

Micronutrientes en Degeneración Macular Relacionada con la Edad

Autores:

Dres. Patricio G. Schlottmann, Marcelo Zas, Arturo Alezzandrini



Introducción

La Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) es una enfermedad crónica y degenerativa de la mácula que resulta en la pérdida progresiva de la visión y es la principal causa de ceguera en la población mayor a 60 años en los países desarrollados.¹⁻⁵

Debe ser comprendida como un proceso patológico que comienza con la acumulación progresiva de drusas que crecen y confluyen, y suele terminar con un área de atrofia o con un proceso neovascular que afecta severamente la visión central. Aunque se estima que el 90% de los pacientes con DMRE tienen la forma no neovascular o atrófica (seca), la forma neovascular (húmeda) es responsable del 90% de la pérdida grave de agudeza visual (20/200 o peor).^{6,7}

La detección temprana y el tratamiento de la DMRE para retrasar el deterioro de la visión ayudan a preservar la calidad de vida y la independencia de los pacientes. En la actualidad, las opciones de manejo incluyen la incorporación de suplementos dietarios con micronutrientes, la administración intravítrea de agentes anti-VEGF y la terapia fotodinámica (PDT).

Con respecto a los suplementos dietarios, ha sido demostrado que la ingesta de Luteína, Zeaxantina y ácidos grasos Omega 3 DHA y EPA incrementa

la densidad del pigmento macular⁴, y que existe una relación inversa entre la concentración del pigmento macular y la incidencia y progresión de la DMRE ^{2,5,8}. En la dieta podemos encontrar alimentos ricos en micronutrientes como Luteína, Zeaxantina y ácidos grasos Omega 3 EPA y DHA. Sin embargo, la ingesta en la dieta típica occidental conlleva una cantidad menor respecto a la recomendada por los diferentes estudios, por lo que se aconseja el suplemento oral con complejos ricos en dichos componentes. La suplementación diaria se asocia con un menor riesgo de desarrollar DMRE y con el retraso de su progresión una vez que la enfermedad ha comenzado.

Definición

La DMRE es una enfermedad crónica y progresiva que provoca el deterioro de la mácula (porción central de la retina).⁶ Muchas personas mayores desarrollan degeneración macular como parte del proceso natural de envejecimiento del cuerpo. Hay diferentes tipos de problemas maculares, pero el más común es la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE), o AMD por su sigla en inglés (age-related macular degeneration). La salud de la mácula determina la capacidad para leer, reconocer caras, manejar, enhebrar una aguja,

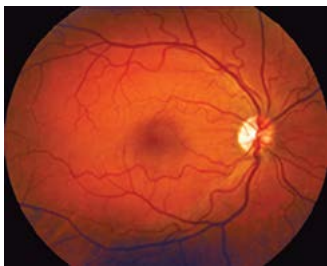
mirar televisión, usar una computadora y llevar a cabo cualquier otra tarea visual que requiera una visión central, fina, nítida y precisa. Cuando la mácula está deteriorada, muchas de las actividades cotidianas se hacen cada vez más difíciles⁸. Existen distintos estadios de la enfermedad. Suele comenzar con una lenta e indolora pérdida de la visión, por lo que muchas personas no son conscientes de que tienen DMRE hasta que el cambio en su visión es notable o cuando es detectada durante un examen ocular. Sin embargo, en algunos casos se da de forma repentina.

Clasificación y evolución natural

De acuerdo al AREDS, la DMRE se clasifica en⁹:

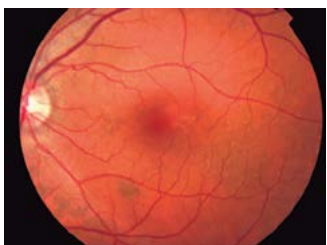
Sin DMRE (categoría 1), se define por:

- Ausencia de drusas
- Pocas drusas pequeñas (< 63 µm de diámetro).



DMRE temprana (categoría 2), presencia de alguna o todas las siguientes características:

- Numerosas drusas pequeñas.
- Pocas drusas intermedias (63-124 µm de diámetro).
- Anomalías leves del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

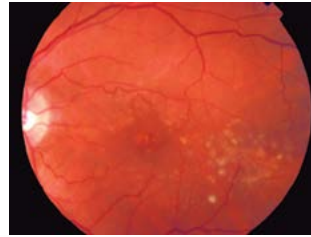


Los pacientes en esta categoría tienen un riesgo bajo de desarrollar DMRE avanzada después de 5 años⁹. Aproximadamente el 15% desarrolló drusas grandes a los 10 años¹⁰.

DMRE intermedia (categoría 3), se caracteriza por cualquiera de las siguientes características:

- Numerosas drusas intermedias.

- Al menos una drusa grande (≥ 125 µm de diámetro).
- Atrofia geográfica demarcada del EPR que no afecta al centro de la fovea.



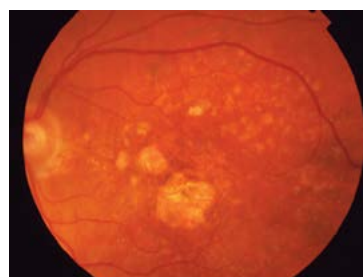
El paciente está en riesgo de progresar hacia una DMRE avanzada. La progresión a los 5 años es del 18%.⁹ Partiendo de drusas medianas en un ojo, el 37% de los pacientes desarrollaron drusas grandes a los 10 años, y el 71% cuando estaban presentes en ambos ojos.¹⁰ Cuando existían las drusas medianas al inicio del estudio, el 14% progresó a DMRE avanzada luego de 10 años¹¹.

DMRE avanzada (categoría 4 de AREDS), se caracteriza por:

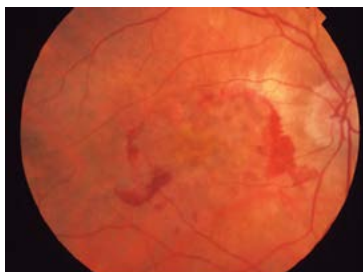
- Atrofia geográfica del EPR que involucra al centro foveal (DMRE seca).
- Maculopatía neovascular, desprendimiento seroso o hemorrágico del epitelio (EPR), o cicatriz disciforme (DMRE húmeda).

Todos los pacientes en esta categoría presentan la agudeza visual afectada al menos en un ojo. Aproximadamente el 22% de estos pacientes desarrollaron cambios neovasculares o atrofia geográfica en la fovea durante los primeros 5 años de diagnosticada la patología¹².

DMRE seca (atrófica o no neovascular): Presenta una o más zonas de atrofia del EPR y/o del coriocapilar bien demarcadas, y drusas y otras anomalías pigmentarias pueden rodear las áreas atróficas. La pérdida severa de la agudeza visual ocurre con menos frecuencia y más lentamente que en pacientes con DMRE neovascular. Las células de la retina que recubren el EPR atrófico generalmente no son funcionales y dan como resultado un escotoma⁶.



DMRE húmeda (exudativa o neovascular): Se caracteriza angiográficamente como lesiones clásicas, ocultas, predominantes, mínimas o mixtas. También puede producirse un desprendimiento seroso y/o hemorrágico de la retina neurosensorial o el EPR, y/o varias etapas de una cicatriz disciforme fibrovascular elevada ⁶.



Prevalencia

La DMRE es la principal causa de deterioro grave e irreversible de la visión en los países desarrollados¹⁻⁵. Representa el 8,7% de los casos de ceguera en todo el mundo², y se espera que su prevalencia aumente en un 50% en las próximas dos décadas, como consecuencia del envejecimiento exponencial de la población, la exposición a la luz azul cada vez mayor (PC, TV, tablet y smartphone) y debido a la falta de medios eficaces de prevención primaria ^{2,8,13,14}. Se proyecta que el número de personas con la enfermedad será de alrededor de 196 millones en 2020, aumentando a 288 millones en 2040 ¹³.

Factores de riesgo

La DMRE resulta de la combinación de factores no modificables y factores modificables identificados ^{14,15,16}. Controlar estos últimos es una forma de prevenir un porcentaje significativo de casos de DMRE^{14,17}. Los principales *factores de riesgo no modificables* para el desarrollo de la DMRE avanzada son:

- **Edad:** Es una patología poco común en los menores de 55 años mientras que, en personas con más de 75 años, se da de forma frecuente ¹³.
- **Sexo:** Se dan más casos en mujeres que en hombres ¹⁸.
- **Etnia:** Las personas de raza blanca presentan una mayor predisposición genética a desarrollar esta patología ¹³.
- **Antecedentes familiares:** Las personas con antecedentes familiares de DMRE tienen una mayor predisposición genética a desarrollar la patología. La DMRE tiene bases genéticas complejas. Se han identificado muchas asociaciones

genéticas, algunas son protectoras y otras están asociadas con la progresión de la enfermedad ¹³.

Dentro de los *factores modificables* encontramos:

- **Tabaquismo:** El fumar acelera el envejecimiento de la retina y genera un daño en las células de la retina que incrementa en gran medida el riesgo de padecer DMRE. Fumar agota los antioxidantes en suero, altera la viscosidad de la sangre y su flujo a través de los vasos sanguíneos, y se asocia con niveles más bajos de los carotenoides de la mácula (Luteína y la Zeaxantina) ¹⁹.
- **Factores ambientales:** La luz azul de la radiación solar daña la mácula. La luz visible de los LED y las pantallas de diferentes dispositivos electrónicos (smartphones, tablets, PCs) tiene un porcentaje mucho mayor de luz azul que la luz natural ^{2,8,13,14}.
- **Obesidad:** Existe una conexión entre la obesidad y la alimentación rica en grasas, y el progreso de la etapa inicial e intermedia de la DMRE a la etapa avanzada ²⁰.
- **Hipertensión:** La prevención de la hipertensión puede reducir el riesgo de desarrollar DMRE ²⁰.

Bajos niveles de micronutrientes

La dieta juega un rol relevante en la prevención y el retraso de la DMRE. Múltiples estudios clínicos y epidemiológicos son indicadores directos del beneficio potencial de la ingesta de micronutrientes para los pacientes, y han involucrado tanto estudios intervencionales como observacionales para proporcionar respaldo a la necesidad de suplementación dietaria con micronutrientes. Dichos reportes reflejan la naturaleza multifactorial de la DMRE y la amplia variedad de ingesta de nutrientes en la población, y emplean diferentes dosis de nutrientes y combinaciones en los diferentes ensayos. **Existe un consenso sobre el potencial efecto beneficioso de la Luteína, la Zeaxantina y los ácidos grasos Omega 3 en la prevención y el retraso de la progresión de la DMRE** ²¹.

Entre todos los micronutrientes, la Luteína, la Zeaxantina y los ácidos grasos Omega 3 DHA y EPA demuestran destacarse por sus efectos benéficos en la filtración de la luz azul, la disminución de la oxidación y el daño inflamatorio, la reducción de la apoptosis y angiogénesis, entre otras funciones fisiológicas y estructurales.

Muchos estudios de laboratorio y clínicos indican que una mayor ingesta de los carotenoides Luteína y Zeaxantina está asociada con un riesgo reducido de desarrollar DMRE. Por su parte, los ácidos

grasos Omega 3 han surgido más recientemente como beneficio potencial para pacientes con DMRE o en riesgo de padecerla, mostrando fuerte consistencia el nivel de beneficios que se obtiene, incluso demostrando ser el más alto entre todos los grupos de micronutrientes ²¹.

La importancia de mejorar la micronutrición a través de la indicación de suplementos dietarios en DMRE ha despertado mucho interés debido a la posibilidad de disponer de una intervención terapéutica en la prevención y en los estadios iniciales de la enfermedad, y para retrasar el progreso de la patología una vez diagnosticada.

Sintomatología - Diagnóstico

La evaluación inicial de un paciente con signos y síntomas sugestivos de DMRE incluye todas las características de la evaluación ocular médica completa para adultos, con especial atención a los aspectos relevantes para la DMRE. Una historia clínica inicial debe considerar los siguientes elementos:

- Metamorfopsia
- Disminución de la visión
- Escotomas
- Fotopsia
- Dificultades en la adaptación a la oscuridad
- Uso de medicamentos y suplementos nutricionales
- Historia ocular
- Examen físico
- Historial médico (incluidas las reacciones de hipersensibilidad)
- Historia familiar, especialmente antecedentes familiares de DMRE
- Historia social, especialmente una historia de tabaquismo cuantitativo
- Examen ocular completo
- Examen biomicroscópico estereoscópico de la mácula
- Antecedentes nutricionales

Pruebas de diagnóstico

- Tomografía de coherencia óptica (OCT)
- Angiografía con fluoresceína
- Angio OCT
- Fotografía de retina
- Retinografía infrarroja
- Autofluorescencia

Tratamiento

En la actualidad, las opciones de manejo y tratamiento de la DMRE incluyen:

- la incorporación de **suplementos dietarios** con micronutrientes
- la **administración intravítrea de agentes anti-VEGF**.
- la **cirugía de fotocoagulación con láser**.
- la **terapia fotodinámica (PDT)**.

En este cuadernillo nos referiremos al tratamiento con suplementos dietarios. Cabe recordar que los suplementos nutricionales no son una cura para la DMRE, ni devolverán la visión que ya se ha perdido a causa de la enfermedad. Sin embargo, cantidades específicas de micronutrientes juegan un papel clave en ayudar a mantener la visión de pacientes con riesgo de desarrollar DMRE o a retrasar la progresión de la enfermedad a estadios avanzados (DMRE seca o húmeda).

Suplementación con micronutrientes

Estudios epidemiológicos y de laboratorio apoyan el uso de micronutrientes para retrasar la progresión a etapas avanzadas de DMRE. Sugieren que una mayor ingesta de Luteína y Zeaxantina reduce el riesgo de progresión hacia la DMRE avanzada (*AREDS2, Blue Mountains Eye Study, POLA*) y que la ingesta de ácidos grasos Omega 3 EPA y DHA puede ser beneficiosa en la prevención primaria, en estadios iniciales e intermedios de la DMRE (*Women, Nat-2, Lutega*) y parece contribuir en el retraso de la progresión a DMRE avanzada.

La ingesta en la dieta típica occidental conlleva una cantidad menor respecto a la recomendada por los diferentes estudios, por lo que se aconseja el suplemento oral con complejos ricos en dichos componentes.

¿Qué son la Luteína y la Zeaxantina?

Son carotenoides que se acumulan en la retina y se concentran selectivamente en la mácula proporcionándole su típico color amarillo, por lo que se las denomina “pigmento macular”². Protegen contra la DMRE mediante diversos mecanismos.

Luteína y Zeaxantina:

- **Aumentan la densidad óptica** del pigmento macular ².
- **Reducen el daño fotooxidativo** al actuar como filtro de la luz azul que llega a la fovea ^{2,22}.

- **Tienen acción antioxidante**, ya que atenúan la acción nociva de los radicales libres responsables de la inflamación ².
 - **Disminuyen la peroxidación lipídica** estabilizando las membranas celulares de los fotorreceptores ².
- Aunque no existe una dosis diaria recomendada, la ingesta de 6 mg/día de Luteína + Zeaxantina se ha asociado con un menor riesgo de DMRE ²³.**

¿Qué son los Omega 3: EPA y DHA?

El **DHA** (Ácido Docosahexaenoico) es el componente lipídico estructural principal de las membranas de los fotorreceptores. El **EPA** (Ácido Eicosapentaenoico), es un precursor del DHA; él y sus metabolitos modifican la patogenia de la DMRE ⁸. Protegen contra la DMRE mediante distintos mecanismos:

• DHA

Tiene acción antioxidante, ya que disminuye los niveles de lipofuscina que se acumula en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) como consecuencia del envejecimiento celular.

Ejerce un efecto neuroprotector, al reducir la apoptosis de los fotorreceptores y células del ERP a través de su metabolito, la neuroprotectina D1 (NPD1), ayudando a prevenir pérdidas funcionales relacionadas con la edad ²⁴.

Modulan la permeabilidad, grosor y fluidez de las membranas celulares de los fotorreceptores ^{23,24}.

• EPA

Tiene propiedades antiinflamatorias que desempeñan un papel positivo en la reducción del riesgo de la DMRE, ya que la **inflamación** tiene un papel esencial en esta condición ^{14,16}.

Podría ejercer una leve acción antiangiogénica, contribuyendo en el retraso de la formación de neovasos, ya que disminuye la concentración de VEGF, responsable del aumento anormal de los vasos y de su ruptura.

Ambos resultan un factor clave en la absorción de Luteína y Zeaxantina desde el plasma y en su transporte a través de las lipoproteínas hasta la mácula ^{14,25}.

No existe una dosis diaria recomendada, pero la ingesta de ≥ 350 mg/día de EPA y DHA puede proporcionar una reducción moderada del riesgo de progresión de la DMRE ⁸.

¿Cuáles son los beneficios de su asociación?

Luteína, Zeaxantina y Omega 3

- *Trabajan en conjunto* para ayudar a mantener el buen funcionamiento del sistema ocular ¹⁴.
- *Actúan sinérgicamente* en la constitución del pigmento macular ¹⁴.
- *Disminuyen la acumulación de lipofuscina*, el envejecimiento de la retina y la progresión de la DMRE ²⁶.
- *Mejoran significativamente la capacidad antioxidante* y la densidad óptica del pigmento macular ^{27,28}.
- *Protegen del daño inducido por la luz azul*, Luteína y Zeaxantina en la fovea mientras que los Omega 3 en la parafovea ²⁹.
- *Estabilizan la agudeza visual* en pacientes con DMRE, ejerciendo un efecto protector de la mácula ²⁷.
- *Ejercen un efecto protector de la mácula* en pacientes con DMRE ²⁷.

Estudios

Luteína / Zeaxantina: AREDS2¹⁵

En el estudio AREDS, se establecieron dosis diarias de Vitamina C (500 mg), Vitamina E (400 UI), Betacaroteno (15 mg), Zinc (80 mg como Óxido de Zinc) y Cobre (2 mg como Óxido Cúprico). Luego, en AREDS2, se exploró el reemplazo de Betacaroteno por Luteína (10 mg) y Zeaxantina (2 mg) y se adicionó ácidos grasos poliinsaturados Omega 3. Este estudio reclutó a 4203 participantes de un grupo de alto riesgo para progresar a etapas más avanzadas (drusas grandes bilaterales o drusas grandes en un ojo y enfermedad avanzada en el otro ojo), en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo. Los participantes recibieron Luteína y Zeaxantina, suplementos con Omega 3 o la formulación original de AREDS. Una aleatorización secundaria de cuatro variantes incluyó la eliminación del Betacaroteno, niveles de Zinc más bajos (25 mg) o ambos. Los resultados finales respaldan la recomendación para la sustitución del Betacaroteno por Luteína y Zeaxantina.

“La Luteína y la Zeaxantina demostraron reducir el riesgo de progresión de la DMRE”.

Los ácidos grasos Omega 3 mostraron un beneficio al ser asociados a los suplementos de vitaminas y minerales, este cambio no fue estadísticamente significativo. Vale aclarar que el diseño de este estudio que comparó los suplementos vitamínicos con y sin Omega 3 pudo haber tenido

un sesgo en contra de la eficacia del Omega 3 en la prevención de la progresión de la enfermedad, ya que se debería haber incluido un grupo control tratado solo con ácidos grasos Omega 3.

DHA / EPA: Estudio NAT2 (Nutritional AMD Treatment 2 Study)³⁰

Este estudio realizado en 263 pacientes con DMRE neovascular en un ojo y lesiones tempranas en el otro, comparó el uso de Omega 3 vs placebo en un estudio doble ciego aleatorizado de 3 años de seguimiento. Los resultados mostraron que los pacientes con niveles elevados de EPA + DHA medidos en la membrana de los eritrocitos presentaron una incidencia menor de progresión a DMRE neovascular que los que estaban recibiendo placebo. Los niveles de EPA + DHA fueron elevados en los pacientes que consistentemente tomaron el suplemento con micronutrientes.

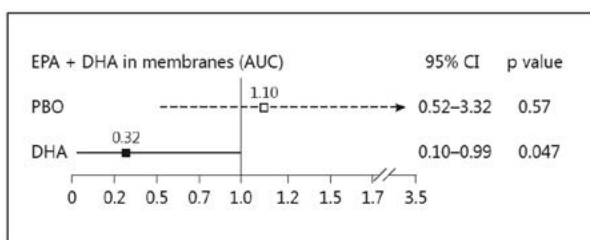


Figura 1: Riesgo de progresión a DMRE neovascular en grupo PBO (placebo) vs Omega 3 (DHA).

“Los pacientes que reciben el suplemento en forma sostenida e ininterrumpida presentaron menor riesgo de progresión a DMRE neovascular”.

Luteína / Zeaxantina / Omega 3: Estudio PIMA-VOSA¹⁴

Se evaluó la relación entre la densidad óptica del pigmento macular y los niveles de Luteína, Zeaxantina y ácidos grasos Omega 3 en plasma en un estudio observacional en 107 voluntarios sanos de 20 a 60 años de edad. Los resultados mostraron que tanto los carotenoides Luteína y Zeaxantina, como los ácidos grasos Omega 3, incrementan la densidad óptica del pigmento macular.

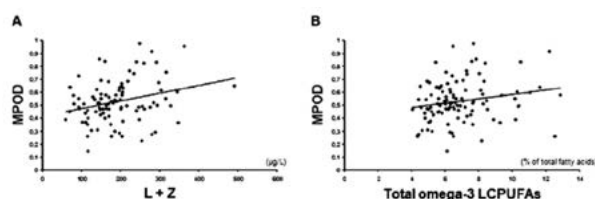


Figura 2: Densidad óptica del pigmento macular en función de la concentración plasmática de Luteína + Zeaxantina (A) y de ácidos grasos Omega 3 (B).

“Una dieta rica en Luteína, Zeaxantina, y ácidos grasos Omega 3, ayuda a incrementar la densidad óptica del pigmento macular, reduciendo el riesgo de progresión de la DMRE”.

Conclusiones

La evidencia del beneficio de los micronutrientes en la Degeneración Macular Relacionada con la Edad proviene de una variedad de fuentes. Múltiples estudios sugieren que la ingesta de los carotenoides Luteína y Zeaxantina y de los ácidos grasos Omega 3 DHA y EPA tienen efectos positivos en la prevención y el tratamiento de la DMRE. Sus mecanismos de acción incluyen el filtrado de la luz azul y la atenuación del daño oxidativo e inflamatorio, así como otros factores estructurales y fisiológicos.

Varios hallazgos están a favor del rol de los micronutrientes en:

- la prevención de la DMRE en pacientes con predisposición a la patología (categoría 1).
- el retraso de la progresión en estadios temprano (categoría 2) e intermedio (categoría 3) de la patología.
- la protección para el ojo contralateral frente al avance en pacientes con DMRE avanzada en un ojo, ya sea atrofia geográfica o neovascular (categoría 4).

Estos tres componentes actúan sinérgicamente para disminuir el riesgo de DMRE en pacientes con predisposición a desarrollar la patología y para retrasar la progresión de la enfermedad a estadios avanzados una vez que se ha diagnosticado.

Muchos estudios de intervención y de observación muestran el importante efecto beneficioso de la suplementación dietaria con los micronutrientes Luteína, Zeaxantina y ácidos grasos Omega 3 en la DMRE, con el fin de obtener dosis más altas de las que normalmente se pueden obtener solo de la dieta.

La suplementación dietaria con Luteína, la Zeaxantina y los ácidos grasos Omega 3 ayuda en la prevención y el retraso de la progresión de la DMRE.

Bibliografía

1. **An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract.** McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. *Clin Dermatol.* 2016; 34 (2): 276-285.
2. **Intakes of Lutein, Zeaxanthin, and Other Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration During 2 Decades of Prospective Follow-up.** Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. *JAMA Ophthalmol.* 2015; October 8: E1-10.
3. **The role of omega-3 and micronutrients in age-related macular degeneration.** Querques G, Souied EH. *survey of Ophthalmology.* 2014; 59: 532-539.
4. **Lutein and Zeaxanthin Status and Risk of Age-Related Macular Degeneration.** Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, Martyn CN. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 2461-2465.
5. **Macular Pigments Lutein and Zeaxanthin as Blue Light Filters Studied in Liposomes.** Junghans A, Sies H, Stahl W. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2001; 391 (2): 160-164.
6. **Dietary Omega-3 Fatty Acids, Other Fat Intake, Genetic Susceptibility, and Progression to Incident Geographic Atrophy.** Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. *Ophthalmology.* 2013; 120: 1020-1028.
7. **The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina.** SanGiovanni JPaul, Chew EY. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2005; 24: 87-138.
8. **Dietary Intakes of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Risk of Age-Related Macular Degeneration.** Wu J, Cho E, Giovannucci EL, Rosner BA, Sastry SM, Willett WC, Schaumberg DA. *Ophthalmology.* 2017; 124: 634-643.
9. **A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss AREDS Report No. 8.** Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct; 119(10): 1417-1436.
10. **A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. AREDS Report No. 18.** Age-Related Eye Disease Study Research Group*. *Arch Ophthalmol.* 2005 Nov; 123(11): 1570-1574.
11. **The age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. AREDS Report No. 17.** Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 2005 Nov; 123(11) 1484-1498.
12. **Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.** Klein R, Klein BE, Linton KL. *Ophthalmology.* 1992 Jun; 99 (6): 933-943.
13. **Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis.** Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. *Lancet Glob Health.* 2014; 2: e106-116.
14. **Association of Macular Pigment Density with Plasma Omega-3 Fatty Acids: The PIMAVOSA Study.** Delyfer M-N, Buaud B, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Schalch W, Etheve S, Vaysse C, Combe N, Goff ML, Wolf-Schnurrbusch UEK, Wolf S, Barberger-Gateau P, Delcourt C. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 1204-1210.
15. **The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration.** Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. *Adv Nutr* 2017; 8: 40-53.
16. **High Concentrations of Plasma n3 Fatty Acids Are Associated with Decreased Risk for Late Age-Related Macular Degeneration.** Merle BMJ, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Malet F, Féart C, Goff ML, Peuchant E, Letenneur L, Dartigues J-F, Colin J, Barberger-Gateau P, Delcourt C. *J. Nutr.* 2013; 143: 505-511.
17. **Associations Between Intermediate Age-Related Macular Degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS).** Moller SM, Parekh N, Tinker L, Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB, Mares JA, P; for the CAREDS Research Study Group. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1151-1162.
18. **Dietary ω -3 Fatty Acid and Fish Intake and Incident Age-Related Macular Degeneration in Women.** Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (7): 921-929.
19. **Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial).** Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. *Optometry.* 2004; 75 (4): 1-15.
20. **American Academy of Ophthalmology.** <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/dmre-degeneracion-macular-relacionada-edad>
21. **Micronutrients in Age-Related Macular Degeneration.** Tariq Aslam, Cécile Delcourt, Rufino Silva, Frank G. Holtz, Anita Leys, Alfredo Garcia Layana, Eriq Souied. *Ophthalmologica* 2013; 229: 75-79.
22. **Nutritional Manipulation of Primate Retinas, V: Effects of Lutein, Zeaxanthin, and n-3 Fatty Acids on Retinal Sensitivity to Blue-Light-Induced Damage.** Barker FM, Snodderly M, Johnson EJ, Schalch W, Koepcke W, Gerss J, Neuringer M. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 3934-3942.
23. **Nutrients for the aging eye.** Rasmussen HM, Johnson EJ. *Clinical Interventions in Aging.* 2013; 8: 741-748.
24. **Micronutrients and their Relevance for the Eye - Function of Lutein, Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids.** Schweigert FJ, Reimann J. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2011; 228: 537-543.
25. **Macular Xanthophylls and ω -3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Age-Related Macular Degeneration. A Randomized Trial.** Arnold C, Winter L, Fröhlich K, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, Böhm V. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (5): 564-572.
26. **Elevated Fundus Autofluorescence in Monkeys Deficient in Lutein, Zeaxanthin, and Omega-3 Fatty Acids.** McGill TJ, Renner LM, Neuringer M. *Invest Ophth.* 2016; 57: 1361-1369.
27. **Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study.** Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251: 2711-2723.
28. **Macular Xanthophylls and ω -3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Age-Related Macular Degeneration. A Randomized Trial.** Arnold C, Winter L, Fröhlich K, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, Böhm V. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (5): 564-572.
29. **Nutritional Manipulation of Primate Retinas, V: Effects of Lutein, Zeaxanthin, and n-3 Fatty Acids on Retinal Sensitivity to Blue-Light-Induced Damage.** Barker FM, Snodderly M, Johnson EJ, Schalch W, Koepcke W, Gerss J, Neuringer M. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 3934-3942.
30. **CFH Y402H and ARMS2 A69S Polymorphisms and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: The NAT2 Study.** Merle BM1, Richard F2, Benlian P3, Puche N1, Delcourt C4, Souied EH1. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0130816. doi: 10.1371/journal.pone.0130816. eCollection 2015.