Artículo de revisión

**Patogénesis y factores nutricionales en el manejo del Glaucoma de Presión
Normal**

Eduardo Arenas Archila

Médico oftalmólogo

María Alejandra Echandía García

Medica residente

Universidad El Bosque

Email: earenascable@gmail.com; mechandiag@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9670-8251>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en la presente publicación.

Patogénesis y factores nutricionales en el manejo del glaucoma de presión normal

Resumen

El glaucoma de presión normal (NTG) es un tipo de glaucoma primario de ángulo abierto con predominio racial importante; que se caracteriza por la excavación progresiva de la cabeza del nervio óptico con registros de presiones intraoculares aparentemente normales. Desde el punto de vista fisiopatológico el (NTG) tiene numerosas diferencias con el glaucoma de ángulo abierto (OAGL), como lo demuestran diferentes publicaciones cuando se comparan, los campos visuales, la apariencia del nervio óptico, la presencia de hemorragias y los factores fisiopatológicos que además se acompañan de patrones específicos en la pérdida del campo visual. Según diversos estudios los factores nutricionales tienen un papel importante en su manejo terapéutico, pero se requieren estudios que sustenten esta conducta. Se realizó una revisión bibliográfica sobre lo acordado en relación NTG, sus posibles etiologías, morfología, detalles epidemiológicos y su especial relación con los factores nutricionales.

Abstract

Normal-Tension Glaucoma (NTG) is a type of primary open-angle glaucoma with significant racial prevalence, characterized by progressive excavation of the optic nerve head with apparently normal intraocular pressure registers. From a pathophysiological perspective, NTG has several differences with open-angle glaucoma (OAG), as shown by different publications that compare visual fields, optic nerve appearance, presence of hemorrhages and pathophysiological factors that are also accompanied by specific patterns in visual field loss. Various studies report nutritional factors play an important role in therapeutic management of NTG, though further studies are required to support this conduct. Bibliographic revision was lead regarding NTG, its possible etiology and morphology, epidemic details and its special relation with nutritional factors.

Palabras clave: glaucoma de presión normal; nutrientes; diagnóstico; defectos del campo visual.

Key words: Normal pressure glaucoma; nutrients; diagnosis; visual field defects.

1. Introducción

El glaucoma de presión normal (NTG) fue descrito por primera vez en 1896 (1) y posteriormente se interpretó fisiopatológicamente como un proceso vascular esclerótico dentro del nervio óptico.(2)(3) Su diferencia con los otros tipos de glaucoma es amplia en relación a su manejo, evolución, tratamiento; en especial con el glaucoma de ángulo abierto (OAG) que, aunque tiene una imagen gonioscopia similar, hay importantes particularidades en el NTG en su etiología evolución, epidemiología, sintomatología y morfología del polo posterior, que desde luego inciden en su manejo diagnóstico y tratamiento. (4)(5)(6)

2. Epidemiología y predominio racial

Las tasas de prevalencia de OAG varían según diferentes estudios poblacionales entre 0,5% a 8,8% (7) aunque las cifras comparativas son distintas de acuerdo a la etnia, la edad, y el método de estudio. La incidencia de NTG en poblaciones asiáticas es mayor que en los países occidentales según diferentes estudios; una publicación de Mason muestra que la proporción de OAG en asiáticos es de solo del 1% mientras que NTG puede encontrarse en el 46.9 % (8) y hasta en el 92%. Según Iwase (9). Zhao et al., publicaron un metaanálisis sobre una población de más de treinta mil habitantes en Beijín China; con diagnóstico de glaucoma entre los cuales el 70% eran NTG; (10) constituyéndose este tipo de glaucoma la mayor proporción del grupo de OAG en poblaciones asiáticas; con proporciones (11) de NTG en el 46,9% (12) y el 93,3%.(13) . En una revisión realizada por Bonomi et al.,

en Italia en una población de 5816 personas, el 3,5% tenían OAG y solo el 0.6% NTG (14). En un estudio longitudinal retrospectivo se evaluó la progresión funcional y estructural en cohortes coreanas y estadounidenses; la cohorte coreana demostró predominantemente NTG, mientras que en la cohorte estadounidense predominó el glaucoma de presión alta. (15)

3. Campos visuales en el glaucoma de presión normal

Los campos visuales en el NTG, se caracterizan por una excavación progresiva de la cabeza del nervio óptico acompañada de patrones de pérdida de campo en muchas ocasiones diferentes a los hallazgos en el OAG, (16). Estos hallazgos, consisten en pérdidas focalizadas cerca del centro de fijación en el sector supero nasal del polo posterior, que pueden explicarse por la fisiopatología distinta que el NTG presenta; según Nitta y otros autores hay un aumento sectorial de la capa de fibras del nervio óptico en el NTG. (17)(18)(19)

4. Nervio óptico

Existen múltiples referencias en relación con las diferencias que existen entre los aspectos morfológicos y fisiopatológicos del nervio óptico en NTG y otros tipos de glaucomas. La alteración del nervio óptico en el NTG se asocia a un cambio histológico en las capas de fibras nerviosas de la retina que se caracterizan por una forma de torsión especial, en el nervio óptico. De acuerdo a Park H-YL et al., concluyen que los ojos de pacientes con NTG presentan mayor torsión de la

cabeza del nervio óptico en comparación con los ojos de pacientes con OAG y la dirección de inclinación de la cabeza del nervio óptico y la torsión se relacionan con la localización del defecto del campo visual solo en NTG.(20)

5. Hemorragias

Las hemorragias observadas en el NTG fueron descritas en 1986 por Kitazawa et al., con características distintas a las encontradas en el OAG. (21) Según una publicación reciente de Nitta et al., en el NTG existe un tipo especial de hemorragias peri papilares o papilares en llama o en astilla (splinter-like or flame-shaped hemorrhage at or adjacent to the optic nerve head) que pueden causar el deterioro estructural y vascular.(13)(18)(22) Los pacientes con NTG tienen más probabilidades de desarrollar hemorragias del disco óptico en comparación con los de OAG con su presión intraocular (PIO) elevada.(21) Según diferentes estudios estas hemorragias se explican por variaciones en la presión arterial (23)(24) y por anomalías del endotelio vascular sistémico.(23)(25)(26)(27)(28)(29)

6. Fisiopatología

Diversas investigaciones han demostrado que en el NTG existe una neuropatía óptica (GON) responsable de la pérdida progresiva de la visión, y disminución del flujo vascular a nivel del nervio óptico responsable de la pérdida progresiva de axones. (30)(31)(32)(33)(34)(35)

En el NTG tiene hallazgos morfológicos comunes por estar dentro del espectro de los glaucomas de ángulo abierto, como lo son la pérdida del anillo neuroretiniano,

aumento de la excavación, atrofia peripapilar; pero además hay una contrapresión fisiológica contra la PIO (presión intraocular) que es la presión orbitaria del líquido cefalorraquídeo, ambas presiones forman una presión trans-diferencial en lámina cribosa (TLCPD); que en estos pacientes se encuentra elevada y ejerce fuerza sobre las fibras del nervio óptico (29) responsable de la alteración a nivel de éste. (7)(36) Además, dada la alta incidencia de miopía en la población oriental la elongación del globo ocular hace que la lámina cribosa sea más elongada, lo que incidiría también en la patogénesis del NTG. (37)(38)(39)

Hay varios planteamientos fisiopatológicos sobre el NTG; uno es que la esclera que soporta la carga deja de funcionar adecuadamente y presenta una falla que conduce a un arqueamiento posterior de la lámina cribosa, asociado a un deterioro concomitante del soporte de las células neuronales y gliales. El arqueamiento posterior produce una axonopatía y una pérdida del campo visual ,a causa de la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico y por debilidad del tejido conectivo, factores genéticos, mecanismos vasculares, alteraciones autoinmunes y agresiones inflamatorias.(29)(36)(40)(41)

Se ha planteado que la hipotensión nocturna, la desregulación vascular y la disfunción autonómica están asociados en el NTG y la mayor resistencia vascular documentada sugiere alguna alteración de los mecanismos reguladores del tono de los vasos.(42)Otra hipótesis propone una desviación inmune con abundancia de paraproteínas y autoanticuerpos séricos. (26) Un estudio demostró que el NTG podría ser más común en pacientes con trastornos del colágeno. (43)

Estudios genéticos sugieren que dos polimorfismos de OPA1 están asociados con NTG. La haploinsuficiencia de OPA1 produce disfunción mitocondrial y causa una atrofia óptica.(44)

Una consideración relevante, que sirve de soporte al papel de la ingesta de nutrientes en el manejo del NTG, es el estrés oxidativo. La ausencia de oxígeno y nutrientes, con posterior reperusión desencadena una respuesta inflamatoria con daño oxidativo crónico. Todo esto conduce a apoptosis de las células ganglionares de la retina por envejecimiento acelerado y cambio en el microambiente celular, lo que comúnmente se conoce como neuropatía óptica glaucomatosa.(40)(42)

7. Factores independientes de la presión intraocular

El control de la PIO puede ser insuficiente en los pacientes con NTG, la estabilidad cardiovascular y la neuro protección juegan un papel importante.(36)

7.1 Neuroprotección:

Salvar y restaurar neuronas lesionadas es un reto en el manejo del NTG, no obstante, la búsqueda de agentes neuroprotectores, ha sido ardua. Los antagonistas del receptor NMDA como la memantina, se han considerado para este propósito, pero faltan resultados significativos comparados con el placebo. Se siguen investigando otras vías bioquímicas y agentes farmacéuticos que pueden ser beneficiosos para la supervivencia de las células ganglionares como agonistas dopaminérgicos, agentes cannabinoideos, estrógenos, entre otros.(36)(42)

7.2 Hipoperfusión:

El flujo sanguíneo al nervio óptico insuficiente o desequilibrado puede llevar a lesiones por reperfusión isquémica; la migraña, la enfermedad de Raynaud, la apnea obstructiva del sueño, la anemia, la insuficiencia cardíaca, las arritmias cardíacas, la hipertensión o la hipotensión arterial especialmente nocturna, pueden también ser causa.(36)(45) La elección de medicamentos antihipertensivos y protectores cardiovasculares juegan un papel importante en la prevención de la progresión del NTG. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores del receptor de angiotensina II también pueden tener un efecto adicional al aumentar los niveles de bradicinina, protegiendo las células de la retina y aumentando las prostaglandinas, facilitando el flujo de salida del humor acuoso.(36)(46) Además, el uso asociado de estatinas para pacientes con hiperlipidemia y la metformina para pacientes con diabetes, pueden ofrecer un beneficio adicional en la prevención de la progresión del NTG al reducir la neurotoxicidad y la apoptosis.(36)

7.3 Suplementos:

Se ha planteado que el consumo de ginkgo biloba, un compuesto vegetal, ha disminuido la progresión de la neuropatía glaucomatosa, actuando en la reducción de la pérdida de campo visual, al mejorar el flujo sanguíneo cerebral y ocular y la sensibilidad retiniana, sin afectar la PIO, la tensión arterial o la frecuencia cardíaca. La dosis recomendada es 120 mg día. El resveratrol es un suplemento que se puede encontrar en las uvas rojas, maní, bayas y vino tinto, presenta altas propiedades antioxidantes, actúa como vasoprotector al inhibir la síntesis de endotelina-1,

aumenta el flujo sanguíneo al nervio óptico.(36)(47) Otros antioxidantes que se han estudiado son la creatina, el ácido α -lipoico y la nicotinamida que tienen un uso potencial para prevenir la muerte de las células ganglionares de la retina.(36) Kyoung et al., en 2011 sugiere dietas ricas en fibra, calcio, fósforo, hierro, sodio, potasio, β -caroteno, retinol, vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina y vitamina C, pues están relacionadas con buenos resultados en pacientes con NTG. (48)

8. Nutrientes en el manejo del NTG

Las intervenciones nutricionales en el manejo del NTG han sido motivo de diversas investigaciones , ya que se sustentan en el mecanismo fisiopatológico dado por estrés oxidativo y el alto potencial antioxidante de algunos nutrientes. Una revisión sistemática reciente sugiere que los flavonoides ejercen un efecto beneficioso especialmente en términos de mejorar el flujo sanguíneo ocular y retrasar la progresión de pérdida del campo visual. (42)(49) Los suplementos que contienen forskolina han demostrado la capacidad de reducir la PIO más allá de los niveles alcanzados con solo la terapia tradicional.(42)

Diferentes combinaciones de nutrientes como el ginkgo biloba, la catequina, las antocianinas (arándano y grosella negra, azafrán , ginseng, vitamina C, la E, y los suplementos multinutrientes, han demostrado efectos beneficiosos en la prevención y/o progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa en el NTG, a consecuencia de sus factores neuroprotectores sobre la retina y el nervio óptico. Algunos de estos nutrientes, con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, poseen una intervención directa en la mecánica de la enfermedad, ya que están implicados en la reducción de la PIO basal y en la mejoría del flujo sanguíneo ocular; tienen efectos

en la conservación de la integridad de las células ganglionares de la retina puesto que apoyan la función mitocondrial y disminuyen su capacidad apoptótica. (42)(50)

Los antioxidantes intervienen de forma directa en la reparación y remodelación de los tejidos. Aunque el efecto principal ha sido estudiado en la PIO principalmente, el suplemento de vitaminas alcanza una reducción de la presión intraocular (PIO) hasta del 20% de su valor inicial a los 40 días de su consumo.(42)(51) En la dieta diaria se pueden incorporar estas sustancias en las verduras de hojas verdes y frutas especialmente las rojas (como las uvas en cuya cáscara se encuentran las antocianinas).(36)(49)(52)

Se ha evidenciado que las concentraciones de ácido ascórbico están reducidas en humor acuoso en pacientes con glaucoma en general;(53) si se habla específicamente de NTG, en 2010 Yuki K et al., evidenció que los pacientes con esta condición tenían niveles séricos más bajos de ácido ascórbico;(54) al parecer, también presentan elevación de citoquinas proinflamatorias y de factor de necrosis tumoral, lo que demuestra una relación entre la neuropatía óptica glaucomatosa, el estrés oxidativo y los bajos niveles de vitamina C.(53) En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos se quiso establecer la asociación entre el glaucoma y la ingesta de suplementos vitamínicos, y se evaluaron los niveles séricos de vitaminas A,C y E en pacientes mayores de 40 años con o sin diagnóstico de glaucoma a quienes se les cuestionó sobre el consumo de suplementos, se sometieron a mediciones séricas de vitaminas.(53) Se encontró que el consumo de la vitamina C se asoció con una menor probabilidad de la enfermedad aunque no hubo relación con los

niveles séricos, mientras para las vitaminas A y E no se documentó asociación con la prevalencia de glaucoma.(53)

La ingesta continúa de antioxidantes en la dieta como retinol, vitamina B1 y vitamina C tiene la capacidad de disminuir hasta 2 veces el riesgo de glaucoma en comparación con un bajo consumo de nutrientes, datos útiles en el manejo y la prevención primaria.(55) En la población coreana se documentó que las personas con NTG mostraron una ingesta reducida de Niacina y que la mayor ingesta de Riboflavina y iacina se asocia con menor riesgo de glaucoma. (56)

El Gingko biloba reduce la agregación plaquetaria y aumenta la vasodilatación, (49)(57) mejora el suministro de sangre al nervio óptico y la retina y ejerce una acción neuro protectora al inhibir la apoptosis (47). En un análisis retrospectivo se documentó que el extracto de ginkgo biloba y las antocianinas de arándano mejoran la función visual en pacientes con NTG; como complemento en el tratamiento. (58)

Dicho lo anterior, en pacientes con NTG la ingesta de nutrientes específicos contribuye al control de la PIO basal y a obtener estabilidad vascular y endotelial.

9. Conclusión

El NTG es un tipo de glaucoma de ángulo abierto que afecta con elevada prevalencia a la población de origen asiático. Aunque la presión intraocular se encuentra en límites normales, disminuir la PIO como objetivo terapéutico tiene un efecto en la reducción de la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa. Los factores nutricionales tienen un papel muy importante en el manejo terapéutico del NTG especialmente en relación con la ingesta de niacina, vitamina C y flavonoides.

10. Referencias

- (1) Weekers De. Traité the iritiaue et pratique des malidies des yeux Ann Occulusti. 1896 ;116:249.
- (2) Morax F. Glaucoma. Ann ocul 1916:153:25-29.
- (3) Magitot A. On the intracranial origin of optic atrophy of primary glaucoma. Ann Ottalmol Clin Ocul 1948 -04;74(4):309-313.
- (4) Duke Elder. The CV Mosby Company. : System of Ophthalmology; 1966.
- (5) Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies. Surv Ophthalmol 1995 -05;39 Suppl 1:49.
- (6) Pasquale LR. Normal-Tension Glaucoma. 5th ed.: Ophthalmology; 2019.
- (7) Cho H, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. Surv Ophthalmol 2014 Jul-Aug;59(4):434-447.
- (8) Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, Martone JF, Cowan CL, Gear JC, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. Ophthalmology 1989 -09;96(9):1363-1368.
- (9) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology 2004 -09;111(9):1641-1648.

(10) Zhao J, Solano MM, Oldenburg CE, Liu T, Wang Y, Wang N, et al. Prevalence of Normal-Tension Glaucoma in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2019 -03;199:101-110.

(11) Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liza-Sharmini AT, Ahmad MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2533-2539.

(12) Pakravan M, Yazdani S, Javadi M, Amini H, Behroozi Z, Ziaei H, et al. A population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in central Iran: the Yazd eye study. *Ophthalmology* 2013 -10;120(10):1977-1984.

(13) Lee JY, Sung KR, Lee JY. Comparison of the Progression of High- and Low-tension Glaucoma as Determined by Two Different Criteria. *Korean J Ophthalmol* 2016 -02;30(1):40-47.

(14) Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998 -02;105(2):209-215.

(15) Kostanyan T, Sung KR, Schuman JS, Ling Y, Bilonick RA, Ishikawa H, et al. Glaucoma Structural and Functional Progression in American and Korean Cohorts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 /06/11;56(7):621-621.

(16) Motolko M, Drance SM, Douglas GR. Visual field defects in low-tension glaucoma. Comparison of defects in low-tension glaucoma and chronic open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982 -07;100(7):1074-1077.

(17) Han JC, Han SH, Park DY, Lee EJ, Kee C. Clinical Course and Risk Factors for Visual Field Progression in Normal-Tension Glaucoma With Myopia Without Glaucoma Medications. *Am J Ophthalmol* 2020 -01;209:77-87.

(18) Nitta K, Sugiyama K, Wajima R, Tachibana G, Yamada Y. Associations between changes in radial peripapillary capillaries and occurrence of disc hemorrhage in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019 -09;257(9):1963-1970.

(19) Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999 -02;237(2):105-108.

(20) Park HL, Lee K, Lee K, Shin HY, Park CK. Torsion of the optic nerve head is a prominent feature of normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 -11-25;56(1):156-163.

(21) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1986 -06;93(6):853-857.

(22) Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol* 2014 -05;157(5):945-952.

(23) Kwon J, Lee J, Choi J, Jeong D, Kook MS. Association Between Nocturnal Blood Pressure Dips and Optic Disc Hemorrhage in Patients With Normal-Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2017 -04;176:87-101.

- (24) Bowe A, Grünig M, Schubert J, Demir M, Hoffmann V, Kütting F, et al. Circadian Variation in Arterial Blood Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015 -09;28(9):1077-1082.
- (25) Cellini M, Possati GL, Profazio V, Sbrocca M, Caramazza N, Caramazza R. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997(224):11-13.
- (26) Haefliger IO, Flammer J, Bény JL, Lüscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001 -03;20(2):209-225.
- (27) Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, Matsumoto C, Higashide T, Shirakashi M, et al. Factors Associated with Progression of Japanese Open-Angle Glaucoma with Lower Normal Intraocular Pressure. *Ophthalmology* 2019 -08;126(8):1107-1116.
- (28) Li M, Cai Y, Pan Y, Qiao R, Fang Y, Liu L, et al. [Clinical characteristics of eyes with unilateral disc hemorrhage in normal tension glaucoma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011 -02-22;91(7):445-450.
- (29) Pournaras CJ, Riva CE, Bresson-Dumont H, De Gottrau P, Bechetoille A. Regulation of optic nerve head blood flow in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2004 May-Jun;14(3):226-235.
- (30) Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, DuPont J. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 -11;39(12):2329-2336.

(31) Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002 -07;21(4):359-393.

(32) Quaranta L, Floriani I. The rate of progression and ocular perfusion pressure in the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011 -11;152(5):880; author reply 880-881.

(33) Sung KR, Cho JW, Lee S, Yun S, Choi J, Na JH, et al. Characteristics of visual field progression in medically treated normal-tension glaucoma patients with unstable ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 -02-09;52(2):737-743.

(34) Okumura Y, Yuki K, Tsubota K. Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica* 2012;228(1):36-41.

(35) Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med* 2019 -01;17(1):563-574.

(36) Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019 Nov-Dec;8(6):457-468.

(37) Jonas JB, Nagaoka N, Fang YX, Weber P, Ohno-Matsui K. Intraocular Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy in High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017 -11-01;58(13):5897-5906.

(38) Jonas JB, Ohno-Matsui K, Panda-Jonas S. Optic Nerve Head Histopathology in High Axial Myopia. *J Glaucoma* 2017 -02;26(2):187-193.

(39) Nakanishi H, Akagi T, Hangai M, Kimura Y, Suda K, Kumagai KK, et al. Sensitivity and specificity for detecting early glaucoma in eyes with high myopia from normative database of macular ganglion cell complex thickness obtained from normal non-myopic or highly myopic Asian eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 -07;253(7):1143-1152.

(40) Anderson DR. Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma). *Indian J Ophthalmol* 2011 -01;59 Suppl:97.

(41) Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994 -11;101(11):1851-1855.

(42) Loskutova E, O'Brien C, Loskutov I, Loughman J. Nutritional supplementation in the treatment of glaucoma: A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2019 Mar - Apr;64(2):195-216.

(43) Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, et al. Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Jpn J Ophthalmol* 1999 Nov-Dec;43(6):539-542.

(44) Chen Y, Chen S, Liu C. The relationship between optic atrophy 1 polymorphism and normal tension glaucoma in Taiwan. *Taiwan J Ophthalmol* 2018 Apr-Jun;8(2):82-86.

(45) Raman P, Suliman NB, Zahari M, Kook M, Ramli N. Low nocturnal diastolic ocular perfusion pressure as a risk factor for NTG progression: a 5-year prospective study. *Eye (London)* 2018 Jul;32(7):1183-1189.

(46) Kashiwagi K, Tsumura T, Tsukahara S. Long-term effects of latanoprost monotherapy on intraocular pressure in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008 -12;17(8):662-666.

(47) Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Orgül S, Flammer J. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2008 Sep-Oct;53(5):479-505.

(48) Ma KT, Kim CY, Seong GJ, Lee SH, Park JW, Ha SJ, et al. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients in South Korea. *Int Ophthalmol* 2011 -10;31(5):355-361.

(49) Quaranta L, Riva I, Floriani I. Ginkgo biloba extract improves visual field damage in some patients affected by normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 -04-15;55(4):2417.

(50) Ramdas WD, Schouten, Jan S. A. G., Webers CAB. The Effect of Vitamins on Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018 -03-16;10(3).

(51) Pescosolido N, Librando A. Oral administration of an association of forskolin, rutin and vitamins B1 and B2 potentiates the hypotonising effects of pharmacological treatments in POAG patients. *Clin Ter* 2010;161(3):81.

(52) Park JW, Kwon HJ, Chung WS, Kim CY, Seong GJ. Short-term effects of Ginkgo biloba extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2011 -10;25(5):323-328.

(53) Wang SY, Singh K, Lin SC. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye (Lond)* 2013 -04;27(4):487-494.

(54) Yuki K, Murat D, Kimura I, Ohtake Y, Tsubota K. Reduced-serum vitamin C and increased uric acid levels in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 -02;248(2):243-248.

(55) Ramdas WD, Wolfs RCW, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong, Paulus T. V. M., Vingerling JR, et al. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2012 -05;27(5):385-393.

(56) Jung KI, Kim YC, Park CK. Dietary Niacin and Open-Angle Glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients* 2018 -03-22;10(4).

(57) Bartlett H, Eperjesi F. An ideal ocular nutritional supplement? *Ophthalmic Physiol Opt* 2004 -07;24(4):339-349.

(58) Shim SH, Kim JM, Choi CY, Kim CY, Park KH. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. J Med Food 2012 -09;15(9):818-823.