

# PREVENTION NUTRITIONNELLE ET DMLA

**Pr Anne-Marie Roussel,**

Laboratoire NVMC, Université Scientifique et Médicale de Grenoble

## I - Contexte scientifique

Au coté de facteurs environnementaux tels que le tabagisme, l'exposition à la lumière, ou l'âge (Hyman and Neborsky, 2002 ;vanLeeuwen et Coll., 2003), le statut nutritionnel des sujets est impliqué dans le risque de pathologies oculaires (Schmidt-Erfurth 2005, Desmettre et Coll., 2004, Blodi,2004). Illustrant la relation nutrition/ pathologies oculaires, les déficits d'apports et de statut biologique en micronutriments antioxydants (Gale et Coll, 2001 ; Richer, 2000) comme en acides gras polyinsaturés à chaines longues (Ouchi et Coll., 2002) ont été largement décrits.

Dans ce contexte, des études d'intervention de grande envergure ( AREDS, LAST, REACT Study) se sont attachées à définir l'efficacité de suppléments apportant micronutriments antioxydants sur des pathologies oculaires principalement la cataracte sénile, ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ces études, toutes récemment publiées de 1999 à 2004 et référencées dans cette revue, ont utilisé le plus souvent des doses élevées de micronutriments, très supérieures aux apports nutritionnels et ont administré ces suppléments à des patients déjà atteints, à des stades divers, par la maladie.

L'efficacité de la supplémentation combinée de vitamines antioxydantes et de minéraux a été démontrée dans la progression de la DMLA et celle des vitamines

antioxydantes, caroténoïdes en particulier, dans la prévention de la cataracte. Les pigments xanthophilles (Luteine et Zeaxanthine), absents des premières études d'intervention (AREDS et REACT), se sont révélés très actifs dans la lutte contre la DMLA (LAST study).

S'appuyant sur ces données scientifiques récentes, la formulation de compléments alimentaires spécifiques à posologie adaptée, répond à un des nouveaux enjeux de Santé Publique dans la prévention primaire et secondaire des pathologies oculaires liées à l'âge (Bartlett and Eperjesi, 2004, McBee et Coll., 2003, Congdon et West, 1999, Berson, 2000).

## II - Formules proposées :

<b>FORMULE Suvéal Vision*</b>	
<b>Luteine Libre + Zéaxanthine( Floraglo)</b>	<b>6 mg</b>
<b>Lycopéne</b>	<b>2 mg</b>
<b>Vitamine E naturelle</b>	<b>10 mg</b>
<b>Vitamine C</b>	<b>120 mg</b>
<b>Zn</b>	<b>15 mg</b>
<b>Cu</b>	<b>2 mg</b>
<b>Mn</b>	<b>1 mg</b>
<b>FORMULE Suvéal Rétine*</b>	
<b>Luteine + Zéaxanthine ( Floraglo)</b>	<b>3.15 mg</b>
<b>Oméga 3 ( EPAX )</b>	<b>650 mg</b>
<b>Dont DHA</b>	<b>280 mg</b>
<b>Vitamine E naturelle</b>	<b>10 mg</b>
<b>Sélénium</b>	<b>25 microg</b>

\* Laboratoire Pharmaceutique Densmore, Monaco

### III - Rôle des composants de la formule :

#### **Les vitamines antioxydantes :**

Le rôle protecteur des vitamines antioxydantes telles que le bêta-carotène, la vitamine C et la vitamine E dans la prévention des pathologies oculaires, essentiellement DMLA et cataractes est connu depuis plus d'une décennie (Charleux, 1992). Plusieurs études récentes les ont mis en lumière. Ainsi, l'AREDS (Age Related Eye Disease Study), associant ces vitamines à hautes doses à du zinc également à haute dose s'est attachée à définir leur effet bénéfique sur la progression de la DMLA. (Clemons et Coll., 2001). La REACT study (The Roche European American Cataract Trial) utilisant ces mêmes vitamines a également publié les bénéfices de ces suppléments sur la cataracte sénile (Chylack et Coll. 2003). La part spécifique de chacune des vitamines dans l'effet protecteur observé est difficile à préciser car la plupart des grandes études d'intervention se sont appuyées sur des combinaisons d'apport.

Le mécanisme protecteur de la **vitamine E** dans le développement des cataractes est clairement relié à son action antioxydante et plus particulièrement à une activation des enzymes du cycle du glutathion dont la glutathion peroxydase (Seth et Kharb 1999). Il apparaît que des apports optimaux en vitamine E réduisent le risque de cataracte. Dans l'étude LSC (Longitudinal Study of Cataract), les consommateurs réguliers de vitamine E en suppléments nutritionnels et ceux dont les taux plasmatiques sont les plus hauts présentent un risque moindre (-50%) de cataracte (Leske et Coll., 1998). De même, la relation inverse entre teneur plasmatique en tocophérols et cataracte est retrouvée dans la Beaver Dam Eye Study, étude dans laquelle les relations entre le statut en tocophérols et la progression de la cataracte ont été définies chez plus de 400 sujets suivis 5ans (Lyle et Coll., 1999).

En ce qui concerne la DMLA, l'étude POLA en France a mis en évidence la corrélation positive entre le déficit en vitamine E et le risque de pathologie (Delcourt et Coll. 2001). Dans l'étude AREDS, ayant démontré dans le groupe de patients recevant 500mg/j de vitamine C, 400UI/j (268mg/j) de vitamine E et 15mg/j de bêta-carotène, une diminution de 17% du risque de DMLA stade 3 et 4 dans le groupe « vitamines », les doses de vitamines, dont la vitamine E, sont très supérieures aux doses nutritionnelles et ne peuvent être assimilées à de la prévention nutritionnelle. Cependant cette large étude d'intervention qui s'adressait à des patients atteints par la maladie à un stade avancé, permet par ses résultats

significatifs d'envisager une stratégie de prévention nutritionnelle de la MLA au stade précoce de la maladie.

Il est important de rappeler que la vitamine E à forte dose est à éviter compte tenu d'un effet prooxydant possible et de son action antiagrégant plaquettaire.

Les taux de **vitamine C** sont abaissés (Tessier et coll 1996) dans les pathologies oculaires, cataracte et MLA. En revanche, des apports et un statut adéquat en vitamine C sont associés à une diminution du risque de cataracte (Valero et Coll.,2002)(Trevitchik et Coll.,2000)(Simon et hudes 1999)(Van der Pols 1999). Les rétinopathies diabétiques, complications oxydatives du diabète, sont plus fréquentes lorsque le statut en vitamines C et E est bas. (Millen et coll., 2004)

L'efficacité d'une supplémentation en vitamine C semble établie aussi bien dans la diminution du risque de cataracte que dans la progression de la DMLA (Jacques et Coll 1999) cependant, que ce soit dans l'AREDS, chez des patients atteints de DMLA ou dans la REACT study chez des patients atteints de cataractes, les doses utilisées sont très supérieures aux doses nutritionnelles.

La vitamine C est un antioxydant efficace aux doses de 120mg, qui correspondent aux apports recommandés pour un adulte. La dose de 120mg /j choisie dans la formule prend en compte l'effet antioxydant direct mais aussi la capacité à réoxyder en alphas-tocophérol antioxydant le radical tocophéryl, oxydant généré par la réduction du tocophérol ,

La relation entre un statut bas en **bêta-carotène** et l'incidence des pathologies oculaires oxydatives est bien documentée (Yeum et Coll., 1999), (Johnson 2002). Toutefois il a été aussi démontré chez les fumeurs qu'une supplémentation de 15 à 50 mg/j est dangereuse et augmente l'incidence du cancer de la langue et du poumon ( CARET :Omenn et coll, 1996) ( CARET follow up : Goodman et coll, 2004) (ATBC : Albanes et coll, 1996). Dans l'étude AREDS, des doses élevées de bêta-carotène (15mg/j) étaient prescrites en supplémentation. Une meta-analyse récente montre une augmentation de la mortalité globale dans les sous-groupes AREDS qui ont consommé du bêta-carotène associé à la vitamine E ( Miller et coll. Ann Intern Med 2005). Pour faciliter leur utilisation, les formules proposées ne contiennent pas de bêta-carotène.

**Le lycopène** est un facteur de protection de l'œil contre les pathologies oculaires comme la cataracte (Gupta et Coll, 2003) ou les rétinopathies diabétiques. (Mohanty et Coll, 2002). La fumée de cigarette oxyde les caroténoïdes et nous savons depuis peu que la dégradation du bêta-carotène est plus rapide que celle des caroténoïdes suivie de celle de la lutéine (Hurst, 2004). Dans une étude anglaise, menée chez 362 sujets âgés de 66 à 75 ans, le risque de cataracte corticale est le plus bas pour les hautes concentrations plasmatiques de lycopène (Gale et Coll, 2001). Il est un constituant, associé aux pigments xanthophylles, du pigment maculaire (Khachik et Coll, 2002). Il ralentit l'accumulation de lipofuscine induite par la lumière bleue dans les cellules de la rétine (Nilsson et Coll., 2003). L'accumulation de lipofuscine par le pigment épithélial rétinien pourrait être un important facteur dans la pathogénie de la DMLA et de ce fait l'apport en lycopène, doivent être considérés comme facteurs de protection aux cotés des pigments xanthophylles.

#### **Les composés xanthophylles : Lutéine et Zeaxanthine**

Non intégrés à la formule testée dans l'AREDS, ces deux caroténoïdes xanthophylles sont l'objet de travaux récents et d'un intérêt grandissant compte tenu de leurs propriétés protectrices de la rétine (Granado et Coll., 2003) (Semba et Dagnelle, 2003)

La lutéine et son stéréo-isomère, la zéaxanthine sont des constituants du pigment maculaire, protecteur des photorécepteurs (Davies et Morland, 2004). Ils fonctionnent comme des filtres de lumière et des piègeurs de radicaux libres (Krinsky et Coll., 2003). Lutéine et zéaxanthine absorbent les photons de haute fréquence, réduisant ainsi les réactions photochimiques susceptibles de produire des ROS. Ils absorbent spécifiquement à 460nm, ce qui est le pic d'absorption des cônes S de la rétine et les protègent donc (Landrum et Bone, 2001). Le rôle de filtre, protecteur de la lumière, entraîne un effet antioxydant passif par un mécanisme de limitation des lésions phototoxiques induites par la lumière bleue. Ces constituants ont en outre un rôle antioxydant direct comme quenchers très efficaces de l'oxygène singulet.

Les déficits d'apports et de statuts sont corrélés au risque de DMLA (Gale et Coll., 2003), déficits d'apports qui se traduisent par une baisse de densité du pigment maculaire (Bone et Coll., 2000) et fragilisent donc la macula.

Les bénéfices de supplémentation par la lutéine et la zéaxanthine, associées ou non à d'autres antioxydants ont été démontrés sur la vision par plusieurs études d'intervention (revue de Mozaffarieh et Coll., 2003). La dose journalière recommandée a été établie à 6 mg/j (Seddon et coll, 1996). Très récemment (Koh et Coll., 2004), des apports de 10mg/jour de lutéine chez des patients atteints de MLA précoce ont entraîné une augmentation de la densité optique du pigment maculaire directement corrélée à l'augmentation des taux plasmatiques de lutéine, démontrant ainsi que les taux de lutéine peuvent être restaurés non seulement dans le plasma mais aussi dans la rétine par une supplémentation nutritionnelle. Parallèlement, l'étude LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) publiée également en 2004 (Richer et Coll, 2004) et menée chez des vétérans américains atteints de DMLA rapporte les bénéfices d'une supplémentation de lutéine seule ou combinée à des vitamines et minéraux, à des doses journalières de 10mg durant 12 mois. Dans les deux groupes, la vision est améliorée et la densité du pigment maculaire augmentée, l'amélioration de l'acuité visuelle apparaissant dès 4 mois de supplémentation.

L'effet bénéfique de la supplémentation par la lutéine ne se limite pas à celui observé dans la DMLA. Ainsi, une étude de supplémentation apportant 40mg/j de lutéine 9 semaines puis 20mg/j durant 15 semaines à des patients atteints de rétinopathie pigmentaire a également entraîné une amélioration de la vision de ces sujets (Dagnelle et Coll. 2000). De bons résultats ont de même été observés chez l'animal (cochon d'inde) recevant 6mg/j et atteint de glaucome (Neacsu A et Coll., 2003).

Il est intéressant de souligner que la réponse à la supplémentation en lutéine s'observe rapidement, à des doses modérées (6 à 10mg/j) et qu'elle n'est pas âge dépendante (Cardinault et Coll., 2003)

#### ***Les oligoéléments***

Les vitamines antioxydantes administrées seules entraînent, dans l'étude AREDS, des effets bénéfiques en termes d'acuité visuelle, ou de progression de la maladie. Cependant ces effets sont d'une ampleur moindre que ceux observés avec l'association vitamines antioxydantes, Zinc (80mg) et Cuivre (2mg) (Tableau I).

Nous avons donc choisi d'associer au mélange vitaminique antioxydant, 15mg de zinc, 2mg de cuivre et 1 mg de manganèse compte tenu des fonctions biologiques,

des déficits d'apports souvent rapportés chez les sujets à risque de pathologies oculaires et des résultats d'études d'intervention dont nous disposons concernant ces éléments traces.

Tableau I .synergie d'action vitamines + oligoéléments dans l'AREDS

	Vitamines	Oligoéléments	Vitamines + OE
Evolution des lésions maculaires	-17%	-21%	-25%
Perte acuité visuelle	-15%	-17%	-25%

Présent à raison de 80mg/j dans la supplémentation combinée vitamines/minéraux testée dans l'AREDS, **le zinc** joue un rôle clef dans le maintien d'une fonction oculaire normale (Grah et Coll., 2001). Il est retrouvé à de hautes concentrations dans le tissu oculaire, particulièrement dans la rétine et la choroïde. Les fonctions physiologiques du zinc ont été essentiellement étudiées dans la rétine où il est supposé inter réagir avec la taurine et la vitamine A, stabiliser les membranes des photorécepteurs, réguler la réaction de la rhodopsine à la lumière et moduler les transmissions synaptiques. Comme antioxydant majeur, le zinc est impliqué, aux côtés des autres antioxydants présents dans la rétine, dans la protection des pathologies oxydatives, cataracte (Meyer et Skundo, 2005) et DMLA (Desmettre et Coll., 2004) (Jampol et Coll., 2001). Le rôle protecteur de la supplémentation en zinc est probablement lié à des mécanismes spécifiques de protection du tissu oculaire mais également à son action antioxydante dans l'organisme comme le suggère un état récent de la cohorte AREDS publié en 2004 où il apparaît une diminution globale de la mortalité dans le groupe supplémenté en zinc (Clemon et Coll., 2004).

La corrélation entre apports en zinc et incidence de la DMLA reste très controversée dès lors que la maladie est installée. En revanche, il est intéressant de constater que, pour les formes précoces de MLA, la relation entre des

apports bas en zinc et la survenue de la maladie a été établie, ce qui conforte la démarche de prévention nutritionnelle par une restauration des apports (Mares-Perlman et Coll.1996).

Cependant les hautes doses de zinc utilisées dans l'AREDS (80mg/j) incitent à la prudence car des effets secondaires en particulier à long terme sur l'immunité ne peuvent être exclus (Harvard Health Letter, 2004). C'est pourquoi le complément propose des doses de zinc qui restent dans les limites de sécurité et qui visent à maintenir des apports en zinc optimaux nécessaires aux fonctions oculaires du zinc.

La présence du **cuivre** à raison de 2mg/j, présence également retrouvée dans la supplémentation AREDS, vise à respecter l'équilibre Zn/Cu dans la formule et à éviter une compétition d'absorption entre ces deux oligoéléments.

L'intérêt du **manganèse** réside dans son rôle structural et fonctionnel au sein de la SOD mitochondriale à Mn, enzyme de protection des cellules rétinienne. Cette enzyme est altérée dans les inflammations oculaires (Pittman et Coll., 2002) et, dans la rétinopathie diabétique, la production de superoxyde par la mitochondrie est augmentée dans les cellules rétinienne (Du et Coll.2003), ce qui suggère une activité accrue en SOD mitochondriale à Mn pour combattre cette production. Peu d'études ont étudié le manganèse dans les pathologies oculaires. Chez l'homme, des taux bas sont mesurés dans l'œil de patients atteints de cataracte sénile (Cekic et Coll., 1999) et chez l'animal déficient en manganèse, des altérations de la cornée sont corrigées par des apports en manganèse (Gong et Amemya, 1999).

#### **L'acide docosahexaénoïque DHA oméga 3 (C22 :6)**

Le DHA se trouve à de hautes concentrations dans les membranes des photorécepteurs (Bazan 1994). La rétine est très riche en DHA, ce qui lui donne à la fois sa fonctionnalité et sa vulnérabilité (Ouchi et Coll., 2002) car cet acide gras est sensible au stress oxydant et demande une protection antioxydante par les micronutriments antioxydants. Des animaux déficients en oméga 3 depuis trois générations souffrent d'une perte de sensibilité de la rétine (Weisinger et Coll., 2002). Les acides gras oméga 3 et particulièrement les sources de DHA, sont donc des facteurs nutritionnels importants pour assurer la fonction visuelle. Les effets protecteurs du DHA contre l'agression ischémique ont été démontrés sur la rétine (Miyachi et

Coll., 2001). Chez des patients développant la DMLA, la synthèse de DHA est altérée en raison d'une baisse d'activité de la delta 6 desaturase, enzyme transformant l'EPA en DHA, (Marzo et Coll., 1998) entraînant un déficit métabolique. Alors que des apports élevés d'acides gras d'origine végétale sont associés à un risque plus élevé, la consommation de poissons et d'acides gras à chaînes longues oméga 3 est inversement corrélée à ce risque (Seddon et Coll., 2001)(Cho et Coll., 2001). Plusieurs travaux démontrent qu'une supplémentation en DHA isolée pouvait induire une augmentation de la sensibilité à l'oxydation des segments externes des photorécepteurs ( Wang et coll 2003 ) (Song et coll 2000 ). Par contre, Il a été vérifié que la supplémentation en DHA (400mg/j) conduite en présence d'antioxydants n'aggravait pas le stress oxydant dans un essai clinique de 4 ans chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire (Wheaton et Coll., 2003).

L'apport de DHA dans la formule vise à corriger des déficits d'apports ou une diminution de l'enzyme de métabolisation du DHA et prend en compte les travaux récents qui montrent que l'apport en DHA est nécessaire aux fonctions visuelles. La présence d'antioxydants liposolubles tels que le tocophérol et la lutéine (seul caroténoïde présent dans la macula) assure la protection antioxydante spécifique de l'acide gras polyinsaturé (Kiockias et coll, 2003 ).

### Conclusions

Les formules que nous proposons répondent aux objectifs de Santé Publique de prévention micro-nutritionnelle de la DMLA, en combinaison à des règles hygiéno-diététiques de base (augmentation de la consommation de fruits, de légumes et de poissons et diminution des graisses animales). Une supplémentation en oméga 3 (DHA) peut être proposée en prévention primaire aux patients à risque et dans la pathologie débutante ; une association d'antioxydants aux patients présentant une DMLA avérée aux stades 3 ou 4 de l'étude AREDS (Desmettre et coll. 2004) .

	AREDS	REACT	LAST	Formule Rétine	Formule Vision	ANC
Vit C	500mg/J	750mg/j			120mg/j	120mg/j
Vit E	268 mg/J	600 mg/j		10 mg/j	10mg/j	12mg/j
$\beta$ carotene	15 mg/J	18 mg/j		0mg/j	0mg/j	3 à 5mg/j
Lycopène					2mg/j	Non def
Lutéine			10mg/j	3mg/j	6mg/j	Non def
Zinc	80 mg/j				15mg/j	9 à 12 mg/j
Cuivre	2mg/j				2mg/j	1 à 2 mg/j
Manganèse					1mg/j	1 à 3 mg/j
Sélénium				25 microg/j		
DHA				280 mg/j		120 mg/j

### Références :

- Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR** Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements ( ATBC ) and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Nov 6;88(21):1560-70.
- AREDS** A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n°8. *Arch Ophtalmol* **2001**, 119(10):1417-36
- Bartlett H, Eperjesi F.** an ideal ocular nutritional supplement? *Ophtalmic Physiol Opt.*, **2004**, 24(4):339-49
- Bazan NG, Rodriguez de Turco EB.** Review: pharmacological manipulation of docosohexaenoic phospholipids biosynthesis in photoreceptor cells: implications in retinal degeneration; *J Ocul Pharmacol*, **1994**, 10(3): 591-604
- Berson EL.** Nutrition and retinal degenerations. *Int Ophtalmol Clin*, **2000**, 40(4):93-111
- Blodi BA.** Nutritional supplements in the prevention of age-related macular degeneration. *Insight* **2004** 29(1):15-6
- Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM.** Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res*, **2000**, 71(3):239-45

- Cardinault N, Gorrard JM, Tyssandier V, Grolier P, Rock E, Borel P** Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects. *Exp Gerontol*, **2003**, 38(5):573-82
- Charleux JL** Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E: the protective micronutrients. *Nutr Rev*. **1996** Nov;54(11 Pt 2):S109-14.)
- Cho E, Hung S, Willet WC et al.** Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, **2001**, 73(2):209-18
- Chylack LT Jr, Brown NP, Bron A, Hurst M, Kopcke W, Thien U, Schalch W** The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002 Feb;9(1):49-80.
- Clemon TE, Kurinij N, Sperduto RD, AREDS group.** Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high doses antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report 13, *Arch Ophthalmol* **2004**, 122(5):716-26
- Congdon NG, West KP.** Nutrition and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*, **1999**, 10(6):464-73
- Dagnelle G, Zorge IS, mc Donald TM** Lutein improves visual functions in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the internet. *Optometry*, **2000**, 71(3): 147-164
- Davies NP, Morland AB.** Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog Retin Eye Res.*, **2004**, 23(5):533-559
- Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH.** Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study; *ophthalmologic Epidemiol*, **2001**, 8(4):237-249
- Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH** Nutrition and age-related macular degeneration, *J Fr Ophthalmol*, **2004**, 27(9Pt2):3S38-56
- Du Y, Miller CM, Kern TS** Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retina cells. *Free Radic Biol Med*, **2003**, 1 ;35(11) :1491-9.
- Gale CR ,Hall NF, Philipps DI, Martyn CN.** Lutein and zeaxanthin status and risk of age -related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,**2003**, 44(6): 2461-5
- Gong H, Amemiya T .** Corneal changes in manganese-deficient rats. *Cornea*, **1999**, 18(4):472-82
- Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J .**The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 1;96(23):1743-50.
- Grah BH, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z.** Zinc and Eye. *J Am Coll Nutr*, **2001** ,20(2), 106-118
- Granado F, Olmedilla B, Blanco I.**Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *Br J Nutr*, **2003**, 90(3):487-502
- Harvard Health Letter.** **2004 Aug; 29(10):5.** Pills may prevent blindness, but at what cost? Beta carotene, maybe zinc, could be risky for some.
- Hyman L, Neborsky R.** Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol*, **2002**, 13(3):171-5
- Jacques PF, Taylor A, Hankinson SE, Willett WC, Mahnken B, Lee Y, Vaid K,**  
The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999 May;69(3):198-205.
- Jampol LM, Ferris FL.** Antioxidants and zinc to prevent progression of age-related maculopathy. *JAMA*, **2001**, 21; 286(19):2466-8
- Johnson EJ** The role of carotenoids in human health, *Nutr Clin Care*, **2002**, (2):56-65
- Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB.** Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med (Maywood)*. **2002** Nov;227(10):845-51.
- Kiokias S, Gordon MH.** Dietary supplementation with a natural carotenoid mixture decreases oxidative stress. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Sep;57(9):1135-40
- Koh HH, Murray IJ, Nolan D, Carden D, Feather J, Beatly S.** Plasma and macular responses to lutein supplements in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res*, **2004**, 79(1):21-7
- Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA.** Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye , *Annu Rev Nutr*, **2003**, 23 : 171-201
- Lahav M.** Long-term vitamin C supplement use and prevalence of early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr*. **1997** Oct; 66(4):911-6.
- LeskeMC, Chylack LT, He Q, wu SY, Schoenfeld E, Friend J, Wolfe J.** Antioxidant vitamins and nuclear opacities: the longitudinal study of cataract. *Ophthalmology*, **1998**, 105(3):831-6
- Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, Klein R, Palta M, Bowen PE, Greger JL.** Serum carotenoids and tocopherols and incidence of age-related cataract; *Am J Clin Nutr*,**1999**, 69(2):272-7
- Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL** Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.*, 1996, 114(8):991-7
- Mc Bee WL, 9 Cho E, seddon JM, Rosner B, Willet WC, Hankinson SE.** Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, **2004**, 122(6):883-92

- Meyer CH, Sekundo W.** Nutritional supplementation to prevent cataract formation. *Dev Ophthalmol.* **2005**, 38:103-1
- Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA.** Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* **2004** May;79(5):865-73.
- Miller, E. R. et. al** Risk difference in all-cause mortality for randomized, controlled trials of vitamin E supplementation for low-dosage (<400 IU/d) and high-dosage ([&ge.]400 IU/d) vitamin E trials *Ann Intern Med* January **2005**
- Miyachi O, Mizota A, Adachi-Usami E, Nishikawa M.** Protective effect of DHA against retinal ischemic injury: an electroretinographic study. *Ophthalmic Res* **2001**, 33(4):191-5
- Mohanty I, Joshi S, Trivedi D, Srivastava S, Gupta SK.** Lycopene prevents sugar-induced morphological changes and modulates antioxidant status of human lens epithelial cells, *Br J Nutr.* **2002**, 88(4):347-54..
- Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A.** The role of carotenoids, lutein and zeaxanthine in protecting against age-related macular degeneration A review based on controversial evidence. *Nutr J* **2003**, 11;2(1)20
- Neascu A, Oprean C, Curea M, Tuchila G, Trifu M.** Neuroprotection with carotenoids in glaucoma. *Ophthalmologia* **2003** 59(4):70-5
- Nilsson SE, Sundelin SP, Wihlmark U, Brunk UT.** Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol.* **2003** Jan;106(1):13-6.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial.** *J Natl Cancer Inst.* 1996 Nov 6;88(21):1550-9
- Ouchi M, Ikeda T, Nakamura K, Harino S, Kinoshita S.** A novel relation of fatty acid with age-related macular degeneration, *Ophthalmologica*, **2002**, 216 (5). 363-7
- Pittman KM, Mac Millan-Crow LA, Allen JB** Nitration of manganese superoxide dismutase during ocular inflammation. *Exp Eye Res*, **2002**, 74(4):463-71
- Richer S, Stiles w, Statkute I, Pulido J, Frankowski j, Rudy D, Pai K, Tsipursky M, Nyland J.** Double-masked placebo-controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) *Optometry* **2004** 75(4):216-30
- Richer S.** Nutritional influences on eye health. *Optometry*, **2000**, 71(10):657-66
- Schmidt-Erfurth U.** Nutrition and retina, *Dev Ophthalmol*, **2005**, 38:120-47
- Seddon JM, EDCCS,** Dietary carotenoids, Vitamins A, C and E, and Advanced Age-Related Macular Degeneration, *JAMA*, Nov 9, 1994-vol 272, n-18.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willet W.** Dietary fat and risk of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, **2001**, 119(8):1191-9
- Semba RD, Dagnelle G** Are lutein and zeaxanthin conditionally essential nutrients for eye health? *Med Hypotheses*, **2003**, 61(4):465-72
- Seth RK, Kharb S.** Protective function of alpha-tocopherol against the process of cataractogenesis in humans. *Ann Nutr Metab*, **1999**, 43(5): 86-9
- Simon JA, Hudes ES.** Serum ascorbic acid and other correlates of self-reported cataract among older Americans. *J Clin Epidemiol.* **1999** Dec; 52(12):1207-11.
- Song JH, Fujimoto K, Miyazawa T.** Omega 3 susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed DHA oils. *J Nutr* 2000 Dec;130(12):3028-33.
- Tessier F, Moreaux V, Birlouez-Aragon I, Junes P, Mondon H.** Decrease in vitamin C concentration in human lenses during cataract progression. *Int J Vitam Nutr Res.* **1998**;68(5):309-15.
- Trevithick JR, Mitton KP.** Vitamins C and E in cataract risk reduction. *Int Ophthalmol Clin.* **2000** Fall; 40(4):59-69.
- Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL, Vioque J, Alepuz VC.** Vitamin C is associated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. *J Nutr.* **2002** Jun;132(6):1299-306.
- Van der Pols JC.** A possible role for vitamin C in age-related cataract. *Proc Nutr Soc.* **1999** May; 58(2):295-301.
- Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT.** Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol.*, **2003**; 18(9):845-54.
- Wang JY, Sekine S, Saito M.** Effect of DHA on peroxidation of retinal membranes of ODS rats. *Free Radic Res* *Dietary* 2003 Apr;37(4):419-24
- Weisinger HS, Harmitage JA, Jeffrey BG, Mitchell DC, et al.** Retinal sensitivity loss in third generation n-, PUFA deficient rats. *Lipids*, **2002**, 37(8): 759-65
- Wheaton DH, Hoffman DR, Locke KG, Watkins RB, Birch DG.** Biological safety assessment of docosahexaenoic acid supplementation in a randomized clinical trial for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* **2003**, 121(9):1269-78
- Yeum KJ, Shang FM, Schalch WM, Russell RM, Taylor** A Fat -soluble nutrient concentrations in different layers of human cataractous lens. *Curr eye Res*, 1999,19(6):502-5