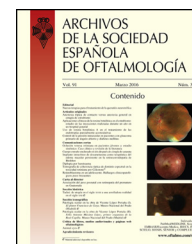




ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Efecto de la suplementación oral con una fórmula que contiene ácido R-lipoico en pacientes con glaucoma



S.M. Sanz-González^{a,b}, J. Raga-Cervera^{a,c}, M. Aguirre Lipperheide^d,
V. Zanón-Moreno^{a,b,e,i}, V. Chiner^f, A.I. Ramírez^{b,g,*} y M.D. Pinazo-Durán^{a,b,h,*}

^a Unidad de Investigación Oftalmológica Santiago Grisolia/FISABIO y Grupo de Investigación de la Universidad de Valencia en Oftalmología Celular y Molecular, Valencia, España

^b Red de Oftalmología de la RETICS: RD16-0008: «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares», Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Departamento de Oftalmología, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

^d Nua Biological Innovations S.L., Erandio, Vizcaya, España

^e Universidad Internacional de Valencia, Área de Salud, Valencia, España

^f Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^g Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^h Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España

ⁱ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2019

Aceptado el 19 de noviembre de 2019

On-line el 21 de enero de 2020

Palabras clave:

Glaucoma

Ojo seco

Estrés oxidativo

Suplementos nutricionales

Ácidos grasos poliinsaturados

Ácido R-lipoico

RESUMEN

Objetivo: Analizar la seguridad y efectividad de la administración oral de un suplemento comercializado que contiene ácido alfa-R-lipoico, taurina, vitaminas C y E, luteína, zeaxantina, zinc, cobre y ácido docosahexaenoico en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y sujetos control.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó 30 participantes de ambos sexos, divididos en: pacientes con GPAA (n=15) y sujetos sanos (GC; n=15) asignados a tomar durante 6 meses los preparados NuaDHA Visión® (1 comp/día) + NuaDHA 1000 (2 comps/día). Los participantes fueron entrevistados, examinados oftalmológicamente, extrayendo sangre periférica que fue procesada para analítica convencional y determinación de actividades prooxidante (malonildialdehído) y estado antioxidante total. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 22.0.

Resultados: Tras 6 meses de suplementación, los niveles plasmáticos de estado antioxidante total aumentaron significativamente ($1,073 \pm 0,090$ mM vs. $1,276 \pm 0,107$ mM; $p = 0,028$), disminuyendo en paralelo los de malonildialdehído ($7,066 \pm 1,070$ μ M vs. $2,761 \pm 0,462$ μ M; $p = 0,005$) en el GGPAA. El malonildialdehído también descendió significativamente en el GC

* Autora para correspondencia.

Correos electrónicos: airamirez@med.ucm.es (A.I. Ramírez), dolores.pinazo@uv.es (M.D. Pinazo-Durán).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.11.009>

0365-6691/© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(6,17 ± 1,336 vs. 2,51 ± 0,391; p = 0,028). Los pacientes con GPAA mostraron valores del test de Schirmer notablemente mayores (20-30%) y mejoraron subjetivamente los signos/síntomas de ojo seco, frente a los resultados del GC.

Conclusiones: Las formulaciones que contienen vitaminas antioxidantes, ácido alfa-R-lipoico y ácido docosahexaenoico administradas durante 6 meses consecutivos contrarrestaron el estrés oxidativo, y estabilizaron los parámetros morfológicos/funcionales de la superficie ocular y del glaucoma, sin presentar efectos adversos o intolerancias.

© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effect of an oral supplementation with a formula containing R-lipoic acid in glaucoma patients

A B S T R A C T

Keywords:

Glaucoma. Dry eye
Oxidative stress
Nutritional supplements
Polyunsaturated fatty acids
R-lipoic acid

Objective: To analyse the safety and effectiveness of the oral administration of a commercialised supplement containing R-alpha lipoic acid, taurine, vitamins C and E, lutein, zeaxanthin, zinc, copper and docosahexaenoic acid, in patients with primary open angle glaucoma (POAG), and in control subjects.

Material and methods: A prospective study of cases and controls was carried out, including 30 participants of both genders that were divided into: POAG Group (n = 15) and a control group (CG; n = 15), assigned to the oral intake of NuaDHA preparations Vision® (1 pill/day) + NuaDHA 1000 (2 pills/day) for 6 months. Participants were interviewed, ophthalmologically examined, and peripheral blood was taken for routine analysis and the determination of the pro-oxidant (malondialdehyde) and total antioxidant status. Statistical analysis was performed using the SPSS 22.0 program.

Results: After 6 months of supplementation, there was a significant increase in the plasma total antioxidant status (1.073 ± 0.090 mM vs 1.276 ± 0.107 mM, P = .028), along with a parallel decrease in malondialdehyde (7.066 ± 1.070 μM vs 2.771 ± 0.462 μM, P = .005) in the POAG group. The malondialdehyde also decreased in the control group (6.17 ± 1.336 vs. 2.51 ± 0.391, P = .028). The Schirmer test improved (20-30%) and the subjective dry eye signs/symptoms noticeably decreased in the POAG group versus the CG.

Conclusions: Formulations containing antioxidant vitamins, R-alpha lipoic acid and docosahexaenoic acid, administered for 6 consecutive months, counteracted the oxidative stress by further stabilising the morphological/functional parameters of both the ocular surface and the glaucoma, without presenting with adverse effects or intolerances.

© 2019 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El glaucoma es una enfermedad de herencia poligénica cuyo principal factor de riesgo es la hipertensión ocular, que en su curso conduce a la muerte por apoptosis de las células ganglionares retinianas (CGR) y fibras del nervio óptico, instaurándose la neuropatía óptica degenerativa e irreversible que provoca la pérdida visual¹. Tal y como indica el Consejo Internacional de Oftalmología (ICO), «en los países del mundo occidental, la pérdida de visión de glaucoma de ángulo abierto es más común, en contraste con Asia Oriental, donde la pérdida de visión por glaucoma de ángulo cerrado es la más frecuente»², estimándose que un 50% de los sujetos con glaucoma permanecen sin diagnosticar. El principal factor de riesgo es la presión intraocular (PIO), aunque entre otros hay que considerar los antecedentes familiares de glaucoma, envejecimiento,

diabetes mellitus, padecer miopía o ciertas uveítis o cataratas. La única actuación terapéutica disponible actualmente es el tratamiento hipotensor, que consigue reducir la PIO en la mayoría de los casos, pero que no detiene la neurodegeneración glaucomatosa^{3,4}.

Entre los mecanismos patogénicos del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y teniendo en cuenta la importancia de los determinantes genéticos⁵, hay que destacar el estrés oxidativo/nitrosativo con formación de especies reactivas y daño a macromoléculas^{6,7}, alteración del flujo axoplásmico retrógrado y privación de factores tróficos esenciales, así como reducción de la perfusión del nervio óptico, creando un compromiso vascular y procesos de isquemia⁸.

Los primeros estudios sobre la dieta y las enfermedades oftalmológicas datan del s. XIX, continuando en el s. XX con el descubrimiento de la vitamina A y alteraciones relacionadas

con la hipovitaminosis o su carencia. No obstante, a pesar de los grandes estudios poblacionales y de múltiples estudios experimentales, ha sido controvertido establecer la relación causa-efecto en el desarrollo o progresión de enfermedades oculares, principalmente por la diversidad de factores implicados en ellas, sus características diferenciales y los distintos diseños de dichos estudios. Casi todos han incidido en los efectos de los suplementos con antioxidantes y ácidos grasos omega-3 (ω -3; ácido docosahexaenoico: DHA) sobre las cataratas, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y el glaucoma⁹, este último en menor medida.

Según Granada et al.¹⁰, no existen recomendaciones de las dosis específicas para multitud de componentes de la dieta (p.ej. carotenoides, flavonoides) que probablemente, pero no de forma definitiva, son responsables de acciones beneficiosas para el organismo. Hay evidencias para recomendar un aumento del consumo de frutas y hortalizas¹¹ en la población, sobre todo la de mayor riesgo para el desarrollo de estas patologías.

El DHA es un ácido graso esencial ω -3 que ejerce acciones citoprotectoras y citoterapéuticas modulando numerosos procesos metabólicos. A nivel visual, el DHA se relaciona con la integridad de la superficie ocular y de la retina. Diversos autores han coincidido en que los niveles plasmáticos/tisulares de ácidos grasos ω -3 disminuyen en pacientes con glaucoma¹². Pacientes con glaucoma suplementados con DHA y vitaminas E y B presentaron diferencias significativas en los campos visuales respecto a los no suplementados¹³. Sin embargo, a pesar de haber descrito el aumento del estrés oxidativo en el curso del glaucoma⁶, otros estudios de nuestro grupo de investigación utilizando suplementación con antioxidantes y ácidos grasos ω -3 no hallaron diferencias en los hallazgos estructurales y funcionales de los pacientes sometidos a la suplementación respecto a los no suplementados¹⁴.

El ácido R-lipoico (ALA) es un nutriente relativamente novedoso que adquiere relevancia en relación con el glaucoma¹⁵. Es un ácido graso de cadena corta con fuerte acción antioxidante y propiedades antiinflamatorias y de antiagregación plaquetaria, protegiendo frente a los fenómenos de hipoxia/reperfusión probablemente ejerciendo sus funciones mediante la supresión de la apoptosis y la autofagia¹⁶. Se ha descrito un efecto positivo de la administración oral de ALA sobre diversas patologías, entre ellas enfermedades cardiovasculares, diabetes e isquemia retiniana¹⁷⁻²⁰.

Pese a las evidencias científicas de la implicación del estrés oxidativo en la patogénesis del GPAA, los estudios intervencionistas con nutracéuticos han creado una atmósfera de polémica científica que se mantiene en la actualidad. Por ello, hemos diseñado un estudio abierto de casos y controles suplementados durante 6 meses con 2 complejos del nutricional con antioxidantes: NuaDHA Visión[®] (Laboratorios Nua Biological Innovations, Erandio, Bizkaia, España) + suplementación con DHA: NuaDHA[®]1000, en pacientes con GPAA leve-moderado mediante valoración clínica y bioquímica.

Material y métodos

Estudio prospectivo, intervencionista, abierto, de casos y controles para evaluar los efectos de una suplementación oral

Tabla 1 – Formulación y dosis diarias de nutrientes aportados en la ingesta de NuaDHA Visión[®] reforzado con NuaDHA[®]1000

Ingredientes	Dosis diaria aportada (mg)
Vitamina C	180
Vitamina E	27,9
Luteína	10
Zeaxantina	2
Zinc	15
Cobre	1
Ácido α -R-Lipoico	100
Taurina	150
Ácidos grasos ω -3	2.240
Entre ellos, DHA	2.000

DHA: ácido docosahexaenoico; mg: miligramos; ω -3: omega-3.

con NuaDHA Visión[®] + NuaDHA[®]1000 durante 6 meses. En la [tabla 1](#) se aprecian los detalles de la formulación.

Todas las pruebas y los procedimientos del estudio se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la experimentación humana y se ajustaron a la normativa vigente de la Comunidad Europea (Espacio Europeo de Investigación). Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación en Medicamentos del Hospital Universitario Dr. Peset (Generalitat Valenciana). Los participantes fueron previamente informados sobre las particularidades y pormenores del estudio, recibiendo los detalles en un documento escrito y firmando con posterioridad el correspondiente consentimiento informado.

Pacientes

De acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión se seleccionaron 30 participantes (de ambos géneros y edades comprendidas entre 40-75 años), en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Dr. Peset y consultas del Centro de Especialidades Monteolivete, en Valencia, distribuidos en 2 grupos: grupo control (GC; n=15) y grupo con GPAA (n=15) en estadio inicial o leve-moderado. El diagnóstico de GPAA se realizó en base a la PIO (aplanación Goldmann > 21 mmHg, espesor corneal central (> 500 micras), y pruebas morfológicas/funcionales (campo visual patológico [$<$ -6 dB] y examen de fondo de ojo [excavación papilar superior a 4/10]). Criterios de inclusión para el grupo de pacientes con GPAA fueron: padecer GPAA en estadio inicial o leve-moderado y acceder a participar en el estudio voluntariamente. El GC estaba formado por participantes sanos, que no padeciesen glaucoma de cualquier tipo. Los criterios de exclusión para cualquiera de los participantes fueron: no padecer enfermedad ocular crónica, ni haber sufrido cirugía o láser en los últimos 6 meses antes de comenzar el estudio, ni tener enfermedad sistémica neurodegenerativa, crónica o caquetizante, y no tomar suplementos vitamínicos orales o tópicos (excepto el administrado durante el estudio). Se realizó una entrevista y examen inicial antes de comenzar la suplementación oral así como a los 6 meses de seguimiento (visitas inicial y final). Ambos grupos tomaron la suplementación descrita y según las instrucciones durante dicho periodo.

Definición operativa

1. *Entrevista personal.*- Registro de datos personales/familiares, antropométricos, características y estilo de vida (trabajo, ocio, ejercicio físico), hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), enfermedad ocular (inicio, tratamiento), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular), antecedentes familiares, y otros comentarios de interés.
2. *Exploración oftalmológica sistematizada.*- Se determinó la agudeza visual LogMar con mejor corrección; biomicroscopia del segmento anterior y medio; PIO; estudio papilar en el examen de fondo de ojo. Gonioscopia. Examen del campo visual. Examen de papila óptica mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Además, para el análisis específico de densidad de células ganglionares (μm) en el GPAA se utilizó el módulo *Ganglion cell analysis*, incluido en la tomografía de coherencia óptica *cirrus-II* de Carl Zeiss Meditec (Madrid, España). Para la evaluación específica de la superficie ocular se realizó el cuestionario Índice de la Disfunción de la Superficie Ocular (Ocular Surface Disease Index: OSDI), la evaluación biomicroscópica cualitativa de córnea, conjuntiva y párpados, y la cuantificación de la lágrima mediante el test de Schirmer.
3. *Extracción de sangre.*- De la vena antecubital en condiciones de ayuno (8:00 h) para realizar un análisis de parámetros clásicos (*glucemia basal, hemoglobina glucosilada, colesterol total y fracciones [HDL, LDL], triglicéridos, urea, creatinina, proteínas totales y CDK-EPI, y ácido úrico*). Las muestras de sangre (recogidas en tubos con EDTA) se centrifugaron (2.400 rpm, 10 min, 4°C) para obtener el plasma (dentro de las 2 h siguientes a la extracción) que se congelaron a -80°C en eppendorfs, para procesarlas y determinar moléculas de estrés oxidativo: malondialdehído (MDA) y productos que reaccionan al ácido tiobarbitúrico (MDA/TBARS)²¹, y el estado antioxidante total (EAT)²², determinado mediante el kit comercial de Cayman (Cayman Chemical Company, Michigan, EEUU) basado en la capacidad de los antioxidantes de la muestra para inhibir la oxidación de ABTS[®] (2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolina sulfonato]) a ABTS[®] en presencia de metamioglobina. Bajo las condiciones de reacción los antioxidantes de la muestra provocan una disminución de la A4450nm, proporcional a su concentración, donde la capacidad antioxidante de la muestra para prevenir la oxidación ABTS[®] se compara con la de un análogo de tocoferol (Trolox), y es cuantificado como mM equivalentes de este.
4. *Encuesta de opinión acerca del suplemento nutricional.*- Se preguntó a los participantes su opinión respecto a la suplementación oral recibida. Para cada cuestión, la suma de respuestas afirmativas contestadas (ítems), dividido por el número de participantes para cada grupo (muestra) y multiplicado por 100, refleja el porcentaje de personas que afirman la pregunta realizada.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados estadísticamente con el programa SPSS 22.0 (IBM Corporation 2012, Armonk, NY, USA).

Tabla 2 – Parámetros de hábitos y estilos de vida

	GPAA (%)	Control (%)	p
<i>Ejercicio físico</i>			
Nulo	33,3	0	0,095
Leve	21,4	33,4	
Moderado	28,6	66,7	
Intenso	21,4	0	
<i>Consumo tabaco</i>			
Sí	0	33,3	0,015
No	100	66,7	
<i>Ingesta alcohol</i>			
Sí	78,6	16,7	0,003
No	21,4	83,3	

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto. Porcentaje (%) de participantes. Diferencias consideradas estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Los resultados presentados son las medias \pm error estándar. Las diferencias entre los resultados obtenidos antes y después de la suplementación en cada grupo se estudiaron mediante el test de Wilcoxon. Se analizaron las diferencias entre casos y controles al inicio y al final del estudio mediante el test de U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas de los hábitos de vida se realizó el test de Chi cuadrado. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con el valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Evaluación de parámetros demográficos, antropométricos y de los hábitos y estilo de vida de los participantes.

Las características demográficas de los participantes del estudio mostraron una edad media de $64,27 \pm 2,28$ años para los pacientes con GPAA y de $52,73 \pm 3,92$ años para el GC. La duración media del GPAA fue de $12,44 \pm 2,59$ años. El porcentaje de participantes sanos del estudio fue del 55,6%, frente al 44,4% de pacientes con GPAA. La distribución por género fue del 53,8% de hombres y 46,2% de mujeres. Los parámetros antropométricos evaluados, estatura, peso e índice de masa corporal, no mostraron diferencias significativas entre grupos. Para el GC: la estatura media fue $165,4 \pm 3,1$ cm, el peso medio de $75,5 \pm 4,7$ kg y el índice de masa corporal de $27,5 \pm 1,3$; y para el GGPAA: la estatura media fue de $163,9 \pm 2,7$ cm, el peso medio de $73,4 \pm 4,4$ kg y el índice de masa corporal de $27,3 \pm 1,5$. Para mejor exponer los datos sobre hábitos y estilo de vida de los participantes en el estudio, estos se han reflejado en porcentajes en la [tabla 2](#).

Además, el porcentaje de abandonos por sintomatología relacionada con la toma del producto fue mínimo. Solamente del 10% sobre del total de participantes (todos ellos del GGPAA), comunicaron a los oftalmólogos el abandono de la ingesta del suplemento, siendo las causas principales los problemas leves-moderados gastroenterológicos y dificultades de deglución del/los comprimido/s.

Tabla 3 – Comparación de parámetros bioquímicos en sangre de los participantes al inicio y al final de la administración del suplemento oral

	GPAA				GC			
	Inicio	Final	%	p	Inicio	Final	%	p
Glucosa (mg/dL)	100,50 ± 2,88	93,30 ± 2,34	-7,16	0,019	89,86 ± 3,21	98,67 ± 2,31	9,80	0,048
Urea (mg/dL)	38,00 ± 2,47	41,10 ± 2,92	8,16	0,154	38,88 ± 3,66	37,80 ± 1,62	-2,77	0,726
Creatinina (mg/dL)	0,84 ± 0,04	0,83 ± 0,04	-0,84	0,475	0,88 ± 0,05	1,58 ± 0,62	78,37	0,055
FGe (CKD-EPI)	81,70 ± 2,04	82,40 ± 2,39	-0,36	0,878	91,36 ± 4,54	83,00 ± 3,29	-9,15	0,462
Ác. úrico (mg/dL)	5,12 ± 0,19	5,30 ± 0,23	3,52	0,067	5,05 ± 0,34	5,86 ± 0,28	16,04	0,133
CH (mg/dL)	217,40 ± 13,22	214,60 ± 16,35	-1,29	0,284	193,57 ± 9,84	198,27 ± 8,75	2,43	
HDL (mg/dL)	57,50 ± 4,90	54,40 ± 5,69	-5,39	0,138	53,64 ± 3,18	49,33 ± 2,68	-8,03	0,005
LDL (mg/dL)	136,40 ± 12,70	139,90 ± 15,34	2,57	0,646	120,21 ± 8,04	131,13 ± 7,50	9,08	0,048
VLDL (mg/dL)	23,50 ± 2,96	20,30 ± 2,42	-13,62	0,137	18,17 ± 2,61	17,80 ± 1,44	-2,02	0,752
TG (mg/dL)	117,60 ± 14,69	101,70 ± 1,21	-13,52	0,139	99,29 ± 12,36	88,33 ± 7,27	-11,03	0,330
ALT (GPT) UI/L	22,50 ± 4,07	19,70 ± 3,75	-12,44	0,057	22,29 ± 2,24	25,73 ± 3,79	15,47	0,972
Proteínas T (g/dL)	6,82 ± 0,12	7,03 ± 0,12	3,08	0,042	7,29 ± 0,12	7,35 ± 0,08	0,85	0,506
HbA1c (%)	5,33 ± 0,08	5,43 ± 0,08	1,88	0,023	5,42 ± 0,07	5,40 ± 0,09	-0,40	0,339
HbA1c (mmol/mol)	34,70 ± 0,99	35,90 ± 0,89	3,46	0,024	34,67 ± 1,43	35,50 ± 0,97	2,40	0,180

Á. úrico: ácido úrico; ALT (GPT): alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica); GC: controles; CH: colesterol total; FGe (CKD-EPI): filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: fracción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL: fracción de colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Proteínas T: proteínas totales; TG: triglicéridos; VLDL: fracción del colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad.

Donde % = [(final-inicial)*100]/inicial. Los datos representan la media ± error estándar. Diferencias consideradas estadísticamente significativas $p < 0,05$ marcadas en negrita en la tabla.

Evaluación parámetros bioquímicos

La [tabla 3](#) muestra los resultados bioquímicos obtenidos de la sangre de los participantes, donde se observan los valores iniciales y finales de los diferentes parámetros, así como el porcentaje de variación observado entre los 2 puntos del estudio. Al comparar ambos grupos de estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas para los siguientes parámetros: 1) la glucosa inicial ($p = 0,031$), aunque con valores inferiores a 120 mg/dL, por lo que clínicamente no son relevantes para nuestro estudio. 2) las proteínas totales, al inicio ($p = 0,009$) y final del estudio ($p = 0,048$), con variaciones entre grupos, al inicio y final del estudio, que fueron inferiores a 0,5 g/dL, lo que no le otorga relevancia clínica.

Evaluación de los marcadores de estrés oxidativo

La [figura 1](#) muestra los datos de los marcadores de estrés oxidativo en las fases pre- y postsuplementación.

Respecto al EAT, los valores estaban significativamente disminuidos en los pacientes con GPAA ($1,073 \pm 0,090$ mM al inicio del estudio. Sin embargo, los valores aumentaron significativamente al final del seguimiento ($1,276 \pm 0,107$ mM; $p = 0,028$) y ese incremento fue del 20% al final del periodo de suplementación. También se observó un aumento del 14,8% en el EAT de los sujetos del GC al final de la fase de suplementación.

Analizando los niveles de MDA, apreciamos en el GC una disminución entre los 2 puntos del seguimiento ($6,167 \pm 1,336$ μ M [pre-] y $2,509 \pm 0,391$ μ M [post-] [$p = 0,028$]). Además, en el GGPPA los niveles disminuyeron muy significativamente entre el inicio y final del estudio ($7,066 \pm 1,070$ μ M a $2,761 \pm 0,462$ μ M; $p = 0,005$). Nuestros datos demuestran que el MDA plasmático disminuyó significativamente en ambos grupos sometidos a la intervención nutricional (61% en el GC, y en 59% en el GGPPA). Sin embargo, cuando comparamos ambos

grupos no hubo diferencias en los datos al inicio ($p = 1$) y final ($p = 0,476$) del estudio.

Evaluación de la encuesta de opinión sobre el producto nutracéutico suplementado

En la [tabla 4](#) se muestran los resultados de la encuesta de opinión sobre el producto suplementado (en porcentajes, las respuestas de participantes que respondieron afirmativamente a las preguntas, en cada grupo). Los pacientes con GPAA contestaron cuantitativamente de forma más positiva a las cuestiones 1, 2, 3 y 9, que el GC, lo que confirma la mejoría subjetiva en los parámetros analizados con relación a la visión, y que también se acompañaba de un mejor estado de ánimo, y según indican las respuestas, de mayor dureza en uñas y tersura de la piel.

Evaluación de los parámetros oftalmológicos

El examen oftalmológico no mostró diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro, al comparar datos basales y postsuplementación en el GGPPA ni tampoco en el GC. No obtuvimos diferencias en la mayoría de los parámetros analizados al comparar casos vs. controles tanto al principio como al final. Los sujetos con GPAA mostraron aumento en la desviación estándar del patrón que, aunque no resultó estadísticamente significativa, fue del 9,65% para el ojo derecho (OD; $p = 0,500$) y del 9,80% para el ojo izquierdo (OI; $p = 0,465$). En cuanto a la densidad de las CGR, nuestros datos demostraron que la densidad celular (μ m) era significativamente menor en el GGPPA frente al GC, tanto al inicio ($p = 0,004$) como final del estudio ($p = 0,046$).

La exploración clínica de la superficie ocular mediante biomicroscopia y técnicas de examen cuantitativo sobre la película lagrimal superficial demostraron mayor prevalencia

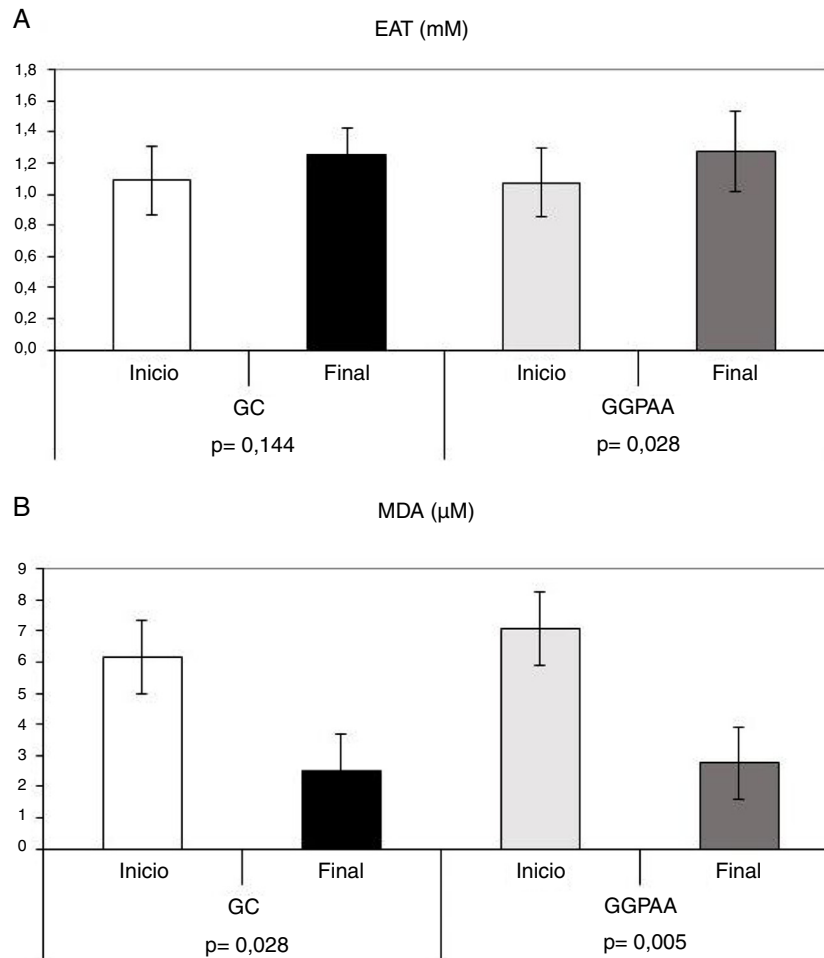


Figura 1 – Determinación de parámetros de estrés oxidativos en ambos grupos de participantes a lo largo del estudio. Los resultados son media \pm error estándar. Se significación estadística es $p \leq 0,05$. EAT: estado antioxidante total; GC: grupo control; GGPAA: grupo glaucoma primario de ángulo abierto; MDA: malonildialdehído.

Tabla 4 – Cuestionario de opinión al finalizar el periodo de administración del suplemento oral

En su opinión la suplementación oral	%	
	GPAA	Control
1.- ¿Le ha mejorado la vista?	27,27	14,29
2.- ¿Ha notado más energía?	27,27	0,00
3.- ¿Se encuentra más animado?	27,27	7,14
4.- ¿Padece problemas digestivos antes del comenzar este estudio?	36,36	21,43
5.- ¿Ha tenido molestias con la toma de DHA?	45,45	28,57
6.- ¿Ha notado que tiene más capacidad de memorizar?	9,09	7,14
7.- ¿Le ha resultado fácil tomar las perlas?	45,45	50,00
8.- ¿Se ha tomado las perlas en la cena?	45,45	64,29
9.- ¿Cree que ha mejorado el estado de su piel/uñas?	36,36	14,29
10.- ¿Ha notado una menor caída del cabello?	9,09	7,14

DHA: ácido docohexanoico; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; %: porcentaje de individuos con respuesta afirmativa.

de ojos secos en el GGPAA vs. GC, destacando que casi 2/3 del GGPAA insistieron que no padecían ojo seco (o no eran conocedores del problema) en la entrevista inicial. Al comparar casos vs. controles, encontramos diferencias estadísticamente significativas al inicio ($p=0,001$) y final del estudio ($p=0,027$). Determinamos las variaciones en la cantidad de lágrima de

cada participante al inicio y al final de la suplementación oral, observando tendencia a la mejoría en este parámetro. El porcentaje de aumento del volumen de lágrima (test de Schirmer en mm) supone el 20-30% (OD: $p=0,115$; OI: $p=0,039$) en pacientes con GGPA, y el 5-20% (OD: $p=0,213$; OI: $p=0,046$) en sujetos del GC.

Discusión

La administración oral de NuaDHA Vision[®] conteniendo ALA y reforzado con DHA adicional (NuaDHA[®]1000), en un seguimiento a 6 meses en pacientes con GPAA, es capaz de contrarrestar el estrés oxidativo plasmático y mejorar la integridad de la superficie ocular en pacientes con instilación crónica de colirios hipotensores.

La suplementación aporta un conjunto de nutrientes que incluye parte de la formulación AREDS 2 (vitamina C, E, luteína, zeaxantina, zinc y cobre) a las máximas concentraciones según la normativa europea vigente, adicionando 3 nutrientes: la taurina, el ALA y el DHA²³⁻²⁵. La taurina, es el aminoácido más abundante en la retina²⁶ con efecto neuroprotector sobre las CGR^{24,27,28}. El DHA, la grasa poliinsaturada más abundante en la mácula²⁹ es un nutriente fundamental para la integridad de la superficie ocular³⁰ y para las CGR^{31,32}. Finalmente, el ALA ha demostrado en pacientes con glaucoma un potencial adicional para proteger las CGR^{15,33,34}, y efectos beneficiosos para la película lagrimal³⁵.

El control del estado oxidativo es esencial para el correcto funcionamiento de nuestro organismo y de gran interés en investigación biomédica, adquiriendo una notable dimensión al otorgar el premio Nobel de medicina de 2019 a los investigadores Kaelin, Semenza y Ratcliffe por sus descubrimientos sobre los mecanismos celulares capaces de actuar como sensores de la presencia y disponibilidad del oxígeno y de los procesos que sigue la célula para adaptarse a los cambios infligidos por él. El estrés oxidativo también puede repercutir sobre el sistema visual induciendo diversas patologías^{6,36-40}. El estrés oxidativo^{36,40,41} está relacionado con el deterioro de la malla trabecular en pacientes con GPAA, comprometiendo la facilidad de salida del humor acuoso³⁶ y contribuye a la disfunción de las CGR⁴².

En este trabajo hemos determinado metabolitos de la peroxidación lipídica (MDA/TBARS), y el EAT en pacientes con GPAA y sujetos sanos, antes y después de la suplementación oral con una formulación que incluye ácido R-Lipoico, y que se pautó para 6 meses. Los valores basales de MDA/TBARS eran superiores en pacientes con GPAA que en el GC, lo que coincide con lo descrito por otros autores⁴³⁻⁴⁵. Tras 6 meses de suplementación, los resultados evidenciaron una disminución significativa de la oxidación plasmática (60% en ambos grupos) en paralelo al aumento del poder antioxidante, siendo este mayor en pacientes con GPAA (20%) frente al 14,8% en el GC. Estos resultados también coinciden con los de otros autores en la retinopatía diabética^{46,47} o degeneración macular asociada a la edad⁴⁸, pero no hay constancia de valoraciones pre- y postsuplementación como las presentes, por lo que estos resultados son interesantes, confirmando la capacidad de la formulación ensayada para contener el daño potencial derivado de una excesiva oxidación^{36,37,45}. Analizando las diferencias para los parámetros de estrés oxidativo, EAT y MDA, al inicio y al final del estudio, entre el GC vs. GGPAA, no se observan diferencias significativas en el MDA aunque sí son valores menores en el GC respecto al GGPAA. En el caso de EAT se observan valores similares en ambos grupos tanto al inicio como al final de la suplementación. Esto difiere con lo publicado en la literatura^{43-45,49}, que reportan una asociación

de mayores niveles de MDA y menores de EAT en el GGPAA. Esto podría estar relacionado con el número de participantes en el estudio que habría repercutido disminuyendo la potencia estadística para los parámetros analizados.

La mejoría observada en la actividad antioxidante total puede explicarse en parte por la propia formulación (vitaminas C, E, zinc, luteína, zeaxantina y ALA) unido a la capacidad del DHA para activar la producción endógena de glutatión y catalasa⁵⁰, un efecto que comparte con el ALA⁵¹. El ALA es sin duda un ingrediente innovador dentro de la formulación ya que, a su capacidad para desplegar su poder antioxidante tanto en medios acuosos como grasos, se une su función de renovar importantes antioxidantes como las vitaminas C, E o el glutatión. Además, el ALA aporta un marcado efecto neuroprotector, ya que es capaz de estimular la expresión de factores de crecimiento nerviosos y apoyar la conducción de los nervios motores. A nivel de las CGR, el ALA es considerado un agente capaz de contener el estrés oxidativo al mismo tiempo que apoya su función mitocondrial, lo que contrarresta factores tendentes a generar la apoptosis de las células ganglionares^{33,52}. En definitiva, las atribuciones del ALA hacen que sea un candidato óptimo para controlar en lo posible la disfunción y muerte de las CGR, por lo que aumenta su interés en el glaucoma¹⁵. Hay que enfatizar que el ALA más extensamente utilizado como ingrediente en suplementos es la forma racémica RS. Sin embargo, en el presente estudio se usó la forma R, considerada como más activa y biodisponible, y por tanto la forma deseable para conseguir el máximo potencial de este nutriente.

Desde el comienzo del estudio y a lo largo del seguimiento, los pacientes con GPAA estaban siendo tratados con colirios hipotensores y por tanto su PIO estuvo controlada en todo momento. Por este motivo, era esperable que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la PIO entre el inicio y final del estudio. El resto de parámetros oftalmológicos analizados tampoco mostró diferencias significativas con relación a la suplementación oral y los grupos de estudio durante el periodo de suplementación (6 meses, por lo que sugerimos que ha habido estabilización de los pacientes con GPAA en relación con la suplementación oral con la fórmula que incluye el ácido R-lipoico. García-Medina et al.¹⁴ valoraron parámetros oftalmológicos antes y después de la suplementación en pacientes con glaucoma, sin hallar diferencias significativas.

Entre nuestros resultados destacan aquellos relacionados con la superficie ocular. Apreciamos mayor prevalencia de ojo seco en el GGPAA que en el GC, a pesar de que en la entrevista inicial los pacientes diagnosticados de GPAA no supieran que lo padecían. El uso de colirios hipotensores a menudo, conlleva una alteración de la integridad de la película lagrimal⁵³, de manera que muchos pacientes con glaucoma son propensos a presentar ojo seco de manera subclínica, sin que el paciente se percate hasta que los síntomas estén presentes, como parece que ocurrió en el caso de nuestros participantes. Los resultados del test de Schirmer mostraron clara tendencia a la mejoría en todos los participantes, siendo mayor en los pacientes con GPAA, donde el aumento del volumen de lágrima supuso un 20-30% (OD/OI) frente a un 5-20% (OD/OI) en sujetos sanos. Esta respuesta favorable podría explicarse por el efecto de 2 componentes de la formulación ensayada,

el DHA y ALA. Varios autores han documentado los beneficios del ALA³⁵ y del DHA^{30,54} en el contexto de la superficie ocular. Respecto al DHA pueden deberse a la producción a partir de este ácido graso de un derivado denominado neuroprotectina D1, con funciones antiinflamatorias y regeneradoras de la córnea⁵⁵. Walter et al.⁵⁶, en pacientes con ojo seco, detectaron un ratio elevado de grasas ω -6: ω -3 en lágrima, algo que viene a reforzar la importancia de los ω -3 a nivel de superficie ocular. Nuestros resultados confirman que el suplemento micronutricional ensayado (NuaDHA Vision[®] y DHA adicional), ayuda a mantener cualitativa y cuantitativamente la película lagrimal superficial en pacientes con GPAA, por lo que sugerimos que podría proteger a estos pacientes frente al síndrome de ojo seco provocado por la instilación crónica de colirios hipotensores con excipientes agresivos.

Finalmente, la encuesta de opinión sobre el suplemento oral ingerido durante 6 meses mostró respuestas mayoritariamente positivas respecto a la mejoría visual, un mejor estado de ánimo y también la optimización del estado de piel y faneras, comparando con las respuestas obtenidas de los sujetos sanos.

Respecto a los parámetros sanguíneos analizados, cabe destacar cómo los niveles de glucosa en ayunas disminuyeron significativamente en el GGPA (p=0,019) tras la suplementación oral con la formulación descrita durante 6 meses consecutivos. En el caso de la glucosa, a pesar de la diferencia entre grupos, los valores son inferiores a 120 mg/dL, por lo que no estaríamos ante sujetos diabéticos, y esta diferencia estadísticamente significativa carece de relevancia clínica en nuestro estudio. No obstante, este dato es interesante, por cuanto unos niveles elevados de glucosa sostenidos en el tiempo, en última instancia pueden resultar en la formación de «productos finales de glucación avanzada» o lo que es lo mismo, la adhesión de moléculas de glucosa a importantes biomoléculas (p. ej. proteínas y grasas), un proceso que está implicado en el envejecimiento y disfunción de muchos tejidos^{57,58} y que en el caso del glaucoma, pueden contribuir a aumentar la rigidez de la lámina cribosa⁵⁸. Los productos finales de glucación avanzada son particularmente abundantes en los pacientes diabéticos, y por tanto, la mejora observada en la glucemia de los pacientes con glaucoma sería asimismo de gran interés para pacientes con retinopatía diabética, ya que ayudaría a contener el daño derivado de una excesiva carga glucémica que, unido a la reducción del estrés oxidativo observado, sin duda podría contribuir a la mejora de esta otra condición. El efecto hipoglucemiante observado que va a contribuir a contener la generación de productos finales de glucación avanzada se debe principalmente al ALA incluido en la formulación^{59,60}. Por otra parte, la variación entre valores de proteínas totales entre grupos, tanto al inicio como al final del estudio, es inferior a 0,5 g/dL y la tendencia observada es similar en ambos grupos de pacientes y en ambas condiciones temporales, por lo que pensamos tampoco tiene relevancia clínica, no habiendo encontrado estudios al respecto con las condiciones empleadas en el nuestro.

Finalmente, entre las limitaciones del estudio debemos incluir las siguientes: 1) el reducido número de participantes, aunque hay que considerar que se trata de un estudio piloto, que pretendemos continuar aumentando el tamaño muestral. 2) También debemos contemplar que el periodo

de seguimiento es relativamente corto, lo que tendremos en cuenta para nuevos trabajos en los que se aumentará el tiempo de suplementación para mejorar la potencia estadística. 3) Además, no se controló la variabilidad dietética de los participantes, lo que es importante porque seguramente influye en los resultados obtenidos, y que debe tenerse en cuenta en estudios posteriores en esta línea. Sin embargo, durante el estudio se consideró que en los meses previos al inicio y a lo largo del estudio no tomaran los participantes ningún complejo micronutricional que incluyera antioxidantes y DHA, salvo el del presente estudio, como se ha mencionado anteriormente.

En conclusión, la suplementación oral durante 6 meses consecutivos con las 2 formulaciones simultáneas (NuaDHA Vision[®] + NuaDHA1000[®]) tiene como resultado el aumento de las defensas antioxidantes y disminución de la actividad prooxidante en plasma de los participantes en el estudio, por lo que sugerimos que puede servir como coadyuvante del tratamiento crónico en pacientes con GPAA, mejorando asimismo la integridad de la superficie ocular en dichos pacientes.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés para los autores de este trabajo. Mercedes Aguirre Lipperheide es responsable de Nua Biological Innovations, S.L.

Agradecimientos

El trabajo es, en parte, una colaboración entre miembros adscritos a los equipos de investigación de la Red de Oftalmología en patología ocular (OFTARED) en Madrid y Valencia por el PN I+D+i 2016-2020; Silvia M. Sanz-González ha sido contratada por FISABIO con una donación para investigación aportada por Nua Biological Innovations, S.L. para la realización de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2014;59:615-26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.04.001>.
- Consejo Internacional de Oftalmología. Guías para el Cuidado Oftalmológico del Glaucoma. International Council of Ophthalmology (ICO, San Francisco, California. EEUU). 1.ª ed. Feb del 2016.
- King AJ, Fernie G, Azuara-Blanco A, Burr JM, Garway-Heath T, Sparrow JM, et al. Treatment of advanced glaucoma study: A multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma-study protocol. *Br J Ophthalmol.* 2017;102:922-8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310902>.
- Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Wu Z, Medeiros FA. Predicting vision-related disability in glaucoma. *Ophthalmology.* 2018;125:22-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.034>.
- Milla E, Gamundi MJ, Duch S, Rios J, Carballo M, Study Group E. Phenotypic description of the Spanish Multicentre Genetic

- Glaucoma Group Cohort. *J Ophthalmol.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1907454>, 1907454.
6. Zanon-Moreno V, Marco-Ventura P, Lleo-Perez A, Pons-Vazquez S, Garcia-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, et al. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17:263–8, <http://dx.doi.org/10.1097/IJG.0b013e318153a7f>.
 7. Zanon-Moreno V, Pons S, Gallego-Pinazo R, García-Medina J, Vinuesa I, Vila Bou V, et al. Involvement of nitric oxide and other molecules with redox potential in primary open angle glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2008;83:365–72.
 8. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Yale J Biol Med.* 2016;89:73–9.
 9. Bagli E, Goussia A, Moschos MM, Agnantis N, Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: Mechanisms of action and novel delivery Systems. *In Vivo.* 2016;30:535–47.
 10. Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *Brit J Nutr.* 2003;90:487–502.
 11. IOM, Institute of Medicine. National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids (DRI). Washington DC, USA: Nat. Acad. Press; 2000.
 12. Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K, Crawford M. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;74:157–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2005.11.007>.
 13. Cellini M, Caramazza N, Mangiafico P, Possati GL, Caramazza R. Fatty acid use in glaucomatous optic neuropathy treatment. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1998;227:41–2.
 14. Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Garrido-Fernandez P, Galvan-Espinosa J, Garcia-Maturana C, Zanon-Moreno V, et al. A two-year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma: An open-label, randomized, controlled trial. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:546–54, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.12629>.
 15. Inman DM1, Lambert WS, Calkins DJ, Horner PJ. α -lipoic acid antioxidant treatment limits glaucoma-related retinal ganglion cell death and dysfunction. *PLoS One.* 2013;8:e65389, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065389>.
 16. Zhang J, Deng H, Liu L, Liu X, Zuo X, Xu Q, et al. α -lipoic acid protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury in human umbilical vein endothelial cells through suppression of apoptosis and autophagy. *Mol Med Rep.* 2015;12:180–6, <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3351>.
 17. Chidlow G, Schmidt KG, Wood JP, Melena J, Osborne NN. Alpha-lipoic acid protects the retina against ischemia-reperfusion. *Neuropharmacology.* 2002;43:1015–25.
 18. Rahman ST, Merchant N, Haque T, Wahi J, Bhaheetharan S, Ferdinand KC, et al. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: Results from the QUALITY study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17:139–45, <http://dx.doi.org/10.1177/1074248411413282>.
 19. Peralice S, Vari R, Minutolo A, Maurizi AR, Fioriti E, Napoli N, et al. Biomarkers of response to alpha-lipoic acid \pm palmitoyletanolamide treatment in patients with diabetes and symptoms of peripheral neuropathy. *Endocrine.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01917-w>.
 20. Tromba L, Perla FM, Carbotta G, Chiesa C, Pacifico L. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function and cardiovascular risk factors in overweight/obese youths: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Nutrients.* 2019;11:375, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020375>.
 21. Wasowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid- reactive substances in serum: Importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chemistry.* 1993;39:2522–6.
 22. Kambayashi Y, Binh NT, Asakura HW, Hibino Y, Hitomi Y, Nakamura H, et al. Efficient assay for total antioxidant capacity in human plasma using a 96-well microplate. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44:46–51, <http://dx.doi.org/10.3164/jcbsn.08-162>.
 23. Querques F, Forte R, Souled EH. Retina and omega-3. *J Nutr Metab.* 2011;2011:748361, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/748361>.
 24. Froger N, Cadetti L, Lorach H, Martins J, Bemelmans AP, Dubus E, et al. Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration. *PLoS One.* 2012;7:e42017, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042017>.
 25. Liu R, Wang Y, Pu M, Gao J. Effect of alpha lipoic acid on retinal ganglion cell survival in an optic nerve crush model. *Mol Vis.* 2016;22:1122–36.
 26. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a “very essential” amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673–86.
 27. Jiang Z, Bulley S, Guzzone J, Ripps H, Shen W. The modulatory role of taurine in retinal ganglion cells. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:53–68, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2_5.
 28. Froger N, Moutsimilli L, Cadetti L, Jammoul F, Wang QP, Fan Y, et al. Taurine: The comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:44–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.03.001>.
 29. Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, et al. Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *J Ophthalmol.* 2014;2014:901686, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/901686>.
 30. Cortina MS, Bazan HE. Docosahexaenoic acid, prostetins and dry eye. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:132–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e328342bb1a>.
 31. Nguyen CT, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary omega-3 fatty acids and ganglion cell function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3586–94, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.08-1735>.
 32. Shimazawa M, Nakajima Y, Mashima Y, Hara H. Docosahexaenoic acid (DHA) has neuroprotective effects against oxidative stress in retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2009;1251:269–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.031>.
 33. Liu B, Ma X, Guo D, Guo Y, Chen N, Bi H. Neuroprotective effect of alpha-lipoic acid on hydrostatic pressure-induced damage of retinal ganglion cells in vitro. *Neurosci Lett.* 2012;526:24–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.016>.
 34. Ruixing L, Wang Y, Pu M, Gao J. Effect of alpha lipoic acid on retinal ganglion cell survival in an optic nerve crush model. *Mol Vis.* 2016;22:1122–36.
 35. Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, Mahl CD, Hackenhaar FS, Putti J, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Exp Eye Res.* 2014;120:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2013.12.014>.
 36. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006;612:105–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2005.11.001>.
 37. Saccà SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: Injury in the anterior segment of the eye. *Prog Brain Res.* 2008;173:385–407, [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)01127-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(08)01127-8).
 38. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med.* 2012;33:399–417, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.03.009>.
 39. Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, de la Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye (Lond).* 2017;31:1122–30, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.64>.

40. Kimura A, Namekata K, Guo X, Noro T, Harada C, Harada T. Targeting oxidative stress for treatment of glaucoma and optic neuritis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2817252, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2817252>.
41. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:62–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00788-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00788-8).
42. Ferreira SM, Lerner F, Brunzini R, Reides CG, Evelson PA, Llesuy SF. Time course changes of oxidative stress markers in rat experimental glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4635–40, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-5044>.
43. Erdurmuş M, Yağcı R, Atış Ö, Karadağ R, Akbaş A, Hepşen İF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36:713–8, <http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2011.584370>.
44. Nucci C, di Pierro D, Varesi C, Ciuffoletti E, Russo R, Gentile R, et al. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma. *Mol Vis*. 2013;19:1841–6.
45. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0166915, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166915>.
46. García-Medina II, Pinazo-Duran MD, García-Medina M, Zanon-Moreno V, Pons-Vázquez S. A five year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:637–43, <http://dx.doi.org/10.5301/EJO.2010.6212>.
47. Roig-Revert MJ, Lleó-Pérez T, Zanón-Moreno V, Vivar-Llopis B, Marín-Montiel J, Dolz-Marco R, et al., and Valencia Study on Diabetic Retinopathy (VSDR). Enhanced oxidative stress and other potential biomarkers for retinopathy in type 2 diabetics: Beneficial effects of the nutraceutical supplements. *Biomed Res Int*. 2015;2015:408180, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/408180>.
48. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, Elman MJ, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:142–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7376>.
49. Hernández-Martínez FJ, Piñas-García P, Lleó-Pérez AV, Zanón-Moreno V, Bendala-Tufanisco E, García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Pinazo-Durán MD. Biomarcadores de peroxidación lipídica en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2016 8:357–62.
50. Hashimoto M, Inoue T, Katakura M, Hossain S, Mamun AA, Matsuzaki K, et al. Differential effects of docosahexaenoic and arachidonic acid on fatty acid composition and myosin heavy chain-related genes of slow- and fast-twitch skeletal muscle tissues. *Mol Cell Biochem*. 2016;415:169–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-016-2689-y>.
51. Ambrosi N, Guerrieri D, Caro F, Sanchez F, Haeublein G, Casadei D, et al. Alpha lipoic acid: A therapeutic strategy that tend to limit the action of free radicals in transplantation. *Int J Mol Sci*. 2018;19:102, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19010102>.
52. Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, et al. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB J*. 1999;13:411–8, <http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.13.2.411>.
53. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llópis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging*. 2013;8:711–9, <http://dx.doi.org/10.2147/CLIA.S43191>.
54. Georgiou T, Neokleous A, Nicolaou D, Sears B. Pilot study for treating dry age-related macular degeneration (AMD) with high-dose omega-3 fatty acids. *PharmaNutrition*. 2014;2:8–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2013.10.001>.
55. Cortina MS, He J, Russ T, Bazan NG, Bazan HEP. Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4109–16, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.13-12075>.
56. Walter SD, Gronert K, McClellan AL, Levitt RC, Sarantopoulos KD, Galor A. ω -3 tear film lipids correlate with clinical measures of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2472–8, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-19131>.
57. Tezel G, Luo C, Yang X. Accelerated aging in glaucoma: Immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1201–11, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.06-0737>.
58. Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res*. 2019;178:255–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2018.08.017>.
59. Adil EM, Aziz E, Lingyun W, Pierre S, Haddad S, Jacques C. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia and the increase in heart mitochondrial superoxide production. *Am J Hypertens*. 2003;16:173–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03253-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03253-3).
60. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2011;32:584–8.