–485. [PubMed: 12876090]
- 119- Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*. 2007; 125(2):151–158. [PubMed: 17296890]
- 120- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006; 368(9549):1795–1809. [PubMed: 17113430]
- 121- Sobharani Rayapudi; Stephen G Schwartz; Xue Wang, and Pamela Chavis. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. ; 12: CD008428. 2014.
- 122- Eliot L. Berson; M.D.1, Bernard Rosner; Ph.D. Omega-3 Intake and Visual Acuity in Patients with Retinitis Pigmentosa on Vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2012 June ; 130(6): 707–711.
- 123- Besron EL. Nutrition and retinal degenerations: Vitamin A, taurine, ornithine, and phytanic acid. *Retina*. 1982; 2(4):236–255. [PubMed: 6101131]
- 124- Dowling JE, Wald G. The biological function of vitamin A acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1960; 46(5):587–608.
- 125- Chen Y, Houghton LA, Brenna JT, Noy N. Docosahexaenoic acid modulates the interactions of the interphotoreceptor retinoid-binding protein with 11-cis-retinal. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271(34):20507–20515. [PubMed: 8702792]
- 126- Eliot. L Berson; Bernard Rosner, Ph D; Michael A. Sandberg. Clinical Trial of Lutein in Patients with Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A.
- 127- Heidary G, Vanderveen D, Smith LE (2009) Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 24(2): 77–81.
- 128- Silverman, WA. *Retrolental fibroplasia: a modern parable*. New York: Grune & Stratton; 1980.
- 129- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust*. 1951; 2:48–50. [PubMed: 14874698]
- 130- Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362:1959–69. [PubMed: 20472937]
- 131- Stenson B, Brocklehurst P, Tarlow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2011; 364:1680–82. [PubMed: 21524227]
- 132- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371:75–84. [PubMed: 18177778]
- 133- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10 (suppl 1):S1. [PubMed: 20233382]
- 134- Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO, UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151–61. [PubMed: 22579125]
- 135- Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A (2005) The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 57(4): 605–610.
- 136- Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, et al. (2002) Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition* 18(7–8): 604–608.
- 137- Pirazzoli P, Cacciari E, De lasio R, Pittalis MC, Dallacasa P, et al. (1997) Developmental pattern of fetal growth hormone, insulin-like growth factor I, growth hormone binding protein and insulin-like growth factor binding protein- 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 77(2): F100–104.
- 138- Hellström A, Engström E, Haerdt AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, et al. (2003) Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 112(5): 1016–1020.
- 139- Hellström A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Haerdt AL, et al. (2001) Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(10): 5804–5808.
- 140- Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, Nakayama H, et al. (2001) Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res* 50(6): 732–736.
- 141- Smith LE (2005) IGF-I and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 88(3): 237–244.
- 142- Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS (2008) Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 122(4): 743–751.
- 143- SanGiovanni JP, Chew EY (2005) The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 24(1): 87–138.
- 144- Sapienza P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvan-Duchemin E, Sennlaub F, et al. (2010) Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest* 120(9): 3022–3032.
- 145- Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E (2011) Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 127(2): 223–228.
- 146- Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, et al. (2007) Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 13(7): 868–873.
- 147- Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, et al. (2003) Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 7(1): 34–37.
- 148- Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG (2000) Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 4(6): 343–347.
- 149- Hellström A, Haerdt AL, Engström E, Niklasson A, Andersson E, et al. (2009) Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 123(4): e638–645.
- 150- Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Prociandy RS (2009) Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(6): 831–836.
- 151- Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, et al. (2009) Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 127(5): 622–627.
- 152- Prof. Ann Hellström, MD; Prof. Lois E H Smith, MD; and Prof. Olaf Dammann, MD. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 October 26; 382(9902): 1445–1457.
- 153- Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2003; 23:186–94. [PubMed: 12732854]
- 154- Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2006; 89:56–59. [PubMed: 16155387]
- 155- Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a

- predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*. 2006; 26:737–41. [PubMed: 16929343]
- 156- Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet*. 1992; 1:353. [PubMed: 1363876]
  - 157- Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011; 31:251–57. [PubMed: 21233796]
  - 158- Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2011; 69:448–53. [PubMed: 21263374]
  - 159- Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000; 4:343–47. [PubMed: 11124668]
  - 160- Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009; 123:e638–45. [PubMed: 19289449]
  - 161- Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:831–36. [PubMed: 19052770]
  - 162- Begoña Olmedilla Alonso. *Revista de nutrición práctica*, N°12, efectos de nuevos nutrientes sobre la retina y la función visual. (8)
  - 163- Schleicher M, Weikel K, Garber C & Taylor A (2013): Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients* 5: 2405–2456.
  - 164- Cooke Bailey JN, Sobrin L, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hammond CJ & Wiggs JL (2013): Advances in the genomics of common eye diseases. *Hum Mol Genet* 22: R59–R65.
  - 165- Seddon JM (2013): Genetic and environmental underpinnings to age-related ocular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: ORSF28– ORSF30.
  - 166- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV et al. (2005): A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/ CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 7227–7232.
  - 167- Despret DD, Klaver CC, Witteman JC et al. (2006): Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 296: 301–309.
  - 168- Doreen Schmidl, Gerhard Garhofer and Leopold Schmetterer. *Nutritional supplements in age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica* 2015.
  - 169- Markiewski MM & Lambris JD (2007): The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol* 171: 715–727.
  - 170- Chen H, Liu B, Lukas TJ & Neufeld AH (2008): The aged retinal pigment epithelium/ choroid: a potential substratum for the pathogenesis of age-related macular degeneration. *PLoS One* 3: e2339.
  - 171- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB et al. (2010): The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 29: 95–112.
  - 172- Halliwell B (1991): Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91: 14S– 22S.
  - 173- Leach JK, Van Tuyle G, Lin PS, Schmidt- Ullrich R & Mikkelsen RB (2001): Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Res* 61: 3894–3901.
  - 174- Venza I, Visalli M, Cucinotta M, Teti D & Venza M (2012): Association between oxidative stress and macromolecular damage in elderly patients with age-related macular degeneration. *Aging Clin Exp Res* 24: 21–27.
  - 175- Zealley B & de Grey AD (2013): Strategies for engineered negligible senescence. *Gerontology* 59: 183–189.
  - 176- Buschini E, Piras A, Nuzzi R & Vercelli A (2011): Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol* 95: 14–25.
  - 177- Church DF & Pryor WA (1985): Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 64: 111–126.
  - 178- Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A, Ghosh G & Datta AG (2004): Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. *Curr Med Chem* 11: 369–387.
  - 179- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S & Kalayci O (2012): Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 5: 9–19.
  - 180- Prasad AS (2014): Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol* 28: 364–371.
  - 181- Wangsa-Wirawan ND & Linsenmeier RA (2003): Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 121: 547–557.
  - 182- Organisciak DT & Vaughan DK (2010): Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res* 29: 113–134.
  - 183- Wenzel A, Grimm C, Samardzija M & Reme CE (2005): Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 24: 275–306.
  - 184- Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention mechanism of action. *J Nutr*. 2004;134:3479S–85S.
  - 185- Rui Hai Liu. Health-Promoting Components of Fruits and Vegetables in the Diet. SUPPLEMENT: White Vegetables: A Forgotten Source of Nutrients.
  - 186- Takuji Tanaka; Masahito Shnimizu and Hisataka Moriwaki. *Cancer Chemoprevention by Carotenoids. Molecules* 2012, 17, 3202–3242.
  - 187- Demmig-Adams, B.; Rixham, C.S.; Adams, W.W., III. Carotenoids. In *McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology*, 11th ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2012; pp. 549–555.
  - 188- Demmig-Adams, B.; Adams, W.W., III. Overview of diet-gene interaction and the example of xanthophylls. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010, 698, 17–26.
  - 189- Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J*. 1995;9:1551–8.
  - 190- Barbara Demmig-Adams and Robert B. Adams. *Eye Nutrition in Context: Mechanisms, Implementation, and Future Directions. Nutrients* 2013, 5, 2483–2501.
  - 191- Hirsch J, Curcio CA. The spatial resolution capacity of human foveal retina. *Vision Res* 1989; 29: 1095–1101.
  - 192- Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E et al. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res* 1997; 64: 211–218.
  - 193- Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1802–1811.
  - 194- Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. The macular pigment. 1. absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 660–673.
  - 195- Nolan JM, Loughman J, Akkai MC, Stack J, Scanlon G, Davison P et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. *Vision Res* 2011; 51(5): 459–469.
  - 196- Stringham JM, Garcia PV, Smith PA, McLin LN, Foutch BK. Macular pigment and visual performance in glare: benefits for photostress recovery, disability glare, and visual discomfort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7406–7415.
  - 197- Walls GL, Judd HD. The intra-ocular colour-filters of vertebrates. *Br J Ophthalmol* 1933; 17: 705–725.

- 198- Loughman J, Davison PA, Nolan JM, Akkali MC, Beatty S. Macular pigment and its contribution to visual performance and experience. *J Optom* 2013; 3: 74–90.
- 199- Beatty S, Koh HH, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115–134.
- 200- Li B, Ahmed F, Bernstein PS. Studies on the singlet oxygen scavenging mechanism of human macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 2010; 504(1): 56–60.
- 201- Snodderly, D.M. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 62, 1448S–1461S.
- 202- Subczynski, W.K.; Wisniewska, A.; Widomska, J. Location of macular xanthophylls in the most vulnerable regions of photoreceptor outer-segment membranes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010, 504, 61–66.
- 203- Alves-Rodrigues, A.; Shao, A. The science behind lutein. *Toxicol. Lett.* 2004, 150, 57–83.
- 204- Loane, E.; McKay, G.J.; Nolan, J.M.; Beatty, S. Apolipoprotein E genotype is associated with macular pigment optical density. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 2636–2643.
- 205- Renzi, L.M.; Hammond, B.R., Jr.; Dengler, M.; Roberts, R. The relation between serum lipids and lutein and zeaxanthin in the serum and retina: Results from cross-sectional, case-control and case study designs. *Lipids Health Dis.* 2012, 11, 33; doi:10.1186/1476-511X-11-33.
- 206- Wisniewska, A.; Draus, J.; Subczynski, W.K. Is a fluid-mosaic model of biological membranes fully relevant? Studies on lipid organization in model and biological membranes. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2003, 8, 147–159.
- 207- Trumbo, P.R.; Ellwood, K.C. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: An evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84, 971–974.
- 208- Sommerburg, O.G.; Siems, W.G.; Hurst, J.S.; Lewis, J.W.; Kliger, D.S.; van Kuijk, F.J. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr. Eye Res.* 1999, 19, 491–495.
- 209- Rapp, L.M.; Maple, S.S.; Choi, J.H. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000, 41, 1200–1209.
- 210- Bernstein, P.S.; Khachik, F.; Carvalho, L.S.; Muir, G.J.; Zhao, D.Y.; Katz, N.B. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp. Eye Res.* 2001, 72, 215–223.
- 211- Khachik, F.; de Moura, F.F.; Zhao, D.Y.; Aebischer, C.P.; Bernstein, P.S. Transformations of selected carotenoids in plasma, liver, and ocular tissues of humans and in nonprimate animal models. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002, 43, 3383–3392.
- 212- Seddon, J.M.; Ajani, U.A.; Sperduto, R.D.; Hiller, R.; Blair, N.; Burton, T.C.; Farber, M.D.; Gragoudas, E.S.; Haller, J.; et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA* 1994, 272, 1413–1420.
- 213- Ma, L.; Yan, S.F.; Huang, Y.M.; Lu, X.R.; Qian, F.; Pang, H.L.; Xu, X.R.; Zou, Z.Y.; Dong, P.C.; Xiao, X.; et al. Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012, 119, 2290–2297.
- 214- Loughman, J.; Nolan, J.M.; Howard, A.N.; Connolly, E.; Meagher, K.; Beatty, S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 7871–7880.
- 215- Ma, L.; Dou, H.L.; Huang, Y.M.; Lu, X.R.; Xu, X.R.; Qian, F.; Zou, Z.Y.; Pang, H.L.; Dong, P.C.; Xiao, X.; et al. Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Am. J. Ophthalmol.* 2012, 154, 625–634.
- 216- Luchsinger, J.A.; Tang, M.X.; Shea, S.; Mayeux, R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003, 60, 203–208.
- 217- Ramassamy, C.; Averill, D.; Beffert, U.; Bastianetto, S.; Theroux, L.; Lussier-Cacan, S.; Cohn, J.S.; Christen, Y.; Davignon, J.; Quirion, R.; et al. Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype. *Free Radic. Biol. Med.* 1999, 27, 544–553.
- 218- Trieschmann, M.; Spital, G.; Lommatzsch, A.; van Kuijk, E.; Fitzke, F.; Bird, A.C.; Pauleikhoff, D. Macular pigment: Quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003, 241, 1006–1012.
- 219- Nolan, J.M.; Kenny, R.; O'Regan, C.; Cronin, H.; Loughman, J.; Connolly, E.E.; Kearney, P.; Loane, E.; Beatty, S. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Ophthalmic Res.* 2010, 44, 131–139.
- 220- Ciulla, T.A.; Hammond, B.R., Jr. Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004, 138, 582–587.
- 221- Bone, R.A.; Landrum, J.T.; Mayne, S.T.; Gomez, C.M.; Tibor, S.E.; Twaroska, E.E. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: A case-control study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001, 42, 235–240.
- 222- Bone, R.A.; Landrum, J.T.; Dixon, Z.; Chen, Y.; Llerena, C.M. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp. Eye Res.* 2000, 71, 239–245.
- 223- Bone, R.A.; Landrum, J.T.; Cao, Y.; Howard, A.N.; Alvarez-Calderon, F. Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin. *Nutr. Metab. (Lond.)* 2007, 4, 12; doi:10.1186/1743-7075-4-12.
- 224- Bone, R.A.; Landrum, J.T.; Guerra, L.H.; Ruiz, C.A. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J. Nutr.* 2003, 133, 992–998.
- 225- Luteína y Micronutrientes en la Prevención de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. *Foods ingredients Brasil*, N°20, 2012.
- 226- J.L. Olea; J.A. Aragón; M.E. Zapata. Características de la población con ingesta baja en luteína y zeaxantina en pacientes con degeneración macular asociada a la edad variante húmeda. *Archivo sociedad Española Oftalmol.* 2012. 87 (4): 112-118.
- 227- North Carolina Department of Agriculture and Consumer Service. Luteína y Zeaxantina: ¿en qué alimentos conseguirlos?
- 228- Barros, M.P.; Pinto, E.; Colepicolo, P.; Pedersén, M. Astaxanthin and peridinin inhibit oxidative damage in Fe2+-loaded liposomes: Scavenging oxyradicals or changing membrane permeability? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 288, 225–232.
- 229- Otton, R.; Marin, D.P.; Bolin, A.P.; Santos, R.C.; Polotow, T.G.; Sampaio, S.C.; Barros, M.P. Astaxanthin ameliorates the redox imbalance in lymphocytes of experimental diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 2010, 186, 306–315.
- 230- Bolin, A.P.; Macedo, R.C.; Marin, D.P.; Barros, M.P.; Otton, R. Astaxanthin prevents in vitro auto-oxidative injury in human lymphocytes. *Cell Biol. Toxicol.* 2010, 26, 457–467.
- 231- Guerin, M.; Huntley, M.E.; Olaizola, M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol.* 2003, 21, 210–216.
- 232- Barros, M.P.; Poppe, S.C.; Souza-Junior, T.P. Putative benefits of microalgal astaxanthin on exercise and human health. *Braz. J. Pharmacognos.* 2011, 21, 283–289.
- 233- Ghosh, S.; Hayden, M.S. New regulators of NF-κB in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 837–848.

- 234- Karin, M. Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression. *Nature* 2006, 441, 431–436.
- 235- O'Neill, L.A.J.; Kaltschmidt, C. NF- $\kappa$ B: A crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci.* 1997, 20, 252–258.
- 236- Folmer, F.; Jaspars, M.; Solano, G.; Cristofanon, S.; Henry, E.; Tabudravu, J.; Black, K.; Green, D.H.; Küpper, F.C.; Aalbersberg, W.; et al. The inhibition of TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation by marine natural products. *Biochem. Pharmacol.* 2009, 78, 592–606.
- 237- Marcelo P. Barros; Sandra C. Poppe and Eduardo F. Bondan. Neuroprotective Properties of the Marine Carotenoid Astaxanthin and Omega-3 Fatty Acids, and Perspectives for the Natural Combination of Both in Krill Oil. *Nutrients* 2014, 6, 1293–1317.
- 238- Schweigert, F.J.; Reimann, J. Micronutrients and their relevance for the eye—Function of lutein, zeaxanthin and omega-3 fatty acids. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2011, 228, 537–543.
- 239- Pilkington, S.M.; Watson, R.E.; Nicolaou, A.; Rhodes, L.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Photoprotective macronutrients. *Exp. Dermatol.* 2011, 20, 537–543.
- 240- Seddon, J.M.; Rosner, B.; Sperduto, R.D.; Yannuzzi, L.; Haller, J.A.; Blair, N.P.; Willett, W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2001, 119, 1191–1199.
- 241- Seddon, J.M.; George, S.; Rosner, B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: The us twin study of age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2006, 124, 995–1001.
- 242- SanGiovanni, J.P.; Chew, E.Y.; Clemons, T.E.; Davis, M.D.; Ferris, F.L., III; Gensler, G.R.; Kurinij, N.; Lindblad, A.S.; Milton, R.C.; Seddon, J.M.; et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: Areds report no. 20. *Arch. Ophthalmol.* 2007, 125, 671–679.
- 243- Chiu, C.J.; Klein, R.; Milton, R.C.; Gensler, G.; Taylor, A. Does eating particular diets alter risk of age-related macular degeneration in users of the age-related eye disease study supplements? *Br. J. Ophthalmol.* 2009, 93, 1241–1246.
- 244- Christen, W.G.; Schaumberg, D.A.; Glynn, R.J.; Buring, J.E. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch. Ophthalmol.* 2011, 129, 921–929.
- 245- Cho, E.; Hung, S.; Willett, W.C.; Spiegelman, D.; Rimm, E.B.; Seddon, J.M.; Colditz, G.A.; Hankinson, S.E. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73, 209–218.
- 246- Chong, E.W.; Robman, L.D.; Simpson, J.A.; Hodge, A.M.; Aung, K.Z.; Dolphin, T.K.; English, D.R.; Giles, G.G.; Guymer, R.H. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2009, 127, 674–680.
- 247- Tan, J.S.; Wang, J.J.; Flood, V.; Mitchell, P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: The blue mountains eye study. *Arch. Ophthalmol.* 2009, 127, 656–665.
- 248- Chua, B.; Flood, V.; Rochtchina, E.; Wang, J.J.; Smith, W.; Mitchell, P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2006, 124, 981–986.
- 249- Augood, C.; Chakravarthy, U.; Young, I.; Vioque, J.; de Jong, P.T.; Bentham, G.; Rahu, M.; Seland, J.; Soubrane, G.; Tomazzoli, L.; et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 88, 398–406.
- 250- Johnson, E.J.; Chung, H.Y.; Caldarella, S.M.; Snodderly, D.M. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1521–1529.
- 251- Souied, E.H.; Delcourt, C.; Querques, G.; Bassols, A.; Merle, B.; Zourdani, A.; Smith, T.; Benlian, P. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: The nutritional amd treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013, 7, 7–9.
- 252- Mance, T.C.; Kovacevic, D.; Alpeza-Dunato, Z.; Stroligo, M.N.; Brumini, G. The role of omega6 to omega3 ratio in development and progression of age-related macular degeneration. *Coll. Antropol.* 2011, 2, 307–310.
- 253- Mares-Perlman, J.A.; Brady, W.E.; Klein, R.; VandenLangenberg, G.M.; Klein, B.E.; Palta, M. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1995, 113, 743–748.
- 254- Parekh, N.; Volland, R.P.; Moeller, S.M.; Blodi, B.A.; Ritenbaugh, C.; Chappell, R.J.; Wallace, R.B.; Mares, J.A. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the carotenoids in age-related eye disease study (carets): An ancillary study of the women's health initiative. *Arch. Ophthalmol.* 2009, 127, 1483–1493.
- 255- Robman, L.; Vu, H.; Hodge, A.; Tikellis, G.; Dimitrov, P.; McCarty, C.; Guymer, R. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.* 2007, 42, 720–726.
- 256- Meyer, B.J.; Mann, N.J.; Lewis, J.L.; Milligan, G.C.; Sinclair, A.J.; Howe, P.R. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003, 38, 391–398.
- 257- Seddon, J.M.; Cote, J.; Rosner, B. Progression of age-related macular degeneration: Association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch. Ophthalmol.* 2003, 121, 1728–1737.
- 258- Smith, W.; Mitchell, P.; Leeder, S.R. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2000, 118, 401–404.
- 259- Swenor, B.K.; Bressler, S.; Caulfield, L.; West, S.K. The impact of fish and shellfish consumption on age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010, 117, 2395–2401.
- 260- Delcourt, C.; Carriere, I.; Cristol, J.P.; Lacroux, A.; Gerber, M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: The polanut study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007, 61, 1341–1344.
- 261- Heuberger, R.A.; Mares-Perlman, J.A.; Klein, R.; Klein, B.E.; Millen, A.E.; Palta, M. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Ophthalmol.* 2001, 119, 1833–1838.
- 262- Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, Verde V, Romano N, Savoia M, Testa F, Vitale DF, Rinaldi M, Sacchetti L. Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with agerelated maculopathy. *Clin Chim Acta.* 2002; 320:111–115. [PubMed: 11983208]
- 263- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in agerelated maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 1986; 93:552– 558. [PubMed: 2425325]
- 264- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MOM. Factors associated with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol.* 1988; 128 (4633):700–710. [PubMed: 3421236]
- 265- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age.* *Arch Ophthalmol.* 1999; 117 (10):1384–1390. [PubMed: 10532448]
- 266- Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology.* 2009b; 116 (5):939– 946. [PubMed: 19410952]
- 267- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C



- intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007b; 125 (9):1225–1232. [PubMed: 17846363]
- 268- Mares-Perlman J, Klein R, Klein BEK, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:991–997. [PubMed: 8694736]
- 269- Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126 (10):1396–1403. [PubMed: 18852418]
- 270- Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Manson JE, Schaumburg DA, Chew EC, Buring JE, Hennekens CH. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol*. 1999; 149:476–484. [PubMed: 10067908]
- 271- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *Jama*. 2005; 294 (24):3101–3107. [PubMed: 16380590]
- 272- Klein BE, Knudtson MD, Lee KE, Reinke JO, Danforth LG, Wealti AM, Moore E, Klein R. Supplements and age-related eye conditions the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (7):1203–1208. [PubMed: 17997484]
- 273- Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002; 109:2272–2278. [PubMed: 12466170]
- 274- Karen A Weikel and Allen Taylor. Nutritional Modulation of Age-Related Macular Degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012 August ; 33(4): 318–375.
- 275- Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, Verde V, Romano N, Savoia M, Testa F, Vitale DF, Rinaldi M, Sacchetti L. Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. *Clin Chim Acta*. 2002; 320:111–115. [PubMed: 11983208]
- 276- Belda JI, Roma J, Vilela C, Puertas FJ, Diaz-Llopis M, Bosch-Morell F, Romero FJ. Serum vitamin E levels negatively correlate with severity of age-related macular degeneration. *Mechanisms of Ageing & Development*. 1999; 107 (2):159–164. [PubMed: 10220044]
- 277- Ishihara N, Yuzawa M, Tamakoshi A. Antioxidants and angiogenic factor associated with age-related macular degeneration (exudative type). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997; 101:248–251. [PubMed: 9086745]
- 278- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117 (10):1384–1390. [PubMed: 10532448]
- 279- Michikawa T, Ishida S, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Tsuboi T, Hosoda K, Ishigami A, Iwasawa S, Nakano M, Takebayashi T. Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009; 18 (1):1–7. [PubMed: 19329388]
- 280- Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology*. 2009b; 116 (5):939– 946. [PubMed: 19410952]
- 281- West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, Bressler NM. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:222–227. [PubMed: 8311777]
- 282- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *Jama*. 2005; 294 (24):3101–3107. [PubMed: 16380590]
- 283- Morris MS, Jacques PF, Chylack LT, Hankinson SE, Willett WC, Hubbard LD, Taylor A. Intake of zinc and antioxidant micronutrients and early age-related maculopathy lesions. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14 (5):288–298. [PubMed: 17994438]
- 284- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1995a; 113 (12):1518–1523. [PubMed: 7487619]
- 285- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986; 93:552– 558. [PubMed: 2425325]
- 286- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, Yannuzzi LA, Willett W. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 1994; 272 (7279):1413–1420. [PubMed: 7933422]
- 287- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007b; 125 (9):1225–1232. [PubMed: 17846363]
- 288- VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1998; 148 (2):204–214. [PubMed: 9676703]
- 289- Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:883–892. [PubMed: 15197064]
- 290- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (2):334–341. [PubMed: 17664009]
- 291- Klein BE, Knudtson MD, Lee KE, Reinke JO, Danforth LG, Wealti AM, Moore E, Klein R. Supplements and age-related eye conditions the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (7):1203–1208. [PubMed: 17997484]
- 292- Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology*. 2009b; 116 (5):939– 946. [PubMed: 19410952]
- 293- King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (2):679S–684S. [PubMed: 21715515]
- 294- Mares-Perlman J, Klein R, Klein BEK, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:991–997. [PubMed: 8694736]
- 295- Erie JC, Good JA, Butz JA, Pulido JS. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147 (2):276–282. e271. [PubMed: 18848316]
- 296- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *Jama*. 2005; 294 (24):3101–3107. [PubMed: 16380590]
- 297- VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1998; 148 (2):204–214. [PubMed: 9676703]
- 298- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (2):334–341. [PubMed: 17664009]

- 299- AREDS-Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (10):1439–1452. [PubMed: 11594943]
- 300- Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106:192–198. [PubMed: 3277606]
- 301- Newsome DA. A randomized, prospective, placebo-controlled clinical trial of a novel zinc monocysteine compound in age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*. 2008; 33 (7):591– 598. [PubMed: 18600492]
- 302- Kuzniarz M, Mitchell P, Flood VM, Wang JJ. Use of vitamin and zinc supplements and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002; 9 (4):283– 295. [PubMed: 12187426]
- 303- Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999; 106 (4):761–767. [PubMed: 10201600]
- 304- Swenor BK, Bressler S, Caulfield L, West SK. The impact of fish and shellfish consumption on age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010; 117 (12):2395–2401. [PubMed: 20630597]
- 305- Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM, Hung S, Spiegelman D, Rimm EB, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol*. 2001b; 11 (5):328–336. [PubMed: 11399447]
- 306- Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37:1225–1235. [PubMed: 8641826]
- 307- Klein BE, Knudtson MD, Lee KE, Reinke JO, Danforth LG, Wealti AM, Moore E, Klein R. Supplements and age-related eye conditions the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (7):1203–1208. [PubMed: 17997484]
- 308- Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and agerelated macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey,1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125 (5):661–669. [PubMed: 17502506]
- 309- Karen A Weikel and Allen Taylor. Nutritional Modulation of Age-Related Macular Degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012 August ; 33(4): 318–375.
- 310- Dherani M, Murthy GV, Gupta SK, et al. Blood levels of vitamin C, carotenoids and retinol are inversely associated with cataract in a North Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:3328–3335. [PubMed: 18421094].

## ANEXO I

NÚMERO	CÓDIGO	NOMBRE	¿contiene EPA ?	¿contiene DHA?	¿contiene luteína?	¿contiene zinc?	¿ Contiene zeaxantina?	¿contiene astaxantina?	¿contiene vit E?	¿contiene vit C?
1	1641564	ALGATRIUM OCULAR- (30 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
2	1618535	AMEJORVER ADULTOS- (30 CAPS)		1	1	1	1		1	
3	1618542	AMEJORVER JUNIOR CAPS MASTICABLES- (30 CAPS)		1	1		1		1	
4	1746382	ANTIOMAX- (30 CAPS)			1	1	1		1	1
5	1746399	ANTIOMAX VISION- (30 CAPS)		1						
6	2522626	AREC- (36 CAPS)		1		1			1	1
7	1611710	AREDSAN- (77.87 G 60 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
8	1538024	ARKOVISION VITAMINAS BIENESTAR OCULAR- (30 CAPS)			1	1	1		1	1
9	1676580	ASPOLVIT VISION- (30 CAPS)			1		1			
10	1507877	BILUTEIN- (36 PERLAS)			1		1			1
11	1583673	BRUDY MACULA- (60 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
12	1662187	CEBROLUX 800- (30 SOBRES)							1	1
13	2355897	DEMAE- (30 PERLAS)		1	1	1	1		1	1
14	1633552	DEVISION- (10 VIALES)			1				1	
15	1633538	DEVISION- (30 CAPS)			1				1	1
16	1633545	DEVISION RETINOX- (30 CAPS)		1	1	1	1			
17	1741479	DOCOVISION DHA- (30 ML)		1						
18	1741486	DOCOVISION DHA- (60 CAPS)		1						
19	1741493	DOCOVISION DHA AMPOLLAS- (30 AMPOLLAS)		1						
20	3881241	EUFRAZIA HERBOFARMA AL VACIO- (30 G)								
21	3735308	FV VISUAL CAPSULAS- (40 CAPS)			1	1				
22	2029248	FV VISUAL SOBRES- (20 U)			1	1				
23	1709943	HYABAK CAPSULAS- (60 CAPS)		1		1			1	1
24	3158664	I CAPS R- (30 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
25	1740915	LINAVAL ACEITES DE SEMILLA DE LINO- (90 CAPS)							1	
26	1721709	LUBRISTIL DRY CAPS- (30 CAPS)	1	1		1			1	1
27	1520623	LUTEIN ESENDI- (30 CAPS)			1	1	1		1	1
28	1563002	LUTEIN ESENDI 10 DHA- (30+30 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
29	1562982	LUTEIN GOLD- (30 CAPS)			1	1	1		1	1
30	1617743	MACULA CARE- (30 CAPS)			1	1			1	1
31	1665249	MACULA PLUS (60 CAPS DURAS+60 PERLAS)	1	1	1	1	1		1	1
32	2460904	MERALUT- (30 CAPS)			1		1			
33	2338791	MERALUT SOLUBLE- (30 SOBRES)	1	1	1	1				
34	1752666	NATUR 3 MACULA- (60 CAPS)								
35	1752642	NATUR 3 OCUSEC- (60 CAPS)								
36	1752635	NATUR 3 RETINA- (60 CAPS)								
37	1614612	NURANE- (30 CAPS)								
38	1614629	NURANE RETINA- (30 CAPS)			1	1	1		1	1

NÚMERO	CÓDIGO	NOMBRE	¿contiene EPA ?	¿contiene DHA?	¿contiene luteína?	¿contiene zinc?	¿ Contiene zeaxantina?	¿contiene astaxantina?	¿contiene vit E?	¿contiene vit C?
39	3774819	NUTROF- (36 CAPS)			1	1	1		1	1
40	1613981	NUTROF OMEGA CAPS- (36 CAPS)		1	1	1	1		1	1
41	1656667	OCULMAX CAPS- (30 CAPS)			1	1			1	1
42	1595225	OCULMAX CAPS- (60 CAPS)			1	1			1	1
43	3135528	OCUPLUS- (30 COMP)			1	1	1	1	1	1
44	1535672	OCUPLUS MEGA- (30 CAPS)	1	1	1	1	1	1	1	1
45	3619318	OCUVITE LUTEIN- (60 COMP)			1	1	1		1	1
46	1547224	OFTALSES MACULA CAPSULAS- (60 CAPS)			1	1	1		1	1
47	1681782	OFTAN MACULA- (90 CAPS)			1	1	1		1	1
48	1652539	OFTAN MACULA OMEGA- (90 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
49	1583741	OLIGEN VISION- (60 CAPS)	1	1	1	1	1		1	1
50	2450653	OMEGA 3 CON LUTEINA- (30 CAPS)								
51	1603371	OPTI+50 VISTA- (60 TABLETAS)			1	1			1	1
52	1544322	OPTIMINA- (30 CAPS)		1		1			1	1
53	1544315	OPTIMINA- (60 CAPS)		1		1			1	1
54	1745217	POP-EYES SELENIUM- (60 CAPS)								
55	1637611	PRESERVISION 3- (180 CAPS)		1	1	1	1		1	1
56	1540652	PRESERVISION 3- (60 CAPS)		1	1	1	1		1	1
57	3155182	RETILUT- (60 CAPS)		1	1	1	1		1	1
58	3395816	RETINACOMPLEX- (120 CAPS)			1		1			
59	1672339	SYSTANE VITAMINAS- (60 CAPS)	1	1					1	
60	2026919	VISAN- (36 CAPS)		1	1	1	1		1	1
61	1653154	VISIOBIANE PROTECT- (36 CAPS)	1	1	1				1	1
62	1665270	VISION KID- (20 SOBRES)				1			1	1
63	1693464	VISION PLUS- (60 CAPS)			1	1	1	1		
64	3993111	VISIONBELL- (30 CAPS)			1	1	1		1	1
65	1628701	VISUAL PLUS- (30 CAPS)	1	1	1		1		1	1
66	1920928	VITALUX PLUS- (28 CAPS)	1	1	1				1	1
67	1657176	VITALUX PLUS- (84 CAPS)	1	1	1				1	1
68	1503084	VITREOCLAR- (30 COMP)							1	



## ANEXO II

Tomas	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	+ Añadir día
Desayuno	1 vaso de leche desnatada con cereales integrales. 1 melocotón mediano. 1 tostada con aceite de oliva y 1 rodaja de jamón de pavo. //	1 vaso de leche desnatada con cereales integrales. 1 zumo de naranja. 1 tostada con aceite de oliva y 1 rodaja de jamón de pavo. //	1 vaso de leche desnatada con cereales integrales. 1 melocotón mediano. 1 tostada con aceite de oliva y 1 rodaja de jamón de pavo. //	1 vaso de leche desnatada con cereales integrales. 1 bol de cerezas. 1 tostada con aceite de oliva y 1 rodaja de jamón de pavo. //	1 vaso de leche desnatada con cereales integrales. 1 pera. 1 tostada con aceite de oliva y 1 rodaja de jamón de pavo. //	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar toma
Media mañana	1 kiwi. 1 rodaja de pan integral y 1 puñado de nueces. //	1 manzana. 1 rodaja de pan integral y 1 puñado de nueces. //	1 plátano. 1 rodaja de pan integral y 1 puñado de almendras. //	1 kiwi. 1 rodaja de pan integral y 1 puñado de pistachos. //	1 melocotón. 1 rodaja de pan integral y 1 puñado de anacardos. //	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar toma
Comida	Espinacas con champiñones y piñones. 1 filete de salmón. 1 rodaja de pan integral. //	Coles de bruselas estofadas con sofrito de calabacín y cebolla. 1 filete de entrecot. 1 rodaja de pan integral. //	Alcachofas con jamón. 1 filete de rape. 1 rodaja de pan integral. //	Espinacas con patatas y bechamel. 1 pata mediana de pollo. 1 rodaja de pan integral. //	Sofrito de brócoli con cebolla y ajo. 1 filete de salmón. 1 rodaja de pan integral. //	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar toma
Merienda	1 bocadillo de caballa escabechada. 1 manzana. 1 puñado de almendras. //	1 bocadillo de jamón serrano. 1 pera. 1 puñado de pistachos. //	1 bocadillo de lomo embuchado. 1 zumo de piña. 1 puñado de nueces. //	1 bocadillo de atún. 1 zumo de naranja. 1 puñado de anacardos. //	1 bocadillo de jamón york. 1 puñado de nueces. 1 bol de fresas. //	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar toma
Cena	1 ensalada de lechuga, cebolla y aceitunas con atún. 1 yogur desnatado natural edulcorado. //	Borrajitas con patata. 2 perlas medianas. 1 yogur desnatado natural edulcorado. //	Acelgas con patata cocida. 1 filete de lenguado. 1 yogur desnatado natural edulcorado. //	Arroz con pimiento verde, zanahoria y espárrago trigueros. Anchoas a la vinagreta. 1 yogur desnatado natural edulcorado. //	Judías verdes con patatas. 1 filete de lenguado. 1 yogur desnatado natural edulcorado. //	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar toma
+ Añadir toma	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar día	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar día	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar día	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar día	<input checked="" type="checkbox"/> Eliminar día	

