



Revisión

Componentes nutricionales y degeneración macular relacionada con la edad

Iván Antonio García-Montalvo^{1,2,3} y Diana Matías-Pérez^{1,2,3}

¹Unidad de Bioquímica e Inmunología ITO-UNAM, Oaxaca. ²Centro de Investigación UNAM-UABJO, Oaxaca. ³Escuela de Nutrición, URSE, Oaxaca, México.

Resumen

Objetivo: componentes nutricionales como los antioxidantes pueden modificar el riesgo de padecer Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE). Este es un artículo de revisión sistemática de estudios publicados relacionados con la modificación del estilo de vida, la nutrición y la ingesta de vitaminas para prevenir o retrasar la aparición o progresión de la DMRE.

Resultados: el análisis de los resultados de investigación consultados pone de manifiesto que la DMRE es una de las causas de ceguera más frecuentes en sujetos mayores de 55 años. La DMRE se caracteriza por disminución de la visión, metamorfosis, macropsias, micropsias y escotoma central. Es una enfermedad que debe ser diagnosticada a tiempo, ya que puede conducir a la ceguera irreversible. Entre los componentes de la dieta que en numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa con la DMRE y que se revisan en este trabajo se encuentran: vitaminas (E y C), minerales (ej. zinc, selenio, manganeso y cobre) y carotenoides.

Conclusiones: existe una evidencia importante de que puede aplicarse un soporte nutricional a pacientes con DMRE. Esto requiere de la determinación de los beneficios nutricionales de estos nutrientes (vitaminas, minerales y carotenoides), o bien de alimentos nutracéuticos en pro de la salud de este grupo de enfermos.

(Nutr Hosp. 2015;32:50-54)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.9099

Palabras clave: DMRE. Nutrición. Componentes nutricionales.

NUTRITIONAL COMPONENTS AND MACULAR DEGENERATION AGE-RELATED

Abstract

Objective: nutritional components such as antioxidants may modify the risk of Macular Degeneration Age-related (AMD). This article is a systematic review of published studies relating to the modification of lifestyle, nutrition and vitamin intake to prevent or delay the onset or progression of Macular Degeneration Age-related (AMD).

Results: the analysis of the results of research consulted shows that AMD is one of the most common causes of blindness in individuals over 55 years. AMD is characterized by decreased vision, metamorphosis, macropsias, micropsias and central scotoma. Disease that must be diagnosed early because it can lead to irreversible blindness. Between components of the diet in many epidemiological studies have shown an inverse association with AMD and are reviewed in this paper are: vitamins (vitamin E and C), minerals (eg. zinc, selenium, manganese and copper) and carotenoids.

Conclusions: there is substantial evidence that can be applied nutritional support for patients with AMD. This requires determining the nutritional benefits of these nutrients (vitamins, minerals and carotenoids) or nutraceutical foods for health in this group of patients.

(Nutr Hosp. 2015;32:50-54)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.9099

Key words: AMD. Nutrition. Nutritional components.

Introducción

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es la primera causa de ceguera irreversible en los países industrializados. Sus síntomas clínicos incluyen una pérdida gradual de la visión central, la distorsión de las imágenes y líneas rectas, la presencia de zonas borrosas y oscuras de la visión central, entre otros. Estas alteraciones visuales impactan enormemente en el estilo de vida de los pacientes, lo que compromete sus actividades diarias, tales como la lectura y el manejo de vehículos¹⁻³. La DMRE afecta aproximadamente al 8,7% de la población de edad avanzada en

Correspondencia: Dr. Iván Antonio García Montalvo.
Unidad de Bioquímica ITO-UNAM.
Instituto Tecnológico de Oaxaca (ITO).
Avenida Ing. Víctor Bravo Ahuja n.º 125
Esquina Calzada Tecnológico, C.P. 68030.
E-mail: snipermontalvo@gmail.com

Recibido: 11-IV-2015.
Aceptado: 27-IV-2015.

todo el mundo (> 55 años), especialmente en los países desarrollados¹. Se espera que el número de casos de DMRE aumente a 196 millones en 2020 y a 288 millones para el año 2040⁴.

Degeneración macular relacionada con la edad

La enfermedad afecta a la parte central pequeña de la retina, conocida como la mácula lútea, que es esencial para la visualización de detalles finos y de la resolución de imagen. En la mácula lútea, las características más comunes de esta enfermedad pueden ser reconocidos en forma de drusas (agregados de material extracelular) y el crecimiento de los vasos de la coroides (neovascularización coroidea)^{5,6}. La aparición de drusas y de neovascularización es resultado de cambios crónicos de la mácula y en particular del epitelio pigmentario de la retina (EPR), de la coriocapilar (CC), de los fotoreceptores (conos y bastones), y de la membrana de Bruch (BRM)⁷⁻¹⁰.

Se conocen dos tipos de drusas, las drusas duras y las blandas. Las drusas duras suelen ser menores de 63 μm y tienen una forma aplanada en las fotografías estereoscópicas, mientras que las mayores de 125 μm se suelen clasificar como drusas blandas (125 μm es el diámetro aproximado de las venas retinales en el borde del disco óptico)⁷. Histológicamente, las drusas duras son acumulaciones nodulares de material hialino en la parte externa de la membrana basal del epitelio pigmentado de la retina. Por su parte, las drusas blandas se consideran agrupaciones de drusas duras. Además, existen las drusas blandas indistintas que son desprendimientos localizados del epitelio retiniano y que pueden agruparse para formar un desprendimiento drusenoides retinal¹¹.

Pueden distinguirse dos formas de DMRE de acuerdo a las anomalías fundoscópicas observadas: la forma seca o no exudativa atrofica y la neovascular o exudativa llamada también forma húmeda¹². La primera, que se conoce como atrofia geográfica, se caracteriza

por la acumulación progresiva de drusas entre el EPR y la CC. Las drusas excesivas entre el EPR y la CC dificultan el transporte de oxígeno y de nutrientes, que degenera el sistema de EPR y de los fotoreceptores. La forma seca también puede progresar a la forma húmeda, que es la forma de DMRE más agresiva y que se caracteriza por neovascularización coroidea. El proceso de angiogénesis conduce a la formación de vasos sanguíneos muy frágiles, que son responsables del sangrado y de la destrucción de las células del EPR^{13,14}.

La DMRE es una enfermedad multifactorial que involucra una interacción entre factores genéticos y ambientales¹⁵. Entre los factores ambientales, el envejecimiento y el tabaquismo contribuyen significativamente al aumento de riesgo de padecer DMRE^{16,17}. En particular, la enfermedad aumenta con la edad y con ello la pérdida de fotoreceptores, principalmente los bastones (aproximadamente 30%), actuando como una causa común del desarrollo de DMRE¹⁸. El humo del cigarrillo contiene una alta cantidad de sustancias tóxicas, que contribuyen a la aterosclerosis, la desregulación endotelial y la angiogénesis. La presencia de compuestos oxidativos en el tabaco se asocia con un aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y por lo tanto con el daño oxidativo a nivel celular del EPR¹⁹⁻²³. Los hábitos de alimentación pueden contribuir de manera significativa al desarrollo progresivo de la enfermedad²⁴.

Participación de los factores nutricionales en la degeneración macular relacionada con la edad

Los suplementos dietéticos no están destinados a actuar como sustitutos de alimentos ya que no pueden replicar el espectro completo de nutrientes que existen en los alimentos considerados enteros. En relación con diversas enfermedades, la dieta ha sido identificada como uno de los factores de riesgo implicados en su origen o desarrollo, y que son susceptibles de modificación. Hay numerosos estudios que relacionan

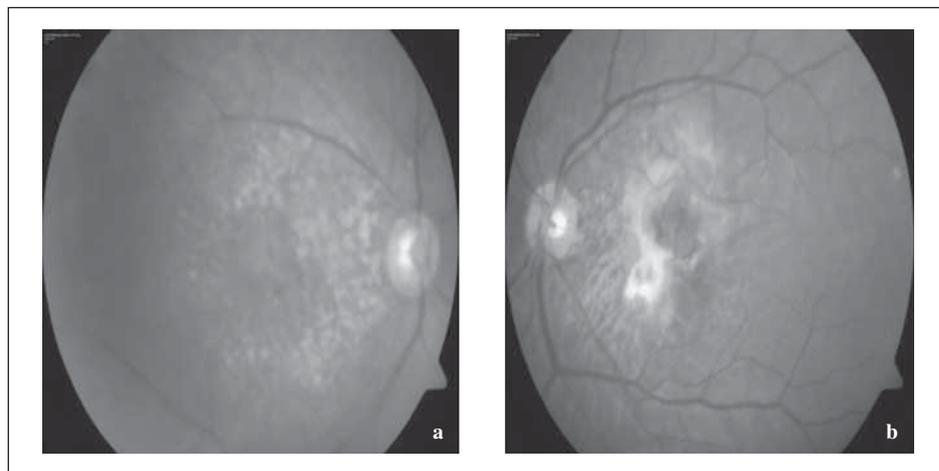


Fig. 1.—Degeneración Macular Relacionada con la Edad. a) Forma seca; b) Forma húmeda (Cortesía del Dr. Mario Gutierrez).

la dieta con las cataratas, la DMRE y la retinopatía diabética, en los últimos años se han potenciado los estudios con diversos componentes de la dieta en la DMRE, abriéndose interesantes expectativas para mejorar la calidad de vida de las personas que tienen esta enfermedad.

La degeneración macular relacionada con la edad y las maculopatías son en parte el resultado de un ataque foto-oxidativo, por lo que los nutrientes con propiedades antioxidantes han sido muy estudiados. De hecho, la suplementación de la dieta con las vitaminas C, E, B6 y B12, luteína, zeaxantina, y el zinc ha demostrado que retrasan la progresión de la degeneración macular atrófica, es decir, evita el avance hacia su forma más grave y/o formas neovasculares²⁵⁻³¹.

Se han propuesto antioxidantes para limitar los daños a los fotorreceptores a nivel macular, mediante la protección contra los efectos acumulativos del estrés oxidativo, el cual sería un mecanismo de lesión celular que es causada por intermediarios propios del oxígeno reactivo²⁵. La retina es considerada como susceptible al estrés oxidativo debido a su alto consumo de oxígeno, a su proporción significativa de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (AGPE), y a la exposición natural elevada de irradiación que acumula^{32,33}, para mejorar la capacidad antioxidante de la retina se han propuesto a los antioxidantes como una vía potencial para prevenir y/o retrasar la progresión de la DMRE^{34,35}. Durante los últimos 12 años, el Instituto Nacional del Ojo (EUA) ha realizado dos grandes estudios multicéntricos, para evaluar la seguridad y eficacia de las vitaminas antioxidantes en altas dosis, además de otros nutrientes en el tratamiento de DMRE. Estos estudios han recibido el nombre de Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (AREDS, por sus siglas en inglés)³⁶ y Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad 2 (AREDS2)³⁷, y han mejorado la comprensión científica del efecto que tiene la suplementación nutricional principalmente a base de antioxidantes en la reducción del desarrollo de la DMRE presentando valores de proporciones cercanas a 0.7. En el estudio AREDS2 se emplearon suplementaciones con luteína, minerales, con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y derivados de ácidos grasos presentando valores de proporciones cercanas a 0.8, sin embargo, todavía no está claro cuál es la dosis mínima efectiva que se requiere de un antioxidante para impartir un efecto protector. Tampoco está claro si solo basta con un solo componente, o una combinación de componentes para llegar a la formulación óptima, aunque ellos recomiendan emplear suplementos ricos en zinc³⁷.

En el caso de los ácidos grasos de tipo omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido araquidónico (AA) fueron empleados por sus efectos ante el estrés oxidativo y procesos inflamatorios, el AA, actúa como un precursor para los procesos pro-inflamatorios conocido como la serie 2 prostanoídes, mientras que el EPA proporciona precursores para la producción de

mediadores antiinflamatorios de la serie 3 prostanoídes. Aunque la inflamación es un proceso fundamental en el sistema inmune innato, la producción excesiva de productos pro-inflamatorios durante la inflamación crónica puede tener efectos perjudiciales aumentando la susceptibilidad a la enfermedad. Esto ocurre a través de un aumento de las especies reactivas del oxígeno, la inducción de un estado de estrés celular, la alteración en moléculas inactivas importantes (factores de crecimiento, remodelación de proteínas de la matriz y la estructura de tejido)³⁸.

Los antioxidantes, como vitamina E, C o zinc, luteína y la zeaxantina también han estado bajo centro de atención constante, ya que el área central de la mácula se enriquece con el pigmento macular, que contiene los carotenoides luteína y zeaxantina. El pigmento macular puede proteger la capa de células fotorreceptoras subyacentes al daño de la luz por la filtración de la luz azul³⁹, como menciona Moeller en 2006, en su estudio realizado en donde se implementaron dietas ricas en luteína y zeaxantina destaca la funcionalidad que tienen estos carotenos en pacientes femeninos menores de 70 años con DMRE y en donde se observó un efecto protector contra esta patología. Más recientemente, el estudio del Blue Mountain Eye (Australia) informó que el aumento de la luteína y de zeaxantina en la dieta, mostraban una reducción el riesgo de incidencia temprana y neovascularización de DMRE (radio de riesgo presentado de 0.35) con un periodo de entre 5 y 10 años⁴⁰.

Las vitaminas hidrosolubles participan también como protectores contra la DMRE. La homocisteína es un aminoácido intermediario que se forma durante el metabolismo de síntesis de la metionina. La hiperhomocitemia induce disfunción endotelial vascular, la cual se encuentra implicada en la neovascularización observada en DMRE⁴¹. Los estudios realizados en los últimos años sugieren que existe una asociación positiva entre los niveles elevados de homocisteína sérica y el riesgo de padecer DMRE⁴²⁻⁴⁵, la vitamina B12 y el folato actúan como coenzimas esenciales durante el metabolismo de la homocisteína, ante ello el tratamiento con ácido fólico, vitamina B6 y vitamina 12 ha demostrado reducir los niveles de homocisteína⁴⁶ y por ende su consumo puede disminuir el riesgo de padecer DMRE²⁴⁻³³ (ver tabla I).

Consideraciones finales

La adopción de estilos de vida caracterizados por consumo elevado de ácidos grasos saturados, tabaco, alcohol, sedentarismo, entre otros, ha ocasionado un aumento en las enfermedades que hoy consideramos problemas de salud pública, si bien es cierto el origen y desarrollo de la DMRE es multifactorial (genética y ambiental) no debemos de dejar de lado la parte que es importante, la cual radica en comprender las limitaciones de las investigaciones con respecto a la relación que existe entre la nutrición y la DMRE. La interven-

Tabla I
Participación de algunos nutrientes en la Degeneración Macular Relacionada con la Edad

Nutriente	Participación en la DMRE
Luteína y Zeaxantina	Pigmentos naturales de tonalidad amarilla, sirven como antioxidantes, en la DMRE actúa como filtros a la luz azul, además reducen el efecto oxidativo, esto debido a que en la mácula es, susceptible al daño oxidativo, que provocaría un deterioro progresivo del epitelio pigmentario, que puede ser contrarrestado por los diversos mecanismos de defensa existentes, siendo ejemplo de ello las enzimas con actividad antioxidante. En el caso específico de la zeaxantina participa en la inhibición de la transformación neoplásica celular.
Vitamina E	El mecanismo concreto de su acción antioxidante no está del todo dilucidado. La hipótesis más probable se basa en que el tocoferol reacciona con los radicales peroxilo (ROO-) interrumpiendo la reacción en cadena de oxidación, muy probablemente de esa forma actúa protegiendo a la mácula del estrés oxidativo.
Vitaminas B6, B12 y Ácido fólico	Existe una asociación entre la DMRE y los niveles producidos del aminoácido homocisteína en la sangre, están relacionados con un mal funcionamiento de las paredes de los vasos sanguíneos oculares. Ante esto, una mezcla de vitaminas B6, B12 y ácido fólico favorecería a la promoción de dichos vasos sanguíneos lo que llevaría a una disminución de presión acumulada, además de que dichas vitaminas actúan también como antioxidante.
Zinc	El zinc participa en la respiración celular, emplea el oxígeno presente a nivel celular, en la reproducción tanto de DNA como de RNA, el mantenimiento de la integridad de la membrana celular y la eliminación de radicales libres, proceso que se hace a través de una cascada de sistemas enzimáticos, presenta propiedades antiinflamatorias, mejora la visión nocturna además del mantenimiento ocular normal y regulación de presión sanguínea.
Omega-3	Los ácidos grasos omega-3 participan en la formación de los ácidos EPA y DHA, los cuales a su vez participan en el desarrollo cerebral y de la retina, los omega-3 están relacionados con la prevención de enfermedades cardiovasculares, en procesos dérmicos y en procesos inflamatorios, que es una parte importante en la DMRE.

ción nutricional es un reto, en parte debido al ambiente regulatorio, pero también debido a las dificultades en el diseño de los ensayos clínicos para responder este tipo de preguntas. Hay factores ambientales que deben de ser modificados, tales como lo es el dejar de fumar y llevar una dieta saludable que son importantes para prevenir o disminuir el progreso de la DMRE. Desafortunadamente, hasta el momento, no existe una recomendación para llevar una suplementación nutricional diaria que pueda ser empleada como método de prevención de la DMRE en individuos sanos, sin embargo, para pacientes que ya presentan algún grado de la patología se les recomienda tomar suplementos de tipo AREDS, ello basado en la evidencia científica disponible. Muchos estudios observacionales han sugerido beneficio de una mayor ingesta diaria de nutrientes adicionales, tales como los carotenoides, ácidos grasos omega-3 y vitaminas del complejo B, ante ello, se requieren un número mayor de investigaciones que determinen significativamente los beneficios nutricionales de estos nutrientes o bien de alimentos nutraceuticos en pro de la salud de la población.

Agradecimientos

Los autores agradecen la revisión técnica del Dr. Juan Carlos Zenteno, del Departamento de Genética

del Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", en la Ciudad de México.

Referencias

- Ke KM. "The direct, indirect and intangible costs of visual impairment caused by neovascular age-related macular degeneration," *Eur J Health Econ* 2010; 11: 525-31.
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, and Wong TY. "Age-related macular degeneration," *The Lancet* 2012; 379: 1728-38.
- Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, and Mitchell P. "Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living," *Maturitas* 2014; 77: 263-6.
- Wong WL, Su X, Lietai X. "Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis," *The Lancet Global Health* 2014; 2: e106-16.
- Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, and Hageman GS. "Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease," *The FASEB Journal* 2000; 14: 835-46.
- Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, and De Jong PTVM. "Epidemiology of age-related maculopathy: a review," *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 845-54.
- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, and Mullins RF. "An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration," *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 705-32.

8. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, and Johnson LV. "A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye." *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 411-31.
9. Bok D. "Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102: 7053-54.
10. Spraul CW, Lang GE, and Grossniklaus HE. "Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration," *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2724-35.
11. Raffai RL, Dong LM, Farese RV Jr, Weisgraber KH. Introduction of human apolipoprotein E4 «domain interaction» into mouse apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 11587-91.
12. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 27.
13. Alverve PV and Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss?. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 427-9.
14. Friberg TR, Bilonick RA, and Brennen PM. Risk factors for conversion to neovascular age-related macular degeneration based on longitudinal morphologic and visual acuity data. *Ophthalmology* 2012; 119: 1432-37.
15. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
16. National Eye Institute, *Age-Related Macular Degeneration (AMD)*, National Eye Institute, 2014.
17. Velilla S, García-Medina JR, García-Layana A et al. Smoking and age related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 1-11.
18. Curcio CA, Owsley C, and Jackson GR. Sparetherods, save the cones in aging and age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2015-8.
19. Fowles J and Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control* 2003; 12: 424-30.
20. Roth F, Bindewald A, and Holz FG. Key pathophysiologic pathways in age-related macular disease. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004; 242: 710-16.
21. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 91-111.
22. Deisinger PJ, Hill TS, and English JC. Human exposure to naturally occurring hydroquinone. *J Toxicol Environ Health Sci Part A* 1996; 47: 31-46.
23. DeCaprio AP. The toxicology of hydroquinone—relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 283-330.
24. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, and Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nut Res* 2014; 34: 95-105.
25. Klein BEK, Knudtson MD, Lee KE et al. Supplements and age-related eye conditions the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1203-08.
26. San Giovanni JP, Chew EY, Clemons TE et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1225-32.
27. Evans JR and Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD000253.
28. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, and Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2007; 335: 755-9.
29. Millen AE, Voland R, Sondel SA et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Archives of Ophthalmology* 2011; 129: 481-9.
30. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, and Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 335-41.
31. Kuzniarz M, Mitchell P, Flood VM, and Wang JJ. Use of vitamin and zinc supplements and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 283-95.
32. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115-34.
33. Downie L, Keller P. R. Nutrition and Age-Related Macular Degeneration: Research Evidence in Practice. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 821-31.
34. Buring JF, Hennekens CH. Antioxidant vitamins in cancer: the Physicians' Health Study and Women's Health Study. In: Prasad KN, Santamaria L, Williams RM, eds. *Nutrients in Cancer Prevention and Treatment (Experimental Biology and Medicine: Book 27)*. Totowa, NJ: *Humana*; 1995: 223-34.
35. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
36. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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* 2001; 119: 1417-36.
37. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2005-15.
38. Bazán-Salinas IL, Matías-Pérez D, De Gyves-Escobar E, Rivera-Santiago J, Pérez-Campos E, García-Montalvo IA. El consumo de aceites vegetales y la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Avan C Salud Med* 2014; 2: 22-30.
39. Sin H, Liu TL, Lam DSC. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 6-11.
40. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E and Smith W & Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 334-41.
41. Ashfield-Watt PA, Moat SJ, Doshi SN & McDowell IF. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. What is the link? *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 425-33.
42. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 84-9.
43. Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S & Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 565-9.
44. Seddon JM, Gensler G, Klein ML & Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 201-3.
45. Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM & Mitchell P. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 344-6.
46. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM & Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 335-41.