

Beslenme ve Vitamin Destek Tedavisinin Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Etkililiği: Güncel Yaklaşımlar

Effectiveness of Nutrition and Vitamine Supplement Therapy on Age-Related Macular Degeneration: Current Approaches: Review

Tuba ÇELİK^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Gerede Devlet Hastanesi,
Bolu

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 09.09.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tuba ÇELİK
Gerede Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
drtubacelik@yahoo.com

ÖZET Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, yaşlı nüfusta görme kaybının en sık sebeplerinden biridir. Makulanın ilerleyici dejeneratif bozukluğu santral görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Görme kaybı tipik olarak sıvı birikimi, kanama, lipid eksüdasyonu ve fibroz ile birlikte giden, atrofi veya koroid neovaskülarizasyonu sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır. Hastalık, vakaların yaklaşık %10'unu oluşturan, makula bölgesindeki alta yer alan koroidal damarlardan gelişen yeni damar oluşumu ile karakterize eksüdatif ya da neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturan, uzun zaman sürecinde görmenin yavaş azaldığı, fotoreseptör kaybı ve coğrafi atrofi ile karakterize atrofik ya da kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olarak iki kategoride incelenmektedir. Tanı konulan hastaların %90'ını atrofik tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu oluştursa da, eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumludur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu açısından risk faktörlerine sahip hastaların yönetimiyle ilgili birçok çalışma yapılmış ve yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, en yaygın kullanılan ve üzerinde en çok tartışılan besin maddeleri, B, C, D ve E vitaminleri ile karotenoidlerden beta-karoten, lutein ve zeaksantin, omega 3 yağ asidi ve çinko desteğinin etkililiği ile ilgili son gelişmeler ve şu an için uygulanması önerilen besin ve vitamin desteği tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Makula dejenerasyonu; beslenme tedavisi; antioksidanlar

ABSTRACT Age related macular degeneration is one of the common causes of vision loss in older population. The progressive degeneration of macula may be resulted with central vision loss. Vision loss typically depends on photoreceptor dysfunction which is caused by atrophy and coroidal neovascularization associated with liquid accumulation, haemorrhage, lipid exudation and fibrosis. The disease is categorized into two main groups. Exudative or neovascular age related macular degeneration occupy 10% of cases and characterized by neovascularization depends on coroidal vessels and atrophic or dry age related macular degeneration occupy 90% of cases and characterized by vision loss in long period of time, photoreceptor dysfunction and geographic atrophy. Although 90% of the diagnosed cases is atrophic age related macular degeneration, exudative type is responsible for 90% of the disease related vision loss. Many studies have been done for the management of the patients who have risk factors for developing age-related macular degeneration. In this review, recent developments about the effectiveness of the most common and the most discussed nutrients, vitamin B, C, D, E, carotenoids such as beta-caroten, lutein and zeaxanthin and omega 3 fatty acid and zinc supplement and the current adviced nutrition and vitamin supplement therapy were discussed.

Key Words: Macular degeneration; nutrition therapy; antioxidants

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2016;25(2):112-6

doi: 10.5336/ophthal.2015-46874

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyondaki görme kaybının en sık nedenlerinden biridir.¹ Sıklığı 65-74 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulun-

muştur.² Hastalık esas olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini (RPE) etkilemektedir.¹ Görme kaybı tipik olarak sıvı birikimi, kanama, lipid eksüdasyonu ve fibroz ile birlikte giden, atrofi veya koroid neovaskülarizasyonu (KNV) sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır.³ YBMD; uzun yıllar sürecinde görmenin yavaş azaldığı, fotoreseptör kaybı ve coğrafi atrofi ile karakterize atrofik (kuru) tip ve daha sıklıkla sıvı birikimi, eksüdasyon, kanama gibi bulgularla karakterize yaş (neovasküler veya eksüdatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.⁴ Tanı konulan hastaların %90'ını kuru tip YBMD oluştursa da, yaş tip YBMD, bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %90'ından sorumludur.^{1,3,4} Günümüzde gittikçe artan tedavi seçeneklerine karşın, henüz hastalığın tam tedavisi bulunamamıştır. Özellikle atrofik tip YBMD'de korunma ve ilerlemeyi azaltıcı tedavi seçeneği sınırlı da olsa mevcuttur. Çalışmalar, atrofik YBMD tedavisinde beslenme ve vitamin desteğinin önemi üzerine odaklanmıştır.^{5,6}

Bu çalışmada, en çok kullanılan ve üzerinde en çok tartışılan besin maddeleri, B, C, D ve E vitaminleri ile karotenoidlerden beta-karoten, lutein ve zeaksantin, omega 3 ve çinko desteğinin etkililiği ile ilgili son gelişmeler tartışılmıştır.

BESLENMENİN YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNA ETKİSİ

Reaktif moleküllerin ve serbest radikallerin hücre hasarına yol açtığı ve inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. Bu durum özellikle uzun süreli güneş ışığına maruz kalmış gözlerde ve retinanın yüksek oksijen ihtiyacının olduğu durumlarda önemlidir. Oksidatif stres ve inflamasyon, birçok in vitro ve in vivo çalışmada YBMD oluşumunu ve ilerlemesini açıklamak amacıyla gösterilmiştir.⁴ Karotenoidler (beta-karoten, lutein ve zeaksantin), B, C, D ve E vitaminleri, omega 3 yağ asitleri gibi birçok besin maddesi antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermektedir.⁵ Çoklu doymamış yağ asidi [polyunsaturated fatty acid (PUFA)] retinada, özellikle de fotoreseptör dış segmentinde çok miktarda bulunmaktadır. Bunlar oksidasyona

duyarlıdır ve sabit bir tekrar yerine konma gerektirmektedir.⁷ Üzerinde en çok çalışılan PUFA, omega 3 yağ asididir. Çinko hücre bölünmesi ve hücre büyümesinde görev almaktadır. Bu mineralin YBMD'de Bruch membranını dejenerasyondan koruduğuna dair bilgiler vardır.⁸

2012 yılında birçok araştırmayı kapsayan bir çalışmada, C vitamini, E vitamini, lutein ve zeaksantini içeren karotenoidler, selenyum ve çinko içeren bir formülün YBMD'yi önlediğine ya da geciktirdiğine dair hiçbir katkının olmadığı ve bu destekleyici besinlerin etkililik ve güvenilirliklerinin daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği savunulmuştur.⁶ Bu çalışmada, "Kadınların Antioksidan ve Folik Asit Kardiyovasküler Çalışması"nda önerilen folik asit, B₆ vitamini (piridoksin hidroklorid) ve B₁₂ vitaminini (siyanokobalamin) kapsamamaktadır.⁹ Bu çalışma, daha önceden kardiyovasküler olay geçirmiş ya da herhangi bir risk faktörü içermeyen hastaların bulunduğu iki grup üzerinde uygulanmış olan, 2,5 mg/gün folik asit, 50 mg/gün vitamin B₆ ve 1 mg/gün vitamin B₁₂ kombinasyonunun etkililiğinin değerlendirildiği, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılmış olan, geniş, randomize klinik bir çalışmadır. Bu kombinasyon kardiyovasküler hastalık riskini azaltmasa da 7,3 yıllık bir izlem sonrası YBMD gelişme riskini %35-40 oranında azaltmıştır. Yine 2012 yılında yapılan çalışmada, omega 3 yağ asitlerinin YBMD riskini azalttığına dair herhangi bir durumdan bahsedilmemiştir.⁶ Ancak epidemiyolojik çalışmalar yüksek omega 3 yağ asidi içeren yiyeceklerin YBMD riskini azaltabileceğini göstermiştir.¹⁰⁻¹² Örneğin; Avustralya'da geniş bir populasyon üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, haftada bir porsiyon balık tüketen ve benzer olarak haftada bir veya iki porsiyon fındık tüketenlerde 10 yıl sonra erken YBMD gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Daha fazla tüketimin koruma etkisini güçlendirdiğine dair bir bulgu saptanmamıştır.¹²

D vitamininin YBMD'deki etkililiğini değerlendiren iyi uygulanmış bir randomize klinik çalışma yoktur. Kırk yaş üzerindeki 7.752 kişi ile yapılan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması [Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)] kesitsel çalış-

masında; her gün süt içen ve/veya en az haftada bir kez balık tüketen kişilerde erken YBMD ve yumuşak drusen geliştirme oranlarının, bu besinleri haftada birden daha az ve ayda ikiden az yiyenlere nazaran daha az olduğu görülmüştür.¹³ Ancak balıkta bulunan omega 3 yağ asidinin de bu sonucu değiştirebileceği düşünülmüştür.

Yaşa Bağlı Göz Hastalığı Çalışması [Age Related Eye Disease Study (AREDS)] ve AREDS-2, YBMD progresyonunda besinlerin rolünü gösteren en kapsamlı çalışmalardır.^{14,15} AREDS, 1995-2001 yılları arasında ABD'de yapılmış çok-merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya yaşları 55-80 yıl olan 3.640 hasta dâhil edilmiştir. YBMD, artan ciddiyete göre dört kategoride sınıflandırılmıştır.¹⁴ Birinci kategori, az sayıda küçük drusen ya da hiç drusen olmaması; ikinci kategori, pigment anomalileri, yoğun küçük drusen ya da en az bir tane orta boyutta drusen; üçüncü kategori, makula santralini içermeyen coğrafi atrofi, yoğun orta boyutlu drusen ya da bir tane büyük drusen ve dördüncü kategori, ileri YBMD ya da YBMD'ye bağlı olarak görme keskinliğinin bir gözde 20/32 seviyesinin altında olması olarak ifade edilmiştir.

Ögeler ise;

- Antioksidanlar [C vitamini (500 mg)+E vitamini (400 IU)+beta-karoten (15 mg)],
- Çinko (80 mg)+anemiyi önlemek için bakır (2 mg),
- Antioksidanlar+çinko+bakır,
- Plasebodur.

Progresyonun gözlenmesi için son kontrol 6,3 yıl sonra yapılmıştır. Sadece üçüncü ve dördüncü kategorilere bakıldığında; antioksidan, çinko ve bakır alan grup plaseboya göre %25 daha az ileri YBMD geliştirmiştir. Destek tedavisinin herhangi bir etkisi erken YBMD gruplarında (birinci ve ikinci kategoriler) gözlenmemiştir. Böylece araştırmacılar antioksidan ve çinko tedavisini 55 yaş üzeri sigara içmeyen üçüncü ve dördüncü kategorideki hastalara önermişlerdir. Bu çalışmayı kısıtlayan bir faktör, çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama popülasyona göre daha sağlıklı ve daha iyi eğitilmiş olan Kafkas ırkına mensup olmalarıdır. Buna ilave-

ten, verilen destek tedavisi ılımlı bir tedavidir ve hastaların ne kadar süreyle tedavi edileceği konusunda bir öneri de bulunulmamıştır. Başka bir çalışmada, AREDS hastalarının bu çalışmadan beş yıl sonrasında hâlen antioksidan ve çinko tedavisinin yararlı etkilerini gördükleri gösterilmiştir.¹⁶ Bu kombinasyon tedavisini alan hastalarda istatistiksel olarak ciddi bir yan etki görülmemiştir. Fakat benzer dozlarda beta-karoten alan sigara içicisi hastaların akciğer kanseri geliştirdiği gözlenmiştir.¹⁷ Ayrıca birçok araştırmacı, çalışmada kullanılan çinko dozunun fazla olduğunu ve ürünler sistem enfeksiyonlarına bağlı hastane başvurularını arttırdığını göstermiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, karotenoidlerden lutein ve zeaksantin ve omega 3 yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asidin (DHA) diyetle alınmasının yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁹ Mayıs 2013 tarihinde AREDS-2 adı verilen besin maddelerinin rolünü araştıran bir çalışma yayımlanmıştır.¹⁵ 2006-2012 yılları arasında 50-85 yaş aralığındaki 4.203 katılımcıyla ABD'de yapılan bu çalışmada, AREDS çalışmasındaki üçüncü ve dördüncü kategorilerdeki kriterler yeniden gözden geçirilmiştir. Katılımcılar; AREDS formülünü alanlar,

- AREDS formülü+lutein (10 mg/gün)+zeaksantin (2 mg/gün)
- AREDS formülü+DHA (350 mg)+EPA (650 mg)
- AREDS formülü+lutein (10 mg/gün)+zeaksantin (2 mg/gün) ve DHA (350 mg)+EPA (650 mg) olmak üzere gruplandırılmıştır.

Daha sonra hastalar, beta-karotenin çıkarılmasıyla ve çinko dozunun 25 mg/gün dozuna indirilmesiyle oluşacak etkileri incelemek için yeniden gruplandırılmıştır.

Birinci gruplandırmada karotenoid ve omega 3 alımının YBMD progresyonuna istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı görülmüştür. Ancak, lutein ve zeaksantin alan hastalarda, diyetlerinde bunları hiç almayan hastalara nazaran koruyucu etkinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, lutein ve zeaksantin içeren AREDS formülü alan hastalarda beta-karoten içermeyen AREDS for-

mümlü alan hastalara kıyasla YBMD geliştirme progresyonunda %10'luk bir azalma kaydedilmiştir. Beta-karotenin formülden çıkarılmasıyla ya da çinko dozunun düşürülmesiyle etkililikte ya da görme keskinliğinde azalma gözlenmemiştir. Son olarak, beta-karoten alan grupta akciğer kanseri insidansının %2 oranında arttığı gösterilmiştir. Bu kişilerin büyük bir çoğunluğu eski sigara içicileridir. Bu çalışmada, beta-karoten alan gruba hâlihazırda sigara içicisi olan kişiler dâhil edilmemiştir. AREDS çalışmasına benzer şekilde, AREDS-2 çalışmasına dâhil edilenlerin de büyük çoğunluğunu yüksek eğitimli ve Kafkas ırkına mensup kişiler oluşturmuştur. Ayrıca, bu çalışmada bir kontrol grubu da oluşturulmamıştır. Özet olarak, AREDS formülü özellikle sigara içicilerinde beta-karoten içermemekle beraber düşük doz çinko içermelidir. AREDS-2 çalışmasında da lutein ve zeaksantin rolünün ileri çalışmalarla ispatlanması gerekliliği savunulmuştur. AREDS-2 çalışması subgrup analizlerinde omega 3 yağ asidinin YBMD progresyonunda herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak, 2013 yılında yayımlanan "YBMD Besinsel Tedavi Çalışması-2"nda omega 3 yağ asitlerinin, eksüdatif YBMD progresyonundan koruduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu çalışmanın katılımcılarından 1. gruba 840 mg/gün oral DHA ve 270 mg/gün EPA verilirken, diğer gruba plasebo verilmiştir. Ayrıca, kırmızı kan hücreleri membranlarında bulunan DHA ve EPA oranları ölçülmüştür. Ana gruplar arasında etki yönünden bir farklılık gözlenmezken, subgrup analizlerinde kırmızı kan hücresi membranlarında yüksek EPA/DHA oranı olanların üç yıl içerisinde eksüdatif tip YBMD geliştirme riskini %68 azalttığı görülmüştür. AREDS-2 çalışmasıyla olan bu uyumsuz sonuçlar; farklı katılımcı dâhil etme kriterleri, farklı omega 3 dozları kullanılması, subgrup analizlerinde

farklı metotlar kullanılması ve AREDS-2 çalışmasında kontrol grubunun olmaması gibi nedenlere bağlanmıştır. Yine bu çalışmada, D vitamininin etkililiği değerlendirilmediği için YBMD progresyonunu geciktirdiği ya da azalttığına dair henüz herhangi bir kanıt elde edilememiştir.¹⁵

Bunun dışında, uzun süreli destek tedavisi kullanmanın (10 yılın üzerinde çinko, bakır, C vitamini, E vitamini ve beş yıldan uzun süreli lutein ve zeaksantin) nedeni bilinmeyen bir şekilde uzun vadede yan etkileri olabileceği hususunda görüşler gündeme gelmiştir.^{21,22}

Bu destek tedavisini diyetle almak sağlıklı yaşamın bir parçası olmalıdır, fakat AREDS ve AREDS-2 çalışmalarının önerdiği günlük dozları günlük olarak almak bazen zor olabilir. Örneğin; günlük doz alımını sağlamak için bir kişinin pişmiş kıvırcık lahanaya (kale bitkisi), pişmiş ıspanak ya da pişmiş brokoli gibi besinleri alması gerekmektedir (Tablo 1).²³

SONUÇ

YBMD'nin patojenik mekanizması henüz tamamıyla aydınlatılamamış olduğu için antioksidan besinlerin ve omega 3 yağ asitlerinin YBMD dejenerasyonu üzerine etkileri hâlâ netliğe kavuşturulmamıştır. Ancak, birçok epidemiyolojik ve prelinik in vivo ve in vitro çalışma güçlü bir şekilde engellediğini desteklemektedir. Birçok gözlemsel çalışmada, diyetle omega 3 ve lutein ve zeaksantin gibi vitaminlerin alınmasının YBMD gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Ancak omega 3 hususunda kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. AREDS çalışmasında, yüksek doz C vitamini, E vitamini, beta-karoten, çinko ve bakırın, orta dereceli YBMD olan hastaların ileri seviye

TABLO 1: Destek tedavisinde önerilen vitamin, mineral ve yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu besinler.

C vitamini	Meyveler (örneğin; limon, portakal, çilek, mango, karpuz) Sebzeler (örneğin; brokoli, yeşil yapraklı bitkiler, domates, patates, biber)
D vitamini	Yağlı balıklar, balık yağı, süt, yumurta ve bazı mantarlar
E vitamini	Buğday tohumu ve ayçiçeği çekirdeği
Çinko	Et, fındık, tahıl ve bakliyat
Lutein- zeaksantin	Yeşil yapraklı sebzeler
Omega 3 yağ asidi	Yumurta, balık (somon, ton vb.), soya fasulyesi, keten tohumu, kabak çekirdeği

YBMD'ye dönüşümünü engellediği gösterilmiştir. AREDS-2 çalışması ise lutein ve zeaksantin beta-karotenin yüksek akciğer kanserine neden olma riski nedeni ile beta-karoten yerine kullanılabilirliğini göstermiştir.

Yakın gelecekte yeni tasarımlar ve cihazlar sayesinde YBMD'nin farklı tiplerinin ve derecelerinin tanı ve tedavisinde rol alacağı düşü-

nülmektedir. Birçok çalışmada, destek tedavisi sonrası makuler pigment yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir.^{22,23} Fundus reflektans ya da oto-reflektans gibi bazı tekniklerle ya da heterokromik fliker fotometri (MacuScope TM, Macuvision Europe Ltd., Lapworth, Solihull, Birleşik Krallık) gibi cihazlarla gelecekte hastaların tedaviye yanıtı monitörize edilecektir.

KAYNAKLAR

- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4):477-85.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
- Wert KJ, Lin JH, Tsang SH. General pathophysiology in retinal degeneration. *Dev Ophthalmol* 2014;53:33-43.
- Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12:e34.
- Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH. Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives. *Ann Epidemiol* 1996;6(1):60-6.
- Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000253.
- Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD010015.
- Julien S, Biesemeier A, Kokkinou D, Eibl O, Schraermeyer U. Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats. *PLoS One* 2011; 6(12):e29245.
- Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009; 169(4):335-41.
- Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(5):674-80.
- Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(7):921-9.
- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(5):656-65.
- Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):661-9.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-15.
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, et al; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report No 35. *Ophthalmology* 2013;120(8):1604-11.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150-5.
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1995; 272(18):1413-20.
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.
- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al; Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 Study. *Ophthalmology* 2013;120(8):1619-31.
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, et al; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(3):272-7.
- Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCUPFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(12):2711-23.
- Andreatta W, El-Sherbiny S. Evidence-based nutritional advice for patients affected by age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231(4):185-90.