

Review

## Uso de nutraceuticos en el manejo del Glaucoma

Dr+Vet by Böhmen Pharma

### Introducción

El glaucoma es una retinopatía óptica progresiva y una de las mayores causas de ceguera en humanos, es caracterizada por la degeneración del nervio óptico, pérdida de células ganglionares de retina (CGR) y causar reestructuración de tejidos nerviosos, causando una pérdida visual [1]–[3]. Los principales factores causantes de glaucoma conocidos actualmente son: la elevada presión intraocular (PIO) [1], desequilibrios de presión en el nervio óptico [4], disminución del flujo y de la irrigación vascular [3], [5], incremento de la actividad de la glía y neuro inflamación [6], estrés oxidativo [7], excitotoxicidad causada por glutamato [8]. Como el glaucoma comparte algunos de estos mecanismos con otras enfermedades que causan degeneración neuronal como el Alzheimer o el parkinson, algunos autores consideran el glaucoma una enfermedad neurodegenerativa [9].

El tipo más común de glaucoma es el “glaucoma de ángulo abierto”, que ocurre principalmente por aumento de la presión intraocular sin ninguna causa aparente. Con el tiempo causa defectos visuales hasta llegar a la ceguera del ojo. El glaucoma normotensivo es un subtipo de glaucoma de ángulo abierto que ocurre cuando hay defectos visuales sin aumento de la presión intraocular [10]. En pacientes humanos se han descrito dificultades para realizar actividades diarias, pérdida de visión, pérdida de campo de visión [9].

Como el glaucoma comparte algunos de estos mecanismos con otras enfermedades que causan degeneración neuronal como el Alzheimer o el parkinson, algunos autores consideran el glaucoma una enfermedad neurodegenerativa [9].

El tratamiento de la enfermedad tiene el objetivo de ralentizar (o parar) la progresión del daño para mantener la visión y calidad de vida del paciente el máximo tiempo posible. El foco terapéutico en esta enfermedad consiste en la reducción de presión intraocular (beta bloqueantes, prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica y alfa agonistas) tiene un gran efecto en la progresión de la enfermedad. Aun controlando la presión intraocular, la pérdida de visión y la ceguera pueden aparecer. Por ese motivo, en adición a la terapia antihipertensiva tópica, se estudian otras terapias complementarias para esta enfermedad [9], [10].

Partiendo de una base del tratamiento medicamentosa, desde Dr+Vet queremos ofrecer un apoyo nutricional a los animales que padezcan esta enfermedad como forma de ayudar a mejorar su calidad de vida a través de la dieta. En esta *review* queremos resumir una serie de estudios y artículos en los que hemos basado el diseño de nuestro producto Glauco+.

### Citicolina

Es una molécula que se ha estudiado extensamente en enfermedades neurodegenerativas, se han publicado estudios en medicina humana sobre demencia senil, Parkinson y glaucoma con

el uso de citicolina, sugiriendo un efecto beneficioso de esta.

El uso de citicolina oral se ha observado que reduce la progresión del glaucoma en estudios clínicos [11]–[13].

La citicolina (citidina-50-difosfocolina) es un componente imprescindible en la síntesis de fosfolípidos de membrana, como la fosfatidilcolina [2].

La citicolina vía oral se absorbe en intestino y se transforma en pared intestinal y hígado en colina y citidina. Estos compuestos pueden cruzar la barrera hematoencefálica. A partir de aquí provee a los precursores metabólicos de fosfolípidos, y participa de la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas, fosfatidilcolina, esfingomielina, cardiolipina y acetilcolina (principal neurotransmisor del sistema colinérgico que modula los procesos visuales). Se ha determinado que la citicolina actúa como recurso de rescate para las membranas celulares [14], [15].

La citicolina ayuda a reducir la excitotoxicidad mediada por glutamato (muerte de neuronas provocada por elevación de niveles de glutamato) y el estrés oxidativo a través de aumentar los niveles de neurotrofina i apoyando la función mitocondrial [16].

La citicolina vía oral incrementa la liberación de dopamina i norepinefrina. La eficacia de esta acción se ha probado en enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y las lesiones isquémica y traumáticas del cerebro. El efecto neuroestimulador, debido al incremento de dopamina justifica el incremento en el rango visual y en los resultados electrofisiológicos obtenidos en varios pacientes con glaucoma [14], [16].

Efectos positivos de la citicolina [2]:

**Regulación de proteínas Bcl:** Estudios en animales muestran que la citicolina puede rescatar células ganglionares de la retina dañadas a través del aumento de expresión de la proteína anti apoptótica Bcl-2.

**Excitotoxicidad:** La citicolina tiene un efecto protector contra el daño retinal,

contrarrestando el estrés oxidativo, mediante la reducción extracelular de kinasas ERK1/2.

**Caspasas:** Estudios en animales han mostrado que la citicolina puede rescatar a las CGR a través de mecanismos antiapoptóticos y puede ayudar a la regeneración de neuritas dañadas. Esto lo hace a través de reducir la expresión de formas activas de caspasas 9 y 3.

**Mitocondrias:** En modelos animales, la citicolina puede revertir algunos procesos de envejecimiento mitocondrial, a través de aumentar la disponibilidad de nucleótidos esenciales para la síntesis de fosfolípidos de membrana, además de mejorar el metabolismo cerebral.

**Neurotransmisores:** La citicolina aumenta la síntesis de dopamina, acetilcolina, serotonina y noradrenalina. El aumento de dopamina retiniana se relaciona con una mejora en las funciones visuales.

**Integridad de membrana:** El daño en los axones neuronales forma parte del glaucoma. La citicolina es precursora de varios lípidos de membrana y ayuda al mantenimiento y regeneración de las CGR.

**Circulación retiniana:** La suplementación oral con citicolina aumenta el flujo sanguíneo cerebral, posiblemente debido al efecto en la liberación de calcio en células endoteliales que regulan la síntesis de óxido nítrico (NO), mejorando la perfusión sanguínea.

#### **Ginkgo biloba**

Ginkgo biloba es una planta medicinal procedente de Asia. Los extractos de las hojas de Ginkgo biloba se han utilizado desde la antigüedad para tratar diversos trastornos como el asma, vértigo, fatiga o problemas circulatorios. Los extractos contienen sobre todo flavonoides (24%) y terpenoides (6%) [3]. Se han descrito varios

mecanismos del Ginkgo biloba en el organismo: reducción de la viscosidad sanguínea y antagonista de la activación plaquetaria (efectos reológicos), incremento del flujo sanguíneo retinal, incrementar la tolerancia de las neuronas a la anoxia, efectos beneficiosos sobre neurotransmisores y prevención del daño en las membranas celulares causado por radicales libres [17]–[19].

Ginkgo biloba tiene propiedades antioxidantes gracias a sus flavonoides que ceden electrones a los radicales libres (sobre todo al óxido nítrico, NO) y actúan también a nivel mitocondrial, previniendo de daños oxidativos [8], [19], [20]. Ginkgo biloba puede reducir la activación de las neuronas ante estímulos desfavorables de hipoxia o hipoperfusión, reduciendo la actividad de mediadores pro inflamatorios como TNF Alfa o COX2 [3].

Se han realizado estudios demostrando las propiedades neuroprotectoras en ratones geriátricos. La administración oral de extractos de ginkgo biloba reducían los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de apoptosis inducida por estas ROS [3].

Los pacientes con glaucoma tienen varias alteraciones mitocondriales, causando que la respiración mitocondrial sea un 21% inferior respecto a individuos sanos [21]. Esto es importante porqué:

- Las mitocondrias producen gran cantidad de radicales libres.
- Tienen poca capacidad de reparación del ADN
- El propio estrés oxidativo causa una reducción de su potencial de membrana causando una reducción en la producción de ATP; dejando a la célula con bajos niveles energéticos y vulnerable al daño

- Si el daño mitocondrial excede un límite, el citocromo C se libera y se inicia el proceso de apoptosis

Ginkgo biloba estabiliza la membrana interna de la mitocondria y incrementa su potencial de membrana, recuperando la función respiratoria y la producción de ATP [20].

Los pacientes que sufren glaucoma tienen menos flujo sanguíneo retinal y menos velocidad de flujo que los individuos sanos. Se han realizado numerosos estudios valorando el efecto de Ginkgo biloba sobre la microcirculación retinal, observando mejoras en pacientes suplementados respecto a grupos placebo [18], [22].

La suplementación oral con Ginkgo biloba también aumenta la maleabilidad eritrocitaria, reduce niveles de fibrinógeno, reduce la viscosidad sanguínea y la viscoelasticidad. Por último, el flujo sanguíneo retinal aumenta significativamente [23]–[25]. Ginkgo biloba incrementa la microcirculación aumentando la vasodilatación endotelial, como se puede observar en el estudio de Wu et al. con humanos geriátricos sanos. Demostrando un incremento del flujo sanguíneo en arterias coronarias y braquiales tras la suplementación con Ginkgo biloba [26].

En el estudio realizado por Seon Hee Shim et al. en pacientes humanos suplementados con Ginkgo biloba o con placebo se observó una mejora en la función visual, en concreto en el rango visual HVF (Humphrey visual field) [8].

### **Antocianinas (Vaccinium myrtillus, arándano silvestre)**

Las Antocianinas son pigmentos que se hallan en las vacuolas de las células vegetales y que otorgan color a las hojas, flores y frutos. Su consumo vía oral presenta beneficios para la salud, con

efectos antioxidantes y antiinflamatorios, además de mejorar las funciones visuales ya que tienen una afinidad particular con los tejidos vasculares [8], [28]. Se han descrito los siguientes efectos de las antocianinas en el organismo: acción antioxidante, inhibición de la agregación plaquetaria, prevención de la liberación y síntesis de compuestos proinflamatorios (histamina, prostaglandinas y leucotrienos), reducción valores de glucosa circulante [8].

Cómo se ha comentado anteriormente: la disminución del flujo y de la irrigación vascular en la retina y en la papila óptica están involucradas en la evolución del glaucoma. Se ha observado que [28]:

1. En pacientes con glaucoma frecuentemente presentan hemorragias en papila óptica
2. Enfermedades vasculares retinales, como la oclusión de venas retinales se asocia frecuentemente a pacientes con glaucoma
3. Hay una reducción del flujo ocular generalizado en pacientes con glaucoma
4. Los pacientes presentan concentraciones plasmáticas de endotelina-1 (ET-1) inferiores comparadas con sujetos sanos
5. Hay mayor agregación plaquetaria en pacientes con glaucoma

Respecto al estrés oxidativo, se ha observado que los individuos con glaucoma tienen bajos niveles de glutatión circulante, mostrando menos resistencia al estrés oxidativo.

En el estudio de Yoshida K et al. suplementaron un grupo con antocianinas mostrando un flujo visual significativamente superior al grupo placebo, sin alteración de la PIO o presión arterial sistémica [28]. En este estudio se evaluaron diferentes reguladores de la contracción vascular y de estrés oxidativo

tales como: endotelina 1 (ET-1), óxido nítrico (NO), proteínas de oxidación y la actividad antioxidante.

En pacientes con glaucoma observaron menor concentración de ET-1. La suplementación con Antocianinas normaliza los valores de ET-1 circulantes. En el mismo estudio también se pudo observar el mantenimiento del aumento del flujo sanguíneo en el nervio óptico a los 12 y 24 meses de suplementación con antocianinas [28].

### **Vitamina B3 (Niacinamida o Nicotinamida)**

La vitamina B en forma de niacinamida es un precursor de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+), una molécula oxidante esencial para el funcionamiento mitocondrial y los procesos de respiración que terminan generando ATP vital para la supervivencia de la célula ganglionar de retina. Los niveles de NAD+ en las mitocondrias retinales (y en el plasma) decrecen con la edad y esta falta de NAD+ hace más susceptibles a las células ganglionares de retina a los déficits energéticos, la disfunción mitocondrial y al daño causado por elevada presión intraocular [31]. Además, se ha descrito reducciones en el nivel de NAD+ en varias enfermedades neurodegenerativas, incluido el glaucoma [10].

Hay una clara relación entre niveles bajos de NAD+ en plasma, una pobre función mitocondrial y el desarrollo de los cambios glaucomatosos. En el estudio de Williams et al. se estudió la eficacia de la suplementación oral de vitamina B3 y su efecto sobre la prevención y mejora de síntomas del glaucoma en modelos animales de glaucoma hipertensivo (ratones). En estos ratones con glaucoma observaron la reducción de los niveles de NAD+ y glutatión en las células ganglionares de retina respecto al grupo control (sano). La administración de

vitamina B vía oral previno el declive de los niveles de NAD<sup>+</sup> en el tiempo, sin afectar a la presión intraocular. El estudio reportó en un periodo de 12 meses de suplementación, el 70% de los ratones susceptibles al glaucoma estaban protegidos contra el daño glaucomatoso. La vitamina B3 redujo la incidencia de la degeneración del nervio óptico, previno la pérdida de CGR, el adelgazamiento de la fibra nerviosa retinal y inhibiendo la formación de mitocondrias disfuncionales [32].

En otro estudio se observó que la vitamina B3 protege a la CGR del daño metabólico en modelos animales. El NAD es esencial para la supervivencia de la CGR ya que colabora en la formación de ATP, control del estrés oxidativo, expresión de genes y reparación del ADN. Concluyeron que la vitamina B3 es un potente neuroprotector [33].

#### **Vitamina B9 (ácido fólico) y Vitamina B12**

Se ha estudiado el efecto de las vitaminas B9 y B12 sobre todo para tratamiento del glaucoma exfoliativo. En el glaucoma exfoliativo la PIO puede estar aumentada debido al estrechamiento del ángulo de filtración, a la pérdida de proteínas al interior de la cámara anterior y acumulación de material de exfoliación en la red trabecular. Actualmente no hay estrategias para la prevención de este tipo de glaucomas [34].

Un posible factor de riesgo de desarrollar glaucoma exfoliativo es la homocisteína; un aminoácido que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina. La única fuente de metionina es la ingesta, a

partir de proteínas animales. El metabolismo de la homocisteína está muy relacionado con las vitaminas B6, B12 y ácido fólico, que actúan como cofactores en sus distintas transformaciones [35].

Cuando la homocisteína está elevada puede fomentar la formación de material de exfoliación al contribuir al daño vascular (oclusión de venas y arterias), al estrés oxidativo y causar alteraciones de la matriz extracelular. Los niveles de homocisteína en el plasma, el humor acuoso y las lágrimas se han observado elevados en pacientes con glaucoma exfoliativo y pacientes con enfermedades vasculares. Reducir los niveles de homocisteína puede ser un objetivo en la prevención del glaucoma exfoliativo, centrándose en aumentar la ingesta de vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico (B9) [34], [36].

En un estudio se observó que la ingesta de ácido fólico reducía los niveles basales de homocisteína en un 25%. También observaron la relación entre niveles altos de homocisteína y el glaucoma exfoliativo [36].

En un estudio prospectivo realizado por J. H. Kang et. al. monitorizaron la ingesta de vitaminas B6, B12 y B9 de pacientes humanos durante un periodo de 20 años. Se observó una tendencia a un riesgo menos de glaucoma exfoliativo en aquellos participantes con mayor ingesta de vitamina B9. Todas las vitaminas estudiadas tienen efecto reductor de los niveles de homocisteína pero todos los participantes excedían la ingesta mínima recomendada de B6 y B12, por lo que no se vio relación con la homocisteína en este estudio [34].

## **Bibliografia**

- [1] R. N. Weinreb, T. Aung, and F. A. Medeiros, 'The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review.', *JAMA*, vol. 311, no. 18, pp. 1901–11, May 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3192.
- [2] A. Martucci, R. Mancino, M. Cesareo, M. D. Pinazo-Duran, and C. Nucci, 'Combined use of coenzyme Q10 and citicoline: A new possibility for patients with glaucoma', *Frontiers in Medicine*, vol. 9. Frontiers Media S.A., Dec. 15, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.1020993.
- [3] A. K. Cybulska-Heinrich, M. Mozaffarieh, and J. Flammer, 'Ginkgo biloba: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma', 2012. [Online]. Available: <http://www.molvis.org/molvis/v18/a42>
- [4] G. Jóhannesson, A. Eklund, and C. Lindén, 'Intracranial and Intraocular Pressure at the Lamina Cribrosa: Gradient Effects.', *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 18, no. 5, p. 25, Apr. 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0831-9.
- [5] J. Flammer, 'The vascular concept of glaucoma.', *Surv Ophthalmol*, vol. 38 Suppl, pp. S3-6, May 1994, doi: 10.1016/0039-6257(94)90041-8.
- [6] R. S. Chong and K. R. Martin, 'Glial cell interactions and glaucoma.', *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 26, no. 2, pp. 73–7, Mar. 2015, doi: 10.1097/ICU.000000000000125.
- [7] G. Tezel, 'Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences.', *Prog Retin Eye Res*, vol. 25, no. 5, pp. 490–513, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
- [8] S. H. Shim, J. M. Kim, C. Y. Choi, C. Y. Kim, and K. H. Park, 'Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma', *J Med Food*, vol. 15, no. 9, pp. 818–823, Sep. 2012, doi: 10.1089/jmf.2012.2241.
- [9] L. Rossetti *et al.*, 'The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: the results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial', *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 261, no. 6, pp. 1659–1668, Jun. 2023, doi: 10.1007/s00417-022-05947-5.
- [10] J. Pietris, 'The Role of NAD<sup>+</sup> and Nicotinamide (Vitamin B3) in Glaucoma: A Literature Review', 2022.
- [11] G. Roberti *et al.*, 'Cytidine 51-diphosphocholine (Citicoline) in glaucoma: Rationale of its use, current evidence and future perspectives', *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 12. MDPI AG, pp. 28401–28417, Nov. 30, 2015. doi: 10.3390/ijms161226099.
- [12] J. J. Secades, 'Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update.', *Rev Neurol*, vol. 63, no. S03, pp. S1–S73, Dec. 2016.
- [13] L. Ottobelli, G. L. Manni, M. Centofanti, M. Iester, F. Allevena, and L. Rossetti, 'Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression?', *Ophthalmologica*, vol. 229, no. 4, pp. 219–26, 2013, doi: 10.1159/000350496.

- [14] F. Oddone *et al.*, 'Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review', *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 3, p. 281, Mar. 2021, doi: 10.3390/ph14030281.
- [15] P. Skopiński *et al.*, 'New perspectives of immunomodulation and neuroprotection in glaucoma', *Central European Journal of Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 105–110, 2021, doi: 10.5114/ceji.2021.104329.
- [16] A. K. Sahin and A. Uzun, 'Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma', *Int J Ophthalmol*, vol. 15, no. 3, pp. 483–488, Mar. 2022, doi: 10.18240/ijo.2022.03.17.
- [17] J. Kleijnen and P. Knipschild, 'Ginkgo biloba for cerebral insufficiency.', *Br J Clin Pharmacol*, vol. 34, no. 4, pp. 352–8, Oct. 1992, doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb05642.x.
- [18] A. Harris *et al.*, 'The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma', *Acta Ophthalmol*, vol. 96, no. 2, pp. e237–e241, Mar. 2018, doi: 10.1111/aos.13530.
- [19] K. Hirooka, M. Tokuda, O. Miyamoto, T. Itano, T. Baba, and F. Shiraga, 'The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma', *Curr Eye Res*, vol. 28, no. 3, pp. 153–157, Mar. 2004, doi: 10.1076/ceyr.28.3.153.26246.
- [20] R. Abdel-Kader *et al.*, 'Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761).', *Pharmacol Res*, vol. 56, no. 6, pp. 493–502, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.phrs.2007.09.011.
- [21] K. K. Abu-Amero, J. Morales, and T. M. Bosley, 'Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma.', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 47, no. 6, pp. 2533–41, Jun. 2006, doi: 10.1167/iovs.05-1639.
- [22] J. W. Park, H. J. Kwon, W. S. Chung, C. Y. Kim, and G. J. Seong, 'Short-term effects of Ginkgo biloba extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma.', *Korean J Ophthalmol*, vol. 25, no. 5, pp. 323–328, 2011, doi: 10.3341/kjo.2011.25.5.323.
- [23] F. Sofi *et al.*, 'Role of haemorheological factors in patients with retinal vein occlusion.', *Thromb Haemost*, vol. 98, no. 6, pp. 1215–9, Dec. 2007.
- [24] S.-Y. Huang, C. Jeng, S.-C. Kao, J. J.-H. Yu, and D.-Z. Liu, 'Improved haemorrheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy.', *Clin Nutr*, vol. 23, no. 4, pp. 615–21, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.010.
- [25] J. Lee, S. W. Sohn, and C. Kee, 'Effect of ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma', *J Glaucoma*, vol. 22, no. 9, pp. 780–784, Dec. 2013, doi: 10.1097/IJG.0b013e3182595075.
- [26] Y. Wu, S. Li, W. Cui, X. Zu, J. Du, and F. Wang, 'Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation.',

- Phytomedicine*, vol. 15, no. 3, pp. 164–9, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.phymed.2007.12.002.
- [27] M. A. Bayar *et al.*, 'The effect of EGb-761 on morphologic vasospasm in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage.', *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 42, no. 3, pp. 395–402, Sep. 2003, doi: 10.1097/00005344-200309000-00011.
- [28] K. Yoshida, I. Ohguro, and H. Ohguro, 'Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma', *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 29, no. 5, pp. 480–487, 2013, doi: 10.1089/jop.2012.0198.
- [29] R. Rosenthal and M. Fromm, 'Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy.', *Br J Pharmacol*, vol. 162, no. 4, pp. 806–16, Feb. 2011, doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01103.x.
- [30] O. Nakamura *et al.*, 'Bilberry extract administration prevents retinal ganglion cell death in mice via the regulation of chaperone molecules under conditions of endoplasmic reticulum stress', *Clinical Ophthalmology*, vol. 11, pp. 1825–1834, Oct. 2017, doi: 10.2147/OPHTH.S145159.
- [31] S. Bhartiya, 'Niacinamide and Neuroprotection: The Glaucoma Holy Grail', *Journal of Current Glaucoma Practice*, vol. 16, no. 3. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, pp. 141–143, Sep. 01, 2022. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1390.
- [32] P. A. Williams *et al.*, 'Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice', *Science (1979)*, vol. 355, no. 6326, pp. 756–760, Feb. 2017, doi: 10.1126/science.aal0092.
- [33] J. R. Tribble *et al.*, 'Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction', *Redox Biol*, vol. 43, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.redox.2021.101988.
- [34] J. H. Kang, S. J. Loomis, J. L. Wiggs, W. C. Willett, and L. R. Pasquale, 'A prospective study of folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma', *JAMA Ophthalmol*, vol. 132, no. 5, pp. 549–559, 2014, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.100.
- [35] S. García *et al.*, 'UNA INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? HOMOCYSTEINE. THE CARDIOVASCULAR RISK FACTOR OF THE NEXT MILLENIUM?', *AN. MED. INTERNA (Madrid)*, vol. 18, pp. 211–217, 2001.
- [36] F. M. Türkcü, O. G. Köz, A. Yarangümel, V. Oner, and G. Kural, 'Plasma homocysteine, folic acid, and vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and normotensive glaucoma.', *Medicina (Kaunas)*, vol. 49, no. 5, pp. 214–8, 2013.