



---

**Universidad de Valladolid**

**LA IMPORTANCIA DE LA DIETA EN LA  
DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD  
Y SU RELACION CON EL PIGMENTO MACULAR**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Trabajo Fin de Máster**

Máster en Rehabilitación Visual 2013-14

Universidad de Valladolid

Autor: Carlos Delgado Melendro

Tutoras: María D. Pichel Mouzo

Begoña Coco Martín

**INDICE**

---

**LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1 Definición de la DMAE.....	5
1.2 Epidemiología de la DMAE.....	6
1.3 Etiología de la DMAE.....	6
1.3.1 Genética.....	6
1.3.2 Estrés oxidativo.....	6
1.3.3 Alteraciones hidrodinámicas.....	7
1.3.4 Envejecimiento del EPR.....	7
1.3.5 Alteraciones hemodinámicas.....	7
1.3.6 Angiogénesis.....	7
1.3.7 Inflamación subclínica.....	8
1.4 Factores de riesgo de la DMAE.....	8
1.4.1 Edad.....	8
1.4.2 Factores oculares.....	8
1.4.3 Factores sistémicos.....	8
1.4.4 Factores genéticos.....	9
1.4.5 Factores demográficos.....	9
1.4.6 Factores ambientales y estilos de vida.....	9
1.5 Tratamiento y Prevención de la DMAE.....	10
1.5.1 La dieta y la DMAE.....	10
1.5.1.1 Luteína y zeaxantina.....	10
1.5.1.2 Ácidos grasos Omega-3.....	11
1.5.1.3 Extractos de baya.....	12
1.5.2 Estilo de vida.....	12

1.5.3 Filtración de la luz solar.....	12
1.6 El pigmento macular y sus funciones.....	13
1.6.1 Instrumentos clínicos para la medición del pigmento macular.....	13
1.6.1.1 Técnicas psicofísicas.....	13
1.6.1.2 Técnicas objetivas.....	15
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
4.1 Estrategia de búsqueda y selección de artículos.....	17
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
6.1 Limitación del estudio.....	27
<b>7. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>

## **LISTADO ABREVIATURAS**

- DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
- DHA: Ácido docosahexaenoico
- AF: Autofluorescencia del fondo de ojo
- CFCA: Cuestionario de frecuencia de consumo alimenticio
- CLAR: Cromatografía líquida de alto rendimiento
- DOPM: Densidad óptica del pigmento macular
- EPR: Epitelio pigmentario retiniano
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial (“Vascular endothelial growth factor”)
- PEDF: Factor derivado del epitelio pigmentario (“Pigment epithelium derived factor”)
- FMM: Fotometría de mínimo movimiento
- FPH: Fotometría de parpadeo heterocromático
- HTA: Hipertensión arterial
- L: Luteína
- Z: Zeaxantina
- MZ: Meso-Zeaxantina
- LIO: Lente Intraocular
- PM: Pigmento macular
- PVE: Potenciales visuales evocados
- RF: Reflectometría del fondo de ojo
- UV: Ultravioleta

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Definición de la DMAE**

La Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), se define como una enfermedad degenerativa que cursa con alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR), la membrana de Bruch y la coriocapilaris. Las anomalías en el EPR provoca una degeneración del mismo y de los fotorreceptores de la retina central o área macular causando una pérdida de la visión central irreversible (Chen et al., 2010).

La etapa inicial de la enfermedad se caracteriza por la presencia de drusas constituidas por el acúmulo de depósito extracelular entre el EPR y la membrana de Bruch. No obstante, la presencia de drusas no implica el desarrollo de la enfermedad ya que en algunos casos, su manifestación puede ser debido al normal envejecimiento del tejido. Sin embargo, un número elevado de drusas y el daño prologado del EPR junto a una respuesta inflamatoria crónica, puede conducir a la formación de grandes áreas de atrofia retinianas (atrofia geográfica) característico de uno de los dos tipos de DMAE, llamada seca o no exudativa; o incluso puede inducir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos coroideos (neovascularización coroidea) producto de una angiogénesis anormal que conduce a la denominada DMAE húmeda o exudativa. En este tipo de DMAE los neovasos, altamente frágiles y con mayor permeabilidad vascular, pueden llegar a romper la membrana de Bruch y causar hemorragias subretinianas así como exudación de fluidos, deposición lipídica, desprendimiento del EPR, cicatrices fibróticas o una combinación de todo lo anteriormente mencionado (Jager et al., 2008).

De los tipos de DMAE, la forma atrófica es el estadio avanzado más común de la DMAE seca o no exudativa, representando un 80-90% de los casos, mientras que la forma exudativa o húmeda, presente tan sólo en el 10% de los pacientes, conlleva las peores consecuencias ya que el 90% de los casos cursan con graves pérdidas de campo visual central (Chen et al., 2010).

Los principales síntomas asociados a la DMAE en los estadios iniciales son: la disminución de la agudeza visual y la metamorfopsia (distorsión de la imagen). Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad puede aparecer un escotoma central (mancha ciega) que afecta al área macular y que impide la realización de las actividades cotidianas como pueden ser: la lectura, la escritura, el reconocimiento de objetos y/o caras, etc. La discapacidad visual consecuente de dicha enfermedad merma la calidad de vida de quienes la padecen, siendo equiparable por ejemplo a aquellos pacientes con diálisis renal permanente o aquellos pacientes que tras sufrir

un derrame cerebral quedan postrados en cama con incontinencia y con la necesidad permanente del cuidado de una enfermera (Yuzawa et al., 2013)(Brown et al., 2005).

## 1.2. Epidemiología de la DMAE

La DMAE es la primera causa de ceguera irreversible en personas mayores de 50 años en los países desarrollados (Chen et al., 2010; Jager et al., 2008), representando aproximadamente el 8.7% de todos los casos de ceguera en el mundo (Woo et al., 2009).

Según los datos epidemiológicos del estudio *The European Eye Study* (EUREYE) realizado en numerosos países europeos, se estima que el 3.3% de la población europea igual o mayor de 65 años padece DMAE, lo que equivaldría a 2.5 millones de habitantes europeos (Augood et al., 2006). En España, el 10.3% de la población igual o mayor a de 65 años presenta DMAE temprana y tan sólo un 3.4% tienen DMAE tardía (Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group, 2011).

Sin embargo, se prevé que los datos de prevalencia de la DMAE incrementen a nivel mundial debido al envejecimiento progresivo de la población consecuentemente del aumento de la esperanza de vida media. Más concretamente, se auguran 196 millones de casos de DMAE en el 2020 y 288 millones en el 2040 (Wong et al., 2014) (Ambati and Fowler, 2012).

## 1.3. Etiología de la DMAE

### 1.3.1. Genética

Los avances en investigación evidencian varios genes que pueden estar relacionados con la DMAE. La prueba más relevante de la relación entre la genética y la DMAE es la susceptibilidad de los cromosomas 1q32 y 10q26. Entre los genes que se vinculan con más fuerza con la enfermedad son el CFH, el CFB así como el HTRA1 y el LOC387715 que ayudan a esclarecer los posibles mecanismos patogénicos involucrados en la DMAE (Chen et al., 2010).

### 1.3.2. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo, es considerado como uno de los principales factores involucrados en la etiopatogenia de la DMAE. Éste se define como el daño celular provocado por los radicales libres derivados del metabolismo del oxígeno. La retina es especialmente susceptible al daño oxidativo debido a: el alto consumo de oxígeno por parte de la retina que genera grandes cantidades de radicales libres; una alta concentración de cromóforos (células fotosensibles) a nivel de la retina que generan

radicales libres en sus reacciones fotoquímicas; un alto nivel de radiación absorbida por la retina, entre ella luz azul la cual puede producir muerte celular por apoptosis donde intervienen radicales libres; y la presencia de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas de los fotorreceptores que generan radicales libres mediante peroxidación (Ambati et al., 2003).

### 1.3.3. Alteraciones hidrodinámicas

Con la edad, se producen cambios en la membrana de Bruch que altera el intercambio metabólico entre el EPR y la coroides. Entre ellos, el espesor de la membrana de Bruch aumenta (hasta un 135% a lo largo de 10 décadas) dificultando así la difusión de nutrientes y del material de desecho entre ambas estructuras. Por otro lado, disminuye la solubilidad del colágeno de la membrana de Bruch (entre un 50 y un 60% a lo largo de 9 décadas) contribuyendo al depósito del material de desecho en su interior. Y finalmente, se produce una modificación de la composición de los glucosaminoglicanos de la membrana de Bruch que compromete la capacidad de filtración de dicha membrana (Ambati et al., 2003).

### 1.3.4. Envejecimiento del EPR

Con el paso de los años, las células del EPR experimentan un aumento del pleomorfismo, un descenso de la concentración de células y un descenso del contenido de melanina. Dichas células, tienden a acumular material de desecho metabólico procedente de la degradación incompleta de la membrana de los conos y de los bastones durante la fagocitosis. Entre dicho material se encuentra la lipofucsina, un producto no degradable cuya concentración dentro del citoplasma de las células del EPR incrementa con el paso del tiempo (Ehrlich et al., 2008).

### 1.3.5. Alteraciones hemodinámicas

La fovea de los pacientes con DMAE, se caracteriza por tener un flujo, una velocidad y un volumen sanguíneo coroideo reducido. Sin embargo, las alteraciones hemodinámicas no implican directamente el desarrollo de la DMAE aunque si se ha observado que juegan un papel importante en la patogénesis de la DMAE (Ehrlich et al., 2008).

### 1.3.6. Angiogénesis

La liberación de agentes angiogénicos por parte de las células del EPR dañadas conduce a la proliferación de la neovascularización coroidea en la DMAE. Hay evidencias que sugieren la existencia de un equilibrio entre agentes angiogénicos y anti-angiogénicos. Por una parte el VEGF, agente pro-angiogénico que está presente

en las membranas neovasculares de la DMAE y por otro lado el PEDF, un potente factor anti-angiogénico que se encuentra en las células del EPR (Ehrlich et al., 2008).

### 1.3.7. Inflamación subclínica

Aunque la DMAE no es principalmente una enfermedad inflamatoria, numerosos estudios han localizado células inmunocompetentes (macrófagos y linfocitos) en los tejidos corioretinianos de los ojos autopsiados afectados con DMAE (Meyer et al., 2011). A medida que avanza la DMAE, tienen lugar varios fenómenos inmunológicos en la zona macular provocados por un sistema de complemento alterado que pueden originar la aparición de los signos iniciales (drusas) característicos del estadio inicial de la DMAE (Parmeggiani et al., 2012).

## 1.4. Factores de riesgo

### 1.4.1. Edad.

La edad es uno de los principales factores de riesgo de la DMAE. Múltiples estudios observan un incremento de la prevalencia en pacientes mayores de 65 años, siendo el grupo de mayores de 80 años, el que tiene mayor porcentaje de casos de DMAE (Chakravarthy et al., 2010).

### 1.4.2. Factores oculares

La cirugía de catarata, es uno de los factores de riesgos oculares asociados con el riesgo de desarrollar DMAE tipo seca, en pacientes con mutación genética CFH Y402H. Dicha intervención, se asocia también con la progresión de la enfermedad en pacientes con DMAE temprana (Ho et al., 2008) o incluso con el desarrollo de la DMAE húmeda (Chakravarthy et al., 2010). Por otro lado, se sugiere que la DMAE es más frecuente en ojos hipermétropes debido a que poseen una longitud axial y un flujo sanguíneo coroideo menor, lo que podría favorecer el desarrollo de la DMAE incrementando el riesgo hasta un 5% por cada dioptría de hipermetropía (Klein et al., 2004). Así mismo, la melanina del iris ejerce un efecto protector sobre la retina, evitando el estrés oxidativo de las células causado por la irradiación lumínica. Por lo tanto, las personas con un iris de color oscuro tendrán menos riesgo de desarrollar DMAE (Chakravarthy et al., 2010).

### 1.4.3. Factores sistémicos

Se han descrito numerosos factores sistémicos relacionados con la DMAE, tales como: la hipertensión arterial sistémica (HTA), las alteraciones cardiovasculares y la diabetes mellitus (DM). A día de hoy, no se ha podido confirmar la implicación de la

HTA con el desarrollo de la DMAE. No obstante, como medida preventiva se aconseja a los pacientes con DMAE o con riesgo de padecerla, mantener controlada su tensión arterial (Barquet, 2003). Al igual que la HTA, todavía no se han demostrado evidencias significativas entre las alteraciones cardiovasculares y la DMAE. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que el riesgo de padecer DMAE puede aumentar hasta dos veces más en personas con alteraciones cardiovasculares. Se ha postulado también que la DMAE podría ser causa de un proceso arterioesclerótico de los vasos coroideos, incluso se ha relacionado la DM como posible factor de riesgo de desarrollar DMAE debido a que la DM cursa con afectación de la circulación coroidea, de la membrana de Bruch y del EPR. A pesar de que algunos estudios encontraron evidencias estadísticamente significativas entre ambas variables, hay que destacar el sesgo que existe en la mayoría de los estudios, al excluir los pacientes con DM por el riesgo de padecer retinopatía diabética, lo cual complicaría el diagnóstico de la DMAE (Chakravarthy et al., 2010).

#### 1.4.4. Factores genéticos

Se postula que entorno a un 23% los casos de DMAE podrían ser atribuidos a un componente genético. Se estima que el riesgo que tiene un hermano de una persona con DMAE de padecerla es de hasta 20 veces mayor respecto una persona sin dicho parentesco (Coleman et al., 2008)(Chen et al., 2010).

#### 1.4.5. Factores demográficos

Estudios epidemiológicos, han demostrado una mayor prevalencia de DMAE entre individuos de raza blanca que se relaciona con menores niveles de melanina; la cual ejerce un efecto protector sobre el EPR, los fotorreceptores y la membrana de Bruch al absorber la luz dañina sobre la retina. Ello evidencia la existencia de un componente ambiental y genético asociado con el riesgo de desarrollar DMAE (Chen et al., 2010). Por otra parte, no se han encontrado evidencias significativas entre género masculino/femenino y el riesgo de padecer DMAE. No obstante, la prevalencia de DMAE es mayor en las mujeres frente a los hombres. Entre las posibles causas, se atribuye este hallazgo a que las mujeres tienen mayor esperanza de vida que los hombres, incluso se ha sugerido un efecto protector de la exposición a estrógenos externos como tratamiento sustitutivo frente al desarrollo de la DMAE, como es el caso de las mujeres postmenopáusicas (Coleman et al., 2008).

#### 1.4.6. Factores ambientales y estilo de vida

Se ha relacionado la DMAE con diferentes factores ambientales y estilos de vida tal como: el consumo de tabaco, el consumo de bebidas alcohólicas, la obesidad, la exposición a la luz solar y los hábitos nutricionales. En el primer caso, varios estudios

revelan un riesgo tres veces mayor de desarrollar DMAE en personas fumadoras frente a las no fumadoras (Chakravarthy et al., 2010). Se ha relacionado también el consumo de bebidas alcohólicas con un aumento del riesgo de padecer DMAE por estrés oxidativo sobre la retina. No obstante, no queda claro su relación dado que otros estudios asocian el consumo moderado de alcohol con un efecto protector frente a la DMAE (Evans, 2001). Por otra parte, se ha relacionado también la obesidad con la DMAE, observando una correlación positiva entre la DMAE tardía y el sobrepeso (Chakravarthy et al., 2010). Además, se ha descrito que la exposición excesiva a la luz solar puede provocar un daño fotooxidativo a nivel retiniano que podría conducir al desarrollo de dicha patología con el paso de los años. Sin embargo, dicha asociación es difícil de demostrar debido a la complejidad que supone cuantificar la cantidad de radiación ultravioleta (UV-A y UV-B) que se acumuló en la retina a lo largo de la vida del paciente. Finalmente, la dieta adquiere cada vez más importancia en el contexto de la prevención de la DMAE. Los principales estudios sobre el tema, centran sus investigaciones en la ingesta de antioxidantes que evitaría el estrés oxidativo de las células retinianas frenando el avance de la enfermedad (Ambati et al., 2003).

## 1.5. Tratamiento y prevención de la DMAE

Hoy en día, los tratamientos de la DMAE sólo consiguen frenar el progreso de la enfermedad o mejorar ligeramente la agudeza visual pero en ningún caso son curativos. Los tratamientos quirúrgicos actuales más efectivos, se centran en la forma menos frecuente pero más devastadora conocida como DMAE neovascular. Se trata de la terapia antiangiogénica, una intervención quirúrgica que consiste en la administración intravítrea de un fármaco que tiene como objetivo reducir el área de exudación de los neovasos coroideos y estabilizar el tamaño de la lesión retiniana así como prevenir la nueva formación de vasos sanguíneos. Sin embargo, el coste de cada inyección es elevado y se requieren múltiples inyecciones por paciente lo que incrementa el coste sanitario, convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial, dado el aumento de la incidencia de la enfermedad (Group, 2001; Wong et al., 2010). Dado la limitada efectividad de los tratamientos existentes para la DMAE, numerosos investigadores han estudiado medidas preventivas en el contexto de dicha patología, centrandose sus líneas de investigación en tres áreas fundamentales: la dieta, el estilo de vida y la exposición a la luz solar (Chen et al., 2010; Mares, 2011).

### 1.5.1. La dieta y la DMAE

#### 1.5.1.1. Luteína y zeaxantina

La luteína (L) y zeaxantina (Z) son pigmentos de la familia de los carotenoides, en concreto de los llamados xantófilos que se obtienen exclusivamente por la ingesta de

alimentos (Neuringer et al., 2004). Entre los alimentos ricos en L y Z están ciertos vegetales, tales como: las espinacas, el calabacín, la col, el maíz y el pimiento naranja. Pero también se pueden encontrar en las yemas de huevo, especies como la paprika, pistachos o ciertas frutas aunque en concentraciones más bajas, a excepción del fruto goji que posea una fuente alta en Z (Kay et al., 2010)(Leung et al., 2001). La importancia de estos dos pigmentos, radica en sus propiedades antioxidantes que protege la mácula del daño oxidativo y de su capacidad para absorber la luz azul causante de dispersión y aberración cromática en la retina (Leung et al., 2001).

#### 1.5.1.2. Ácidos grasos Omega-3

La retina tiene una alta concentración de omega-3, en concreto de DHA (ácido docosaxenaoico), el cual optimiza la regeneración de las membranas de los fotorreceptores, la integridad de la retina y la función visual. Se ha sugerido que los ácidos grasos omega-3 ejerce un efecto protector sobre la retina contra enfermedades oculares, entre ellas la DMAE, debido a las numerosas propiedades beneficiosas que posee dicho ácido (Querques et al., 2011).

Se destacan las siguientes:

1. **El efecto antiinflamatorio.** La presencia de ácido omega-3 inhibe la formación de enzimas mediadoras de la inflamación (Querques et al., 2011).
2. **El efecto antiangiogénico.** Incrementando los niveles de omega-3 o sus productos bioactivos se consigue reducir la angiogénesis patológica, aumentando el crecimiento de vasos en áreas avasculares y reduciendo la hipoxia que estimula la angiogénesis (Connor et al., 2007).
3. **El fenómeno de anti-apoptosis.** La ingesta de omega-3 reduce el daño mitocondrial asociado con la apoptosis del fotorreceptor (Rotstein et al., 2003).
4. **La protección frente a la neurotoxicidad.** El DHA protege la retina del daño celular inhibiendo la creación de radicales hidroxilos y reduciendo la apoptosis celular (Querques et al., 2011).
5. **La mejora estructural del EPR.** Se sugiere que una dieta rica en omega-3 puede reducir la acumulación de lipofucsina en el EPR, el daño oxidativo y por lo tanto puede disminuir el avance de la DMAE (Elner, 2002).
6. **El Omega-3 y la peroxidación en la retina** (Querques et al., 2011).

La importancia de una dieta rica en omega-3 es esencial ya que esta sustancia al igual que la L y Z no se sintetiza por el cuerpo humano.

### 1.5.1.3. Extractos de Baya

Las propiedades antioxidantes de los extractos de baya, especialmente el arándano, han acaparado el interés de numerosos investigadores para prevenir el desarrollo de la DMAE. Entre las propiedades beneficiosas descritas sobre el consumo de dichas bayas, se observó un menor riesgo de padecer DMAE además de mejorar la visión nocturna de los pacientes. Otros estudios observaron también propiedades anti-angiogénicas y anti-cáncer en antocianina. Sin embargo, la dosis y la frecuencia exacta necesaria sigue siendo incierta y la posible toxicidad y/o efectos secundarios a largo plazo no se conocen todavía. Además, actualmente no existen recursos legales que controle la calidad de dichas bayas; la mayoría de estos productos no tiene que revelar su contenido exacto y el método de producción. Por ello, no se recomienda a los profesionales sanitarios la prescripción o recomendación del consumo de baya (Wong et al., 2010).

### 1.5.2. Estilo de vida

El tabaquismo es el factor de riesgo que con más fuerza se ha relacionado con el riesgo de padecer DMAE, no obstante esta evidencia puede reflejar otros hábitos de vida poco saludables como pueden ser la falta de actividad física o la importancia de una dieta rica en carotenos y/o baja en grasas. Se ha sugerido que la combinación de una dieta baja en grasas, una buena actividad física y dejar de fumar es más efectiva a la hora de reducir el riesgo de desarrollar la DMAE que eliminando una de las tres condiciones por separado (Mares, 2011).

### 1.5.3. Filtración de luz solar

Algunos estudios han sugerido que la exposición a la luz solar puede contribuir al desarrollo de la DMAE. Entre ellos, *The Beaver Dam Eye Study (BDES)*, asoció una exposición prolongada a la luz solar con un mayor riesgo de incidencia de DMAE (Tomany et al., 2004). Otros estudios aportaron más evidencias acerca de este fenómeno en pacientes con lente intraocular (LIO) tras cirugía de catarata (Klein et al., 2002; Wang et al., 2003). El cristalino tiene una función protectora frente a las radiaciones ultravioletas (UV) y azules especialmente perjudiciales para el ojo humano (Mainster, 2006). Cuando el cristalino es sustituido por la LIO, ésta no siempre aporta la protección necesaria frente a las radiaciones ultravioletas por lo que el uso de gafas de sol con filtro UVA es necesario en estos casos para suplir esta carencia lo que contribuiría a prevenir la aparición de la DMAE (Wong et al., 2010).

## 1.6. El pigmento macular y sus funciones

El pigmento macular (PM) es el término que hace referencia a tres carotenoides: la L, la Z y la meso-zeaxantina (MZ). Éstas se localizan en altas concentraciones en la mácula central (Bone et al., 1993). Su pico de concentración es máximo en un radio de 0,5 mm (1,7º) de la fovea y decrece rápidamente en las áreas excéntricas a ella, alcanzando valores casi nulos a 2mm (7º) de la fovea, aunque nunca llega a desaparecer totalmente incluso en la retina periférica (Bone et al., 1988). Estructuralmente, se localiza primeramente en los axones de los conos de la fovea, conocidos también como fibras de Henle, en los axones de los fotorreceptores de la capa plexiforme externa, y en altas concentraciones en la capa plexiforme interna (Snodderly et al., 1984). Incluso se llegó a localizar entre un 10 y un 25% de PM en los segmentos externos de los bastones de la fovea y retina periférica (Trieschmann et al., 2008). El PM se relaciona con una función protectora debido a que su pico de absorción de luz está entorno a los 460 nm (azul) con mínimos de absorción en 380nm (ultravioleta/violeta) y 540 nm (verde) (Snodderly et al., 1984). Por otro lado, se ha demostrado que la luz visible de longitud de onda corta (azul) es más dañina que las de onda larga debido a la mayor dispersión que sufre al llegar al ojo (Ham et al., 1978). Estos dos hechos sugieren que el PM está en una localización ideal para limitar la cantidad de luz azul que llegue a los fotorreceptores y estructuras posteriores reduciendo el posible daño retiniano.

### 1.6.1. Instrumentos clínicos para la medición del pigmento macular

Hoy en día, se utilizan dos técnicas in vivo para la medición de la densidad óptica del pigmento macular (DOPM), *la psicofísica* y *la objetiva*. Las principales técnicas psicofísicas son: La sensibilidad de umbral espectral (“threshold spectral sensitivity”), la igualación de colores (“color matching”), las medidas basadas en el dicróismo (“dichroism-based measurements”), la fotometría de mínimo movimiento (“minimum motion photometry”) y fotometría de parpadeo heterocromática (“heterochromatic flicker photometry”). Sin embargo, actualmente las 3 primeras técnicas han quedado obsoletas y sustituidas por la fotometría de mínimo movimiento (FMM) y la fotometría de parpadeo heterocromática (FPH). Entre las técnicas objetivas se diferencian cuatro tipos: la reflectometría del fondo de ojo, la autofluorescencia del fondo de ojo, la espectroscopia Raman de resonancia y los potenciales visuales evocados.

### 1.6.1.1 Técnicas psicofísicas

#### *Fotometría de parpadeo heterocromática (FPH)*

Se trata de una de las técnicas más utilizadas para la medición de la DOPM. Este método se basa en las propiedades de absorción espectral del PM, en relación a la localización del mismo en la retina. La prueba consiste en la presentación de dos estímulos luminosos alternantes proyectados sobre una pantalla frente al paciente. El primero de color azul (longitud de onda corta) de máxima absorción por parte del PM y el segundo de color verde-amarillo (longitud de onda larga) con absorción casi nula por parte del PM. La prueba consta de dos partes, en la primera parte, el sujeto debe fijar su mirada en un punto central (fijación foveal) y apretar el pulsador cuando percibe que el punto central parpadea. En la segunda parte de la prueba, el paciente debe mirar a un punto situado a 8º excéntrico al punto central inicial (fijación periférica) y apretar el pulsador cuando observe parpadear el punto central. El paciente dejará de distinguir tales parpadeos cuando las iluminancias de ambos estímulos (luz azul y luz verde-amarillo) sean próximas. La estimación de la DOPM se realiza comparando la radiación azul necesaria para igualar la luminancia de ambos estímulos en la fovea y en el área excéntrica a ella. La principal ventaja de esta técnica, es que no se requiere dilatar la pupila para realizar las pruebas, ni interfieren los medios oculares durante la medición del aparato. Sin embargo, la realización de la prueba requiere una colaboración activa del paciente y un entrenamiento previo de la técnica para la familiarización del sujeto, así como una correcta comprensión de la tarea a ejecutar (Snodderly, 2004).

#### *Fotometría de mínimo movimiento (FMM)*

En esta técnica, se emplea un anomaloscopio de Moreland (tradicionalmente utilizado para la evaluación de la visión del color) que está adaptado para producir una onda cuadrada en movimiento con una frecuencia espacial de 0,38 ciclos por grado. Dicho sistema posee un espejo giratorio espiral que genera una rejilla que al percibirlo a través de un tope circular o anular, parece que se mueve horizontalmente a través del campo visual. Las barras verticales de la rejilla son iluminadas alternativamente con dos filtros de interferencia de banda estrecha mediante una lámpara de tungsteno-halógeno. Los filtros de interferencia proporciona longitudes de onda de 460 nm (azul-de absorción máxima por parte del pigmento macular) y 580 nm (amarillo – de absorción casi nula por parte del pigmento macular). Se añade también un filtro de 450 nm sobre las barras de la rejilla para saturar los conos tipo S. Los movimientos de la rejilla viajan a una velocidad constante de 14 Hz (esto también excluye cualquier contribución de los conos S). Las mediciones se realizan en tres puntos circulares centrales a 0,8 a 0,9 ° (ángulo visual) y 2,2 °; y 11 puntos anulares colocados

excéntricamente al punto central a  $0,8^\circ$  y a  $7,5^\circ$  en el campo visual superior. Del mismo modo, se ajusta el brillo del estímulo de máxima absorción hasta igualar la iluminancia de los dos estímulos que minimiza la sensación de movimiento. La diferencia entre los valores foveales y periféricos proporcionará la estimación de la DOPM. Al igual que en la técnica FPH, no se requiere dilatar la pupila y los medios oculares no interfieren en las medidas del aparato. Sin embargo, es necesaria la participación activa del sujeto y una correcta comprensión de la tarea a realizar. Otro inconveniente, es que a día de hoy no se conoce la fiabilidad del instrumento en pacientes con bajas agudezas visuales (Robson et al., 2006)(Howells et al., 2011).

#### 1.6.1.2 Técnicas objetivas

##### *Reflectometría del fondo de ojo (RF)*

Consiste en una medida no-invasiva y cuantitativa de la luz reflejada por el fondo de ojo. Su objetivo es estimar la DOPM comparando la luz reflejada por la mácula y un área periférica de la retina. La reflectometría del fondo de ojo se ha convertido, con el paso del tiempo, en una de las técnicas objetivas más empleadas en la medida de la DOPM. Se distinguen dos métodos de medición con esta técnica, por un lado, se puede comparar la luz reflejada por el área macular con la luz reflejada por un área excéntrica, usando dos estímulos de longitudes de onda, uno absorbido por el PM (488 nm) y el otro no absorbido por el PM (514 nm), percibiendo menor luz reflejada en el área donde haya más PM (Cardinault et al., 2003; Wüstemeyer et al., 2002). O bien, se puede analizar el espectro de luz de un estímulo luminoso puntual reflejado en la retina a través de un modelo óptico que detalla del camino de la luz a través de las estructuras que componen el sistema óptico. En ambos casos, el cálculo de la DOPM se realiza mediante el conocimiento de las propiedades del espectro de la luz y teniendo en cuenta la cantidad de luz reflejada en la membrana limitante interna, los discos de los fotorreceptores y de la esclera. La principal ventaja de esta técnica, es que no requiere entrenamiento por parte del paciente para su familiarización previa y se obtiene medidas en pocos segundos (van de Kraats et al., 2006).

##### *Autofluorescencia del fondo de ojo (AF)*

La autofluorescencia del fondo de ojo, es una de las técnicas no-invasivas más novedosas para obtener la medición de la DOPM. Esta técnica se fundamenta en las propiedades fluorescentes de la lipofucsina en el EPR. La lipofucsina se excita con luz (400-590 nm) volviéndose fluorescente y emitiendo una luz con una longitud de onda en un rango de 520 nm-800 nm (Delori, 2004). El espectro de absorción del PM es de 380 nm a 540 nm y el de la lipofucsina es de 400 nm a 590 nm, al ser tan similares la luz que incida directamente en la fovea será absorbida antes por el PM que por la lipofucsina ya que se localiza anteriormente, esto se traduce en una atenuación de la

fluorescencia de la lipofucsina. La atenuación de la fluorescencia indicará por tanto, más presencia de PM en el lugar de medida. En este caso, el cálculo de la estimación de la DOPM se hallará comparando la fluorescencia emitida por la fóvea y el área excéntrica. Es una técnica rápida, objetiva, reproducible y aplicable a cualquier edad, además no se ve influenciada por los medios oculares. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la melanina del EPR puede sobreestimar las medidas de la DOPM, al igual que las diferencias en la composición de lipofucsina en la mácula podrían causar un error sistemático durante la prueba (Delori et al., 2001).

### *Espectroscopia de Raman de resonancia*

Esta técnica se basa en la propiedad que tiene las moléculas de L y Z para manifestar el fenómeno de resonancia de Raman (Bernstein et al., 1998). Este fenómeno de dispersión inelástica o dispersión de Raman, se produce cuando una fuente de luz monocromática incide sobre una molécula determinada produciéndose una variación en la longitud de onda conocida que es específico de cada molécula. En esta técnica, no invasiva, se usa un láser argón de luz azul/verde para excitar los pigmentos y se recogen las señales de resonancia mediante un espectrómetro para su posterior análisis, por lo que el nivel de colaboración del paciente es mínimo. A diferencia de las demás técnicas, la espectrometría de Raman realiza la medida de la DOPM únicamente en un área central de 3.5 °. Dicha medición se acepta como válida, porque la señal observada proviene directamente del pigmento y no depende de otra luz que debe viajar a capas más profundas de la retina. Además, la señal es suficientemente fuerte para registrar la concentración de carotenoides que se encuentran en la mácula sin incluir otras estructuras oculares (Bernstein et al., 2004).

### *Potenciales visuales evocados (PVE)*

En 1998, Moreland sugirió por primera vez la técnica de los potenciales evocados (PVE) para la medición de la DOPM (Moreland et al., 1998). Más tarde, en 2008, Robson et al. realizaron la medida de la DOPM en sujetos utilizando esta técnica. Se trata de una rejilla cuyas barras verticales alternan longitudes de onda de entre 460nm (máxima absorción por parte del PM) y 580nm (mínima o nula absorción por parte del PM). Se le añadió un filtro de 450nm al conjunto de la rejilla con el objetivo de saturar los conos tipo S. Los electrodos situados en la zona occipital del sujeto recogen los resultados de los PVE los cuales son visualizados mediante una señal de frente de onda cuadrado proyectado en un monitor y modulado a lo largo de los ejes protan y tritan con un contraste del 100%. La iluminancia se ajusta mediante la técnica de FPH para un campo circular de 1°. El mismo estímulo fue usado también en la técnica FPH así como para la MMP. Los resultados de las tres técnicas fueron comparados obteniendo

muy buena correlación sugiriendo que con la técnica de los PVE se puede medir de forma objetiva la DOPM y su distribución del PM en la retina (Robson and Parry, 2008).

## **2. JUSTIFICACION**

La prevención de la DMAE, ha suscitado el interés de numerosos investigadores debido a que los tratamientos actuales de la DMAE sólo consiguen frenar el avance de la enfermedad y en algunos casos mejorar ligeramente la agudeza visual de los pacientes pero en ningún caso son curativos. Sin embargo, dichos tratamientos son en su mayoría costosos y suponen un gasto sanitario elevado que incrementa cada año, a causa del aumento en la incidencia de la enfermedad producto del envejecimiento poblacional.

La dieta se convirtió, desde hace tiempo, en una de las principales líneas de investigación destinada a prevenir el desarrollo de la DMAE. Sin embargo, existe mucha controversia acerca del supuesto incremento de la DOPM tras el seguimiento de una dieta específica centrada en la ingesta de alimentos ricos en L y Z. Por ello, es necesario realizar una revisión bibliográfica exhaustiva que permite recopilar todos los estudios que se realizaron hasta la fecha con el fin de obtener una visión global sobre el tema.

## **3. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía referente a la influencia de la dieta en pacientes con DMAE o con alto riesgo de desarrollar DMAE y su relación con el pigmento macular con el fin de obtener una visión general del tema.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Estrategia de búsqueda y selección de artículos**

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada enfocada al análisis de artículos publicados relacionados con los hábitos dietéticos de los pacientes con DMAE y su relación con el pigmento macular. La búsqueda se realizó a través de la base de datos Pubmed y los resultados obtenidos en Google Académico, utilizando los siguientes términos de búsqueda variando su combinación: "age-related macular degeneration", "AMD", "macular pigment optical density", "dietary intake", "food frequency questionnaire".

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

<b>Palabras clave</b>	<b>Nº artículos</b>
<i>dietary intake</i> <i>macular pigment optical density</i> <i>age-related macular degeneration</i>	23
<i>dietary intake</i> <i>macular pigment optical density</i> <i>AMD</i>	13
<i>dietary intake</i> <i>macular pigment optical density</i> <i>age related macular degeneration</i> <i>frequency food questionnaire</i>	6

Tabla 1. Resultados iniciales obtenidos tras la búsqueda bibliográfica.

Estas búsquedas electrónicas se limitaron a la literatura dentro de los últimos 14 años para asegurarnos de que la información aquí recogida sea lo más actual posible. En un análisis inicial, se seleccionaron los artículos atendiendo al objetivo de este trabajo y comprobando que las palabras claves estuviesen incluidas en el resumen de cada uno de ellos. Posteriormente, se realizó una lectura crítica y una síntesis de los mismos. En total, se seleccionaron 11 artículos para la realización de esta revisión bibliográfica.

Nº	Año	Autor	Análisis dietético	Muestra estudiada	Valor significancia (p-valor) entre la ingesta de L-Z y la DOPM	Técnica de medición DOPM
1	2000	Bone RA.	CFCA no validado	N=19 controles N=23 casos (DMAE)	Controles; $p < 0.05$ para L+Z Casos no se ha medido dicha relación	FPH Aparato adaptado y validado
2	2001	Beatty S.	CFCA no validado	N= 9 casos (DMAE) N=46 controles	Casos; $p > 0.05$ para L, Z y L+Z Controles; $p > 0.05$ para L, Z y L+Z	FPH Aparato adaptado y validado
3	2001	Curran-Celentano J.	CFCA no validado	N= 280 controles	$p < 0.05$ para L+Z	FPH Aparato adaptado y no validado
4	2002	Broekmans	CFCA no validado	N=376 controles	$p > 0.05$ para L+Z	RF Densímetro de Utrech no validado
5	2005	Burke J.	CFCA no validado	N=98 controles	$p < 0.05$ par L+Z	FPH Densímetro Macular Validado
6	2006	Mares JA	CFCA no validado	N=1698 controles	$p < 0.05$ para L+Z	FPH Aparato adaptado y validado
7	2006	Nolan JM	CFCA validado	N= 175 casos (MAE) N= 625 control	Casos; $p < 0.05$ para L y Z Controles ; $p < 0.05$ para L y Z	FPH Maculómetro validado

8	2007	Nolan JM	CFCA validado	N= 182 casos (MAE)  N= 644 controles	Casos; $p < 0.05$ para L y Z  Controles; $p < 0.05$ para L y Z	FPH  Maculómetro validado
9	2009	Moeller	CFCA validado	N=158 casos  N=236 controles	Casos; $p > 0.05$ para L+Z  Controles; $p > 0.05$ para L+Z	FPH  Aparato adaptado y validado
10	2012a	Raman R.	CFCA no validado	N= 33 casos  N=29 controles	Casos; $p < 0.05$ para L+Z  Controles; $p > 0.05$ para L+Z	FPH  Densímetro macular validado
11	2012b	Raman R.	CFCA validado	N=33 casos (DMAE)  N=29 controles	Casos; $p < 0.05$ para L+Z  Controles; no se ha medido dicha relación	FPH  Densímetro macular validado

Tabla 2. Resultados finales obtenidos tras la búsqueda bibliográfica.

## 4.2. Gestión de referencia

Para la gestión de las referencias se utilizó el software Zotero, específico para dicha tarea. Las referencias y la bibliografía se establecieron en formato Elsevier Harvard con títulos.

## 5. RESULTADOS

En el año 2000, Bone et al. estudiaron la relación entre la ingesta diaria de L y Z, la concentración sérica de L y Z, la DOPM y el riesgo de padecer DMAE. Se incluyó en el estudio a 19 sujetos sanos (16 mujeres y 3 hombres) de edades comprendidas entre 18 y 59 años. La concentración sérica fue analizada por cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR) tras la extracción de sangre. La DOPM fue evaluada mediante la técnica de la FPH y el análisis dietético fue realizado mediante un CFCA no validado. Además, fueron incluidas 23 retinas donadas por el instituto "The National Disease Research Interchange" de pacientes sanos y diagnosticados de DMAE, con sus respectivas muestras sanguíneas. La edad comprendida de dicha muestra fue entre 58 y 98 años. En la muestra de los 19 sujetos sanos, los valores de la de L y Z en la

concentración sérica fueron entre 0.08 y 0.5  $\mu\text{g ml}^{-1}$ . Sin embargo, no se aportan datos concretos de los valores de consumo de L y Z diarios de los pacientes, ni tampoco acerca de los valores del DOPM. No obstante, los resultados de dicho estudio, revelan una correlación altamente significativa entre la ingesta de L/Z y la concentración sérica de L y Z ( $r = 0.74$ ,  $p\text{-valor} < 0.001$ ). Se encontró también, una asociación significativa entre la DOPM y la concentración sérica de L/Z ( $r = 0.48$ ,  $p\text{-valor} < 0.05$ ). En el grupo de los 23 tejidos donados, se relacionó la concentración sérica de L/Z con la cantidad de L/Z hallados en el tejido retiniano autopsiado (a 11-21 mm de la retina “anillo externo” y a 3 mm centrales de la retina “anillo interno”). Sin embargo, no se concreta los valores obtenidos para cada una de las variables. Los resultados mostraron una correlación positiva entre ambas variables tanto para las mediciones realizadas en el anillo externo ( $r=0.59$ ,  $p\text{-valor} < 0.005$ ) como interno ( $r=0.86$ ,  $p\text{-valor} < 0.001$ ) de la retina. Las conclusiones del estudio atribuyen un mayor riesgo de desarrollar DMAE en aquellos pacientes con bajos niveles de DOPM.

Beatty et al., en 2001, estudiaron la relación entre la DOPM, el consumo diario de L/Z y el riesgo de desarrollar DMAE. Se incluyó en el estudio a 46 sujetos sanos (25 mujeres y 21 hombres) que conformaron el grupo 1, con edades comprendidas entre 21 y 81 años; y 9 ojos sin alteraciones maculares que conformaron el grupo 2, diagnosticados de DMAE neovascular en el ojo contralateral (3 mujeres y 6 hombres) de edades comprendidas entre 61 y 81 años. La DOPM fue determinada mediante la técnica FPH y la ingesta de L y Z mediante un CFCA no validado. Los valores medios de DOPM en el grupo 1, fueron de  $0.289 \pm 0.156$  y de  $0.299 \pm 0.159$ , en ojo derecho e izquierdo respectivamente, mientras que en el grupo 2 (con alto riesgo de desarrollar DMAE) el valor medio de la DOPM fue de  $0.147 \pm 0.144$ . Los resultados del estudio reflejaron que la DOPM en el grupo 2 fue significativamente menor que la del grupo 1 ( $p=0.015$ ). En cuanto a la ingesta de L y Z, el grupo 1 consumió una media de  $2.9 \pm 2.7$  mg/día de L, una media  $0.82 \pm 0.23$  mg/día de Z y una media de  $3.7 \pm 3.5$  mg/día de L y Z. El grupo 2 en cambio, consumieron una media de  $3.9 \pm 5.1$  mg/día de L, una media de  $1.25 \pm 0.34$  mg/día de Z y una media de  $5.2 \pm 6.7$  mg/día de L y Z. Dichos resultados no demostraron una relación significativa entre el consumo diario de L ( $r^2=0.017$ ,  $p=0.38$ ), Z ( $r^2=0.007$ ,  $p=0.95$ ), y la combinación de ambas ( $r^2=0.016$ ,  $p=0.4$ ) con la DOPM del grupo 1. Tampoco encontraron una relación significativa al comparar el consumo diario de L, Z y la combinación de L y Z en el grupo 2 al emparejar la muestra con 9 ojos sanos del grupo 1 ( $p>0.05$ ). El estudio concluyó que el riesgo de desarrollar DMAE está asociado con la edad, el estado avanzado de DMAE en el ojo contralateral y el bajo nivel de DOPM.

Posteriormente, Curran-Celentano et al. estudiaron la relación entre la ingesta diaria de L y Z, la concentración sérica de L y Z y la DOPM. En el estudio participaron 280 sujetos sanos (142 mujeres y 138 hombres) con edades comprendidas entre 18 y

50 años. La DOPM fue medida mediante la técnica de FPH, la ingesta diaria de L y Z fue valorada mediante un CFCA no validado y la concentración sérica de L y Z fue analizada mediante la técnica de CLAR. El valor medio de DOPM encontrado en la muestra fue de  $0.21 \pm 0.13$  mientras que el consumo medio diario de L+Z fue de  $1101 \pm 838$   $\mu\text{g}/\text{día}$ . La concentración sérica fue de  $0.28 \pm 0.13$   $\mu\text{mol}/\text{L}$  para la L y  $0.091 \pm 0.044$   $\mu\text{mol}/\text{L}$  para la Z. Los autores del estudio encontraron una relación significativa entre la DOPM y el consumo diario de L y Z ( $r=0.21$ ,  $p<0.0005$ ). A su vez, relacionaron significativamente la DOPM y la concentración sérica tanto para la L ( $r=0.26$ ,  $p<0.0001$ ) como para la Z ( $r=0.20$ ,  $p<0.0001$ ). El estudio concluyó que existe una relación significativa entre la ingesta diaria de L/Z, la concentración sérica de L/Z y la DOPM. Aunque, dichas asociaciones no fueron tan fuertes como se habían previsto inicialmente.

En el año 2002, Broekmans et al. estudiaron la relación de la DOPM con la concentración sérica de L/Z y la ingesta diaria de frutas/vegetales en una muestra de 376 sujetos sanos (177 mujeres y 199 hombres) con edades comprendidas entre 18 y 75 años. La DOPM fue determinada mediante la técnica de RF. La ingesta diaria de frutas y vegetales fue evaluada por un CFCA no validado. La DOPM media de la muestra fue de  $0.33 \pm 0.15$  siendo un 13% mayor en los hombres que en las mujeres ( $p=0.02$ ). El estudio no aportó valores concretos de la cantidad de L y Z ingerida. La muestra fue dividida en dos subgrupos según la ingesta de frutas y vegetales: un grupo de bajo consumo ( $n=214$ , 116 hombres y 98 mujeres) y un grupo de alto consumo ( $n=162$ , 61 hombres y 101 mujeres). Los autores concluyen que no existe una relación significativa entre la ingesta diaria de frutas y vegetales con la DOPM en el grupo de alto consumo ni existe diferencias entre sexo.

En el año 2005, Burke et al. estudiaron la relación entre la concentración sérica de L /Z, la ingesta diaria de L/Z y la DOPM en un grupo de 98 sujetos sanos (37 mujeres y 61 hombres) con edades comprendidas entre los 45 y los 73 años. La DOPM fue evaluada en el ojo derecho mediante la técnica de FPH y en 4 posiciones concretas: a 10', 30', 60' y 120' de la fóvea. La concentración sérica de L y Z fue evaluada mediante la técnica de CLAR y la ingesta de L y Z fue analizada mediante un CFCA no validado. El estudio no especifica los datos obtenidos de la DOPM, las cantidades de L y Z ingeridas diariamente ni tampoco acerca de la concentración sérica de L y Z de los sujetos a estudio. No obstante, los autores concluyeron que existe una relación significativa entre la DOPM medida a 30' y la ingesta diaria de L y Z ( $r=0.237$ ,  $p\text{-valor}=0.02$ ,  $n=96$ ). Esta relación se mantuvo en las otras localizaciones 10' ( $r=0.24$ ,  $p\text{-valor}=0.02$ ,  $n=87$ ), 60' ( $r=0.27$ ,  $p\text{-valor}=0.009$ ,  $n=96$ ) y 120' ( $r=0.25$ ,  $p\text{-valor}=0.02$ ,  $n=95$ ). Además, dividieron la muestra en 4 subgrupos: consumo bajo de frutas y vegetales ( $n=10$ ), consumo medio de frutas y vegetales ( $n=31$ ), consumo alto de frutas y vegetales ( $n=35$ ) y consumo muy alto de frutas y vegetales ( $n=22$ ) para su posterior análisis. Aquellos sujetos con menor ingesta de frutas y vegetales se relacionaron con

una DOPM inferior respecto a aquellos con mayor ingesta en las tres localizaciones (DOPM a 30', p-valor=0.01; a 60', p-valor=0.03 y a 120', p-valor=0.006). Las conclusiones de este estudio revelan que tanto la ingesta diaria como la concentración sérica de L y Z están relacionados significativamente con la DOPM. Como segundo hallazgo establece que el consumo de frutas y vegetales se relaciona significativamente con la DOPM.

En 2006, Mares et al. estudiaron la relación entre la concentración sérica de L/Z, la ingesta diaria de L/Z y la DOPM. La muestra se compuso de 1698 mujeres sanas participantes del estudio CAREDS que tuvo lugar entre 2001 y 2004, con edades comprendidas entre los 53 y los 86 años. La medida de la DOPM fue determinada mediante la técnica de FPH. La ingesta diaria de L y Z fue valorada mediante un CFCA semicuantitativo no validado y la concentración sérica fue analizada mediante la técnica de CLAR. La media de la DOPM fue ligeramente mayor en los ojos derechos que en los ojos izquierdos,  $0.36 \pm 0.22$  comparada con  $0.34 \pm 0.21$  ( $p < 0.0001$ ) medida a  $0.5^\circ$  respecto la fóvea, y  $0.26 \pm 0.19$  comprada con  $0.24 \pm 0.18$  ( $p < 0.0001$ ) medida a  $1.0^\circ$  respecto la fóvea. Aunque no se aportan datos concretos sobre la concentración sérica media de L y Z, los autores observaron que las mujeres con mayor concentración sérica de L y Z (media de  $0.59 \mu\text{mol/L}$ ) mostraban un valor medio de DOPM de  $0.45 \pm 0.22$ , es decir, casi 2 veces más que las mujeres con menor concentración sérica (media  $0.20 \mu\text{mol/L}$ ) cuya media de DOPM fue de  $0.25 \pm 0.19$  ( $p < 0.01$ ). Los resultados mostraron que las mujeres con un consumo de L y Z medio de  $5324 \mu\text{g/día}$  tenían mayor DOPM ( $0.40 \pm 0.22$ ) que aquellas con un consumo medio de  $763 \mu\text{g/día}$  ( $0.31 \pm 0.20$ ), mostrando un 30% más de DOPM. Sin embargo, dicho porcentaje se reduce al 20% tras el ajuste de las variables. Tras analizar los resultados, los autores concluyeron que existe una relación significativa entre la DOPM y el consumo diario de L y Z ( $p\text{-valor} < 0.0001$ ), especialmente con la concentración sérica de las mismas.

En el mismo año, Nolan et al. investigaron la relación entre la DOPM, la concentración sérica de L/Z, la ingesta diaria de L/Z y el riesgo de padecer DMAE. La muestra del estudio fue dividida en dos grupos: un grupo "control" constituido por 647 sujetos sanos y un grupo "caso" formada por 181 sujetos con antecedentes familiares de DMAE temprana y/o tardía, con edades comprendida entre los 20 y 60 años en ambos grupos. A su vez, subdividieron la muestra de los casos en tres grupos según el tipo de DMAE: DMAE temprana ( $n=41$ ), DMAE atrófica ( $n=55$ ) y DMAE neovascular ( $n=79$ ). La DOPM fue evaluada mediante FPH, la concentración sérica de L y Z mediante la técnica CLAR y la ingesta diaria de L y Z fue valorada a través de un CFCA semicuantitativo validado. El valor medio de la DOPM de la muestra fue de  $0.299 \pm 0.169$ . Los sujetos con antecedentes familiares de DMAE obtuvieron unos valores de DOPM significativamente menores que los sujetos sin antecedentes familiares de DMAE,  $0.219 \pm 0.15$  frente a  $0.322 \pm 0.166$  respectivamente ( $p\text{-valor} < 0.01$ ). En los sujetos

sanos la ingesta media fue de  $1.37 \pm 0.95$  mg/día de L y  $0.198 \pm 0.118$  mg/día de Z mientras que la ingesta media en los sujetos con antecedentes familiares de DMAE fue de  $1.50 \pm 1.08$  mg/día de L y  $0.203 \pm 0.117$  mg/día de Z. En los sujetos sanos la concentración sérica fue de  $0.084 \pm 0.040$  µg/ml de L y de  $0.026 \pm 0.016$  µg/ml de Z, mientras que en el grupo de sujetos con antecedentes familiares de DMAE fue de  $0.095 \pm 0.047$  mg/ml de L y de  $0.027 \pm 0.015$  mg/ml de Z. Los resultados demostraron una correlación positiva y significativa entre la DOPM, el consumo diario de L/Z y la concentración sérica de las mismas ( $r = 0.185-0.230$ ,  $p$ -valor  $< 0.01$ ) para las dos muestras estudiadas. Los autores concluyeron que un déficit en la DOPM, la edad avanzada de los sujetos y los antecedentes familiares de DMAE puede contribuir al desarrollo de la DMAE.

Más tarde, en el año 2007, Nolan et al. estudiaron la relación entre la DOPM, la concentración sérica de L/Z y la ingesta diaria de L/Z en dos grupos: un grupo compuesto de sujetos sanos ( $n=646$ ) y otro grupo formado por sujetos con antecedentes familiares de DMAE temprana y/o tardía ( $n=182$ ), con edades comprendidas entre los 20 y 60 años. La DOPM fue medida mediante la técnica FPH, la concentración sérica de L/Z mediante la técnica CLAR y la ingesta diaria de L/Z fue valorada a través de un CFCA semicuantitativo validado. Los autores del estudio encontraron una relación positiva y significativa entre la DOPM, la concentración sérica de L/Z y la ingesta diaria de L/Z ( $r=0.136-0.303$ ,  $p<0.01$ ) para ambos grupos. Al analizar los dos grupos por separado, la relación entre la concentración sérica de L/Z y la ingesta diaria de L/Z permaneció positiva y significativa tanto para el grupo con antecedentes familiares de DMAE como para el grupo sin antecedentes ( $p<0.01$ ). Sin embargo, ajustando los valores absolutos de la ingesta de L/Z para ambos grupos, los autores observaron que la concentración sérica de L era significativamente mayor en el grupo de los sujetos sin antecedentes familiares de DMAE que en de los sujetos con antecedentes familiares ( $p<0.01$ ), mientras que la concentración sérica de Z permanecía similar en ambos grupos no siendo estadísticamente significativo ( $p>0.05$ ). La relación entre la DOPM y la concentración sérica de L permanecieron positivas y significativas en ambos grupos ( $p<0.01$ ). Sin embargo, no encontraron esta relación significativa entre la DOPM y la concentración sérica de Z en el grupo de sujetos con antecedentes familiares de DMAE, aunque si se mantuvo una relación significativa en los sujetos sin antecedentes familiares de DMAE ( $p<0.01$ ). Ajustando ambos grupos a la concentración sérica tanto de L como de Z se observó que la DOPM fue significativamente mayor en el grupo de sujetos sin antecedentes familiares de DMAE que en el grupo de sujetos con antecedentes familiares de DMAE ( $p<0.01$ ). Los autores concluyen que los sujetos con antecedentes familiares de DMAE que poseen una DOPM disminuida tienen menos capacidad para acumular la Z sérica en la zona macular y por tanto tienen más riesgo de desarrollar DMAE.

Dos años después, Moeller et al. estudiaron la relación entre la ingesta diaria de frutas/vegetales y la DOPM en una muestra de 394 mujeres sanas, con edades comprendidas entre los 60 y 87 años. La muestra fue dividida en dos grupos, en el primero, se modificó la dieta de los sujetos para aumentar el consumo de frutas y vegetales (grupo 1, n=158), y en el segundo grupo no se realizó ningún cambio en su dieta (grupo 2, n=236). La DOPM fue medida mediante la técnica de FPH. La ingesta diaria de L y Z fue valorada por un CFCA previamente validado. La media de DOPM fue de  $0.36 \pm 0.02$  en el grupo 1 y de  $0.35 \pm 0.01$  en el grupo 2. La ingesta diaria media de L y Z fue de 2.5 mg en el grupo 1 y 2.0 mg en el grupo 2. La media de las piezas de frutas consumidas al día fue de 2.8 para el grupo 1 y 2.1 para el grupo 2, mientras que la media de las piezas de vegetales consumidos al día fue 3.1 para el grupo 1 y 2.4 para el grupo 2. El grupo 1 consumieron más fruta y verdura que el grupo 2,  $6.1 \pm 0.2$  y  $4.6 \pm 0.2$  piezas/día en total respectivamente ( $p < 0.01$ ). Además, los autores encontraron un leve incremento de la DOPM (11%), en el grupo de sujetos cuya ingesta diaria media de L y Z fue de 6.4 mg/d, respecto al grupo de sujetos cuya ingesta diaria media fue de L y Z de 1.1 mg/d ( $p = 0.11$ ). No obstante, dicho incremento de la DOPM no fue suficiente para atribuir la causa al aumento en el consumo de fruta y verdura de los participantes del estudio en una de las muestras analizadas.

En el año 2012, Raman et al. estudiaron la relación entre la DOPM y la ingesta diaria de L y Z. En el estudio, participaron un total de 62 sujetos (26 mujeres y 36 hombres) mayores de 50 años. Se dividió la muestra en dos grupos: un grupo de 33 sujetos diagnosticados de DMAE neovascular que conforman el grupo caso (10 mujeres y 23 hombres) y 29 sujetos sanos que conforman el grupo control (16 mujeres y 13 hombres). La DOPM fue medida mediante la técnica de FPH y la ingesta diaria de L y Z fue recolectada mediante un CFCA semicuantitativo no validado. Aunque no se aportaron datos concretos del valor medio de la DOPM, los autores encontraron en el grupo caso, una diferencia significativa entre la DOPM y el consumo diario medio de L y Z de 0.25 (0.13-0.36) mg/d respecto a los sujetos con un consumo medio diario de 0.14 (0.08-0.21) mg/d ( $p$ -valor = 0.012). Además, la DOPM a  $0.5^\circ$  fue un 44% mayor en los sujetos con mayor ingesta de L y Z que en los sujetos con menor ingesta en ese grupo. Por otra parte, la DOPM mostró una correlación significativa con la ingesta diaria de L y Z ( $r = 0.505$ ,  $p < 0.0001$ ). Los resultados obtenidos demostraron una relación inversa entre la DMAE y la DOPM, mientras que la relación entre la ingesta diaria de L y Z y la DOPM fue positiva y significativa en sujetos con DMAE húmeda.

En otro estudio realizado por Raman et al. en el año 2012, se estudió la relación entre la DOPM y la ingesta diaria de L/Z en una población de 62 sujetos mayores de 50 años. La muestra se dividió en un grupo de sujetos con DMAE húmeda (n=33) y un grupo control de sujetos sin DMAE (n=29). La medida de la DOPM fue realizada mediante la técnica FPH. La ingesta diaria de L y Z fue valorada mediante un CFCA

validado. La DOPM media en el grupo de sujetos con DMAE fue de 0.23 (0.18 - 0.29, IC 95%) y la media del grupo sin DMAE fue de 0.43 (0.37 - 0.49, IC 95%) siendo significativamente mayor en este último grupo ( $p < 0.0001$ ). Aunque no se aportaron datos exactos de la cantidad de L y Z ingerida diariamente; los sujetos con DMAE cuya ingesta diaria de L y Z fue mayor, obtuvieron un mayor nivel de DOPM en comparación con aquellos sujetos cuya ingesta diaria de L y Z fue menor, 0.33 (0.24 - 0.43, IC 95%) y 0.14 (0.08 - 0.21, IC 95%) respectivamente ( $p = 0.012$ ). Por otra parte, los autores confirmaron la existencia de una relación positiva y significativa entre la DOPM y la ingesta diaria de L y Z ( $r = 0.505$ ,  $p < 0.0001$ ). Los resultados obtenidos en este estudio, demostraron una relación inversa entre la DMAE húmeda y la DOPM, así como una relación significativa entre la ingesta diaria de L/Z y la DOPM.

## **6. DISCUSION**

La mayoría de los artículos analizados en esta revisión bibliográfica, son observacionales, salvo excepción, del autor Moeller et al. que realizó un estudio experimental que consistió en la modificación de la dieta incrementando la ingesta de L y Z.

En relación a los CFCA, únicamente 4 de los 11 estudios, realizaron el análisis de la ingesta diaria de L y Z mediante un cuestionario previamente validado en un estudio piloto (Moeller et al., 2009; J. M. Nolan et al., 2007; John M Nolan et al., 2007; R Raman et al., 2012). El motivo por cual no todos los cuestionarios fueron validados, radica principalmente por el tipo de preguntas y posibles respuestas incluidas en el mismo que imposibilita en algunos casos su posterior validación.

La técnica de medición de la DOPM predominante fue la FPH, únicamente Broekmans et al. utilizaron la técnica de la RF. Aquellos estudios que realizaron la medida de la DOPM mediante la técnica de FPH, han repetido las medidas entre 4 y 6 veces por ojo, salvo 2 estudios (R Raman et al., 2012; R. Raman et al., 2012) que no aportan datos al respecto. Sin embargo, existe variabilidad en los aparatos utilizados para la medición de la DOPM. El aparato más utilizado para la medición de la DOPM fue el densímetro macular mediante la técnica de FPH (Burke et al., 2005; R Raman et al., 2012; R. Raman et al., 2012), seguido del maculómetro mediante la misma técnica (J. M. Nolan et al., 2007; John M Nolan et al., 2007) y del densímetro retinal de Utrech mediante la técnica de RF y previamente validado para la medición de la DOPM (Broekman et al., 2002). Finalmente, Beatty et al. utilizaron un aparato adaptado por ellos y validado previamente empleando la técnica de la FPH y únicamente 4 de los estudios no mencionaron el tipo de aparato utilizado ni si fue adaptado por ellos (Bone et al., 1993; Curran-Celentano et al., 2001; Mares et al., 2006; Moeller et al., 2009) aunque fueron todos fueron validados salvo el empleado en el estudio de Curran-

Celentano et al. Respecto a las zonas de mediciones de la DOPM, éstas varían entre un 0.5-1° foveales y entre un 5.5-7° parafoveales. Únicamente Bone et al., realizaron las medidas fuera de este rango (1.5° foveal y 8° parafoveal). En cuanto a las longitudes de onda utilizadas para los estímulos éstas fueron 460-476nm para la mayor absorción del PM y 530-570nm para la menor absorción. Únicamente tres de los estudios no definen con exactitud la longitud de onda empleada, refiriéndose a ellas como luz azul o luz verde (Mares et al., 2006; Moeller et al., 2009) o directamente ni lo mencionan (Burke et al., 2005). En la mayoría de los estudios, los sujetos recibieron información y entrenamiento previo antes de realizar la medición de la DOPM, con el fin de familiarizar al paciente con el procedimiento y garantizar la fiabilidad de la medida, salvo 3 estudios que no aportaron dicha información (Broekmans et al., 2002; Burke et al., 2005; Moeller et al., 2009).

En cuanto a la muestra del estudio, 6 de los 11 estudios analizados incluyeron una muestra de sujetos con DMAE o con antecedentes familiares de DMAE (Beatty et al., 2001; Bone et al., 2000; J. M. Nolan et al., 2007; John M Nolan et al., 2007; R Raman et al., 2012; R. Raman et al., 2012). En los 5 restantes, la muestra fue compuesta por sujetos sanos sin DMAE (Broekmans et al., 2002; Burke et al., 2005; Curran-Celentano et al., 2001; Mares et al., 2006; Moeller et al., 2009).

Respecto a la DOPM media, ésta fue mayor en los sujetos sanos frente a los pacientes con DMAE o con antecedentes familiares de DMAE (Beatty et al., 2001; John M Nolan et al., 2007; R. Raman et al., 2012).

Finalmente, la relación entre la ingesta diaria de L/Z y la DOPM fue significativa en 8 de los 11 artículos (Bone et al., 2000; Burke et al., 2005; Curran-Celentano et al., 2001; Mares et al., 2006; J. M. Nolan et al., 2007; John M Nolan et al., 2007; R Raman et al., 2012; R. Raman et al., 2012), mientras que en 3 artículos dicha relación no fue significativa (Beatty et al., 2001; Broekmans et al., 2002; Moeller et al., 2009).

## **6.1. Limitación del estudio**

La principal limitación que tiene el presente trabajo es la escasez de estudios realizados que relacionen los hábitos dietéticos de los pacientes con DMAE y la DOPM. Al realizar una búsqueda exhaustiva sobre el tema se puede observar que el número de artículos es pequeño en relación con otras áreas, como por ejemplo el estudio de los suplementos nutricionales y la DOPM.

## **7. CONCLUSION**

Tras la revisión bibliográfica realizada, se puede concluir que:

- La técnica más empleada por los autores para obtener la DOPM es la FPH.
- La DOPM en pacientes con DMAE y con antecedentes familiares de DMAE es menor que en sujetos sanos y/o sin antecedentes familiares.
- Existe una correlación positiva y significativa entre la ingesta diaria de L/Z, la concentración sérica de L/Z y la DOPM en la mayoría de los estudios analizados.

Por tanto, se concluye que una dieta rica en L y Z ayudaría a incrementar los valores de la DOPM y contribuiría a disminuir el riesgo de desarrollar la DMAE. Sin embargo, debido a la escasa bibliografía encontrada sobre el tema, se sugiere la realización de futuros estudios para corroborar la relación existente entre la ingesta diaria de L/Z, la DOPM y el riesgo de desarrollar la DMAE.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- Ambati, J., Ambati, B.K., Yoo, S.H., Ianchulev, S., Adamis, A.P., 2003. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Surv. Ophthalmol.* 48, 257–293. doi:10.1016/S0039-6257(03)00030-4
- Ambati, J., Fowler, B.J., 2012. Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron* 75, 26–39. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.018
- Augood, C.A., Vingerling, J.R., de Jong, P.T., Chakravarthy, U., Seland, J., Soubrane, G., Tomazzoli, L., Topouzis, F., Bentham, G., Rahu, M., 2006. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch. Ophthalmol.* 124, 529.
- Barquet, L.A., 2003. Epidemiología, etiopatogenia y factores de riesgo de la DMAE. *Jano* 64, 30–34.
- Beatty, S., Murray, I.J., Henson, D.B., Carden, D., Koh, H.-H., Boulton, M.E., 2001. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 439–446.
- Bernstein, P.S., Yoshida, M.D., Katz, N.B., McClane, R.W., Gellermann, W., 1998. Raman detection of macular carotenoid pigments in intact human retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 2003–2011.
- Bernstein, P.S., Zhao, D.-Y., Sharifzadeh, M., Ermakov, I.V., Gellermann, W., 2004. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in the living human eye. *Arch. Biochem. Biophys.* 430, 163–169. doi:10.1016/j.abb.2004.07.004
- Bone, R.A., Landrum, J.T., Dixon, Z., Chen, Y., Llerena, C.M., 2000. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp. Eye Res.* 71, 239–245. doi:10.1006/exer.2000.0870
- Bone, R.A., Landrum, J.T., Fernandez, L., Tarsis, S.L., 1988. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 29, 843–849.
- Bone, R.A., Landrum, J.T., Hime, G.W., Cains, A., Zamor, J., 1993. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34, 2033–2040.

- Broekmans, W.M., Berendschot, T.T., Klöpping-Ketelaars, I.A., de Vries, A.J., Goldbohm, R.A., Tijburg, L.B., Kardinaal, A.F., van Poppel, G., 2002. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 595–603.
- Brown, M.M., Brown, G.C., Stein, J.D., Roth, Z., Campanella, J., Beauchamp, G.R., 2005. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophtalmol.* 40, 277–287.  
doi:10.1016/S0008-4182(05)80070-5
- Burke, J.D., Curran-Celentano, J., Wenzel, A.J., 2005. Diet and serum carotenoid concentrations affect macular pigment optical density in adults 45 years and older. *J. Nutr.* 135, 1208–1214.
- Cardinault, N., Gorrard, J.M., Tyssandier, V., Grolier, P., Rock, E., Borel, P., 2003. Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects. *Exp. Gerontol.* 38, 573–582.
- Chakravarthy, U., Wong, T., Fletcher, A., Piau, E., Evans, C., Zlateva, G., Buggage, R., Pleil, A., Mitchell, P., 2010. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 10, 31.
- Chen, Y., Bedell, M., Zhang, K., 2010. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol. Interv.* 10, 271.
- Coleman, H.R., Chan, C.-C., Ferris III, F.L., Chew, E.Y., 2008. Age-related macular degeneration. *The Lancet* 372, 1835–1845.
- Connor, K.M., SanGiovanni, J.P., Lofqvist, C., Aderman, C.M., Chen, J., Higuchi, A., Hong, S., Pravda, E.A., Majchrzak, S., Carper, D., Hellstrom, A., Kang, J.X., Chew, E.Y., Salem, N., Jr, Serhan, C.N., Smith, L.E.H., 2007. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.* 13, 868–873. doi:10.1038/nm1591
- Curran-Celentano, J., Hammond, B.R., Ciulla, T.A., Cooper, D.A., Pratt, L.M., Danis, R.B., 2001. Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 796–802.

- Delori, F.C., 2004. Autofluorescence method to measure macular pigment optical densities fluorometry and autofluorescence imaging. *Arch. Biochem. Biophys.* 430, 156–162. doi:10.1016/j.abb.2004.05.016
- Delori, F.C., Goger, D.G., Hammond, B.R., Snodderly, D.M., Burns, S.A., 2001. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 18, 1212–1230.
- Ehrlich, R., Harris, A., Kheradiya, N.S., Winston, D.M., Ciulla, T.A., Wirostko, B., 2008. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin. Interv. Aging* 3, 473.
- Elner, V.M., 2002. Retinal pigment epithelial acid lipase activity and lipoprotein receptors: effects of dietary omega-3 fatty acids. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 100, 301–338.
- Evans, J.R., 2001. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 20, 227–253.
- Group, A.-R.E.D.S.R., 2001. 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. *Arch. Ophthalmol.* 119, 1417.
- Ham, W.T., Ruffolo, J.J., Mueller, H.A., Clarke, A.M., Moon, M.E., 1978. Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short-wave-length light. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 17, 1029–1035.
- Ho, L., Boekhoorn, S.S., Liana, van Duijn, C.M., Uitterlinden, A.G., Hofman, A., de Jong, P.T.V.M., Stijnen, T., Vingerling, J.R., 2008. Cataract Surgery and the Risk of Aging Macula Disorder: The Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 4795–4800. doi:10.1167/iops.08-2066
- Howells, O., Eperjesi, F., Bartlett, H., 2011. Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.* 249, 315–347. doi:10.1007/s00417-010-1577-5
- Jager, R.D., Mieler, W.F., Miller, J.W., 2008. Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 358, 2606–2617.

- Kay, C.D., Gebauer, S.K., West, S.G., Kris-Etherton, P.M., 2010. Pistachios increase serum antioxidants and lower serum oxidized-LDL in hypercholesterolemic adults. *J. Nutr.* 140, 1093–1098. doi:10.3945/jn.109.117366
- Klein, R., Klein, B.E.K., Wong, T.Y., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., 2002. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch. Ophthalmol.* 120, 1551–1558.
- Klein, R., Peto, T., Bird, A., Vannewkirk, M.R., 2004. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 137, 486–495. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.069
- Leung, I.Y., Tso, M.O., Li, W.W., Lam, T.T., 2001. Absorption and tissue distribution of zeaxanthin and lutein in rhesus monkeys after taking Fructus lycii (Gou Qi Zi) extract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 466–471.
- Mainster, M.A., 2006. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *Br. J. Ophthalmol.* 90, 784–792. doi:10.1136/bjo.2005.086553
- Mares, J.A., 2011. Healthy Lifestyles Related to Subsequent Prevalence of Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 129, 470. doi:10.1001/archophthalmol.2010.314
- Mares, J.A., LaRowe, T.L., Snodderly, D.M., Moeller, S.M., Gruber, M.J., Klein, M.L., Wooten, B.R., Johnson, E.J., Chappell, R.J., 2006. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 1107–1122.
- Meyer, K.J., Davis, L.K., Schindler, E.I., Beck, J.S., Rudd, D.S., Grundstad, A.J., Scheetz, T.E., Braun, T.A., Fingert, J.H., Alward, W.L., Kwon, Y.H., Folk, J.C., Russell, S.R., Wassink, T.H., Stone, E.M., Sheffield, V.C., 2011. Genome-wide analysis of copy number variants in age-related macular degeneration. *Hum. Genet.* 129, 91–100. doi:10.1007/s00439-010-0904-6
- Moeller, S.M., Volland, R., Sarto, G.E., Gobel, V.L., Streicher, S.L., Mares, J.A., 2009. Women's Health Initiative Diet Intervention Did Not Increase Macular Pigment

- Optical Density in an Ancillary Study of a Subsample of the Women's Health Initiative. *J. Nutr.* 139, 1692–1699. doi:10.3945/jn.109.107748
- Moreland, J.D., Robson, A.G., Soto-Leon, N., Kulikowski, J.J., 1998. Macular pigment and the colour-specificity of visual evoked potentials. *Vision Res.* 38, 3241–3245.
- Neuringer, M., Sandstrom, M.M., Johnson, E.J., Snodderly, D.M., 2004. Nutritional manipulation of primate retinas, I: effects of lutein or zeaxanthin supplements on serum and macular pigment in xanthophyll-free rhesus monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 3234–3243. doi:10.1167/iovs.02-1243
- Nolan, John M, Stack, J., O' Donovan, O., Loane, E., Beatty, S., 2007. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp. Eye Res.* 84, 61–74. doi:10.1016/j.exer.2006.08.016
- Nolan, J. M., Stack, J., O'Connell, E., Beatty, S., 2007. The Relationships between Macular Pigment Optical Density and Its Constituent Carotenoids in Diet and Serum. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 571–582. doi:10.1167/iovs.06-0864
- Parmeggiani, F., Romano, M.R., Costagliola, C., Semeraro, F., Incorvaia, C., D'Angelo, S., Perri, P., De Palma, P., De Nadai, K., Sebastiani, A., 2012. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm.* 2012, 546786. doi:10.1155/2012/546786
- Querques, G., Forte, R., Souied, E.H., 2011. Retina and omega-3. *J. Nutr. Metab.* 2011.
- Raman, R., Biswas, S., Gupta, A., Kulothungan, V., Sharma, T., 2012. Association of macular pigment optical density with risk factors for wet age-related macular degeneration in the Indian population. *Eye* 26, 950–957.
- Raman, R, Biswas, S., Vaitheeswaran, K., Sharma, T., 2012. Macular pigment optical density in wet age-related macular degeneration among Indians. *Eye Lond. Engl.* 26, 1052–1057. doi:10.1038/eye.2012.86
- Robson, A.G., Holder, G.E., Moreland, J.D., Kulikowski, J.J., 2006. Chromatic VEP assessment of human macular pigment: comparison with minimum motion and minimum flicker profiles. *Vis. Neurosci.* 23, 275–283. doi:10.1017/S0952523806232115

- Robson, A.G., Parry, N.R.A., 2008. Measurement of macular pigment optical density and distribution using the steady-state visual evoked potential. *Vis. Neurosci.* 25, 575–583. doi:10.1017/S0952523808080681
- Rotstein, N.P., Politi, L.E., German, O.L., Girotti, R., 2003. Protective Effect of Docosahexaenoic Acid on Oxidative Stress-Induced Apoptosis of Retina Photoreceptors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2252–2259. doi:10.1167/iovs.02-0901
- Snodderly, D.M., 2004. Macular Pigment Measurement by Heterochromatic Flicker Photometry in Older Subjects: The Carotenoids and Age-Related Eye Disease Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 531–538. doi:10.1167/iovs.03-0762
- Snodderly, D.M., Auran, J.D., Delori, F.C., 1984. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 674–685.
- Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group, 2011. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br. J. Ophthalmol.* 95, 931–936. doi:10.1136/bjo.2010.187773
- Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., Klein, R., Klein, B.E.K., Knudtson, M.D., 2004. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 122, 750–757. doi:10.1001/archophth.122.5.750
- Trieschmann, M., van Kuijk, F.J.G.M., Alexander, R., Hermans, P., Luthert, P., Bird, A.C., Pauleikhoff, D., 2008. Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution. *Eye Lond. Engl.* 22, 132–137. doi:10.1038/sj.eye.6702780
- Van de Kraats, J., Berendschot, T.T.J.M., Valen, S., van Norren, D., 2006. Fast assessment of the central macular pigment density with natural pupil using the macular pigment reflectometer. *J. Biomed. Opt.* 11, 064031. doi:10.1117/1.2398925
- Wang, J.J., Klein, R., Smith, W., Klein, B.E.K., Tomany, S., Mitchell, P., 2003. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 110, 1960–1967.

- Wong, I.Y.H., Koo, S.C.Y., Chan, C.W.N., 2010. Prevention of age-related macular degeneration. *Int. Ophthalmol.* 31, 73–82. doi:10.1007/s10792-010-9397-5
- Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C.M.G., Klein, R., Cheng, C.-Y., Wong, T.Y., 2014. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.*
- Woo, J.H., Sanjay, S., Au Eong, K.-G., 2009. The epidemiology of age-related macular degeneration in the Indian subcontinent. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 87, 262–269. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01376.x
- Wüstemeyer, H., Jahn, C., Nestler, A., Barth, T., Wolf, S., 2002. A new instrument for the quantification of macular pigment density: first results in patients with AMD and healthy subjects. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.* 240, 666–671. doi:10.1007/s00417-002-0515-6
- Yuzawa, M., Fujita, Tanaka, E., Wang, 2013. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin. Ophthalmol.* 1325. doi:10.2147/OPHTH.S45248