

## BÖLÜM 17

# YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU VE BESLENME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Emin Serbülent GÜÇLÜ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), endüstriyel dünyadaki ileri yaş grubundaki merkezi görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir ve 65 yaş üstü kişilerin %10'unu ve 75 yaş üstü kişilerin %25'inden fazlasını etkiler (1). YBMD'deki ilerleyici görme kaybı, makuladaki fotoreseptör ,retina pigment epitel kompleksinin geç başlangıçlı dejenerasyonuna bağlanmıştır (1)

Son yıllarda, YBMD' li hastalarda görme kaybının ilerlemesini geciktirmede beslenme ve antioksidanların rolünü değerlendirmek için birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma yapılmıştır. AREDS (yaşa bağlı göz hastalığı çalışmaları), YBMD'de antioksidan takviyelerin etkinliğini vurgulayan başlıca klinik çalışmalardan biri olmuştur ve daha sonra, çok sayıda birincil çalışma ve inceleme makalesi, antioksidan takviyeleri ile YBMD'nin ilerlemesinde bir azalma olduğunu öne sürmüştür (2-9) . Bu çalışmalar YBMD' nin ilerlemesini yavaşlatmak adına bir umut doğurmuştur

### Patofizyoloji

Patofizyoloji karmaşıktır ve kısmen anlaşılabilmiştir (9-10-11). Bununla birlikte, hastalık ve onun altında yatan mekanizmalar hakkındaki bilgimiz son yıllarda ilerlemiştir. YBMD'nin patogenezi, metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucudur (10) . İleri yaş en önemli risk faktörüdür. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülür (12). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde de artmış bir risk vardır (13). Sigara en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve bunu yaşam tarzı, diyet ve beslenme izlemektedir (11).

Retina pigment epitelindeki (RPE) ve koryokapillerlerdeki oksidasyon, inflamasyon ve anjiyogenezin, YBMD patogenezinde merkezi rol oynadığı, RPE, Bruch membranı ve koryokapillerlerin işlev bozukluğuna yol açtığı ve progresif olarak fotoreseptör kaybına yol açtığı düşünülmektedir (14). Mevcut klinik sınıf-

<sup>1</sup> Uzm., Göz Hastalıkları Uzmanı Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gucluemn@hotmail.com

landırma, 55 yaşından büyük kişilerde foveanın iki disk çapı içinde değerlendirilen fundus lezyonlarına dayanmaktadır (15). YBMD'nin erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve klinik olarak pigment anormallikleri olan orta büyüklükte (63 ila 125 µm arasında) drusen birikimi ile karakterize edilir (15). Orta seviye YBMD, daha büyük drusen (>125 µm) ve/veya pigment anormallikleri ile karakterizedir ve ileri (veya geç) formlara, yani atrofik veya eksüdatif/neovasküler YBMD'ye ilerleyebilir. Atrofik YBMD'de (coğrafik atrofi), RPE hücrelerinin ve karşılık gelen fotoreseptör hücrelerinin ilerleyici bir kaybı vardır. YBMD'nin neovasküler formu, koroid kapiller damarlarının anormal proliferasyonu ile karakterizedir, bu da daha sonra intra , subretinal ve sub-RPE sıvısının birikmesine ve kanamalara neden olabilmektedir. İlerleme tipik olarak atrofik YBMD'den daha hızlıdır ve tedavi edilmez ise ciddi ve kalıcı görme bozukluğuna yol açabilir.

## **Tedavi**

Eksüdatif YBMD tedavisinde intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanlarının enjeksiyonu YBMD'nin ilerlemesini yavaşlatabilir veya durdurabilir (16). Atrofik YBMD için bir tedavi yoktur. Hastalıktan korunma zorunlu görünmektedir. YBMD'nin tüm evrelerinde yaşam tarzı değişiklikleri (örneğin, sigarayı bırakma, kilo verme) ve sağlıklı bir diyet önerilmiştir (17). Oral vitamin ve mineral takviyesinin genel popülasyonda YBMD gelişimini engelleyebileceğine dair iyi bir kanıt olmamasına rağmen (18-19) ; Çinko , C vitamini, E vitamini, Lutein ve Zeaksantin gibi antioksidan mineral ve vitamin takviyeleri hastalığın belirli hastalık evrelerine ilerlemesini yavaşlatabilir (20). Omega-3 yağ asitleri veya resveratrol dahil olmak üzere diğer besinlerin makul biyolojik koruyucu etkileri vardır ve YBMD açısından araştırılmıştır ve araştırılmaya devam edilmektedir (21). Ayrıca, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalardan elde edilen son veriler, YBMD patofizyolojisinde D vitamininin potansiyel rolüne işaret etmektedir (22). Klinik öncesi ve klinik pek çok çalışma, oksidatif stresin neden olduğu oftalmik hastalıkların modellerinde antioksidan kullanımının faydalı olduğu hipotezini desteklemektedir. Antioksidanlar açısından doğal olarak zengin olan Akdeniz ve Doğu diyetlerinin hastalarda YBMD'nin ilerlemesini önlemede veya yavaşlatmada faydalı olduğu gösterilmiştir (23). Çinko, resveratrol ve karotenoidler, diyet ürünlerinde bulunan, antioksidan özelliklere sahip olan ve hayvan modellerinde ve YBMD'li hastalarda hastalığın ilerlemesini önlemede veya yavaşlatmada faydalı olduğu kanıtlanmış maddelerdir. In vitro çalışmalar, bu maddelerin RPE ve retina hücreleri için koruyucu özelliklerini de göstermiştir (23).

## Diyet Antioksidanları

### Çinko

Çinko, temel olarak bir dizi enzim için bir kofaktör görevi gören ve antioksidan özellikleri ile bilinen bir eser elementtir. Çinko, süperoksit oluşumundan sorumlu NADPH oksidazın inhibisyonu yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini engeller. Aynı zamanda anti-oksidatif bir enzim olan hidrojen peroksit nötürleyici olan metallothioneinin indükleyicisi olan süperoksit dismutazın (SOD) bileşenidir (24). Ayrıca, antioksidatif enzim (heme oksijenaz 1, glutatyon, glutatyon S-transferaz, süperoksit dismutaz) genlerinin ekspresyonunu artıran nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) çinko tarafından yukarı regüle edilir (25). İnsan retinasının tüm hücre tipleri iyonik çinko içerir (25).

Hücre kültürlerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar çinkonun doza bağımlı bir şekilde ARPE-19 (insan RPE hücre dizisi) hücre kültürlerinde Nrf2'ye bağımlı yolun aktivasyonu yoluyla glutatyon üretimini arttırdığını ortaya koydu (26). Çinko, lipid zarlarının peroksidasyonunu önleyerek antioksidan metallothionein sentezini indükler. Ayrıca, yetersiz düzeyde çinko içeren bir diyetle beslenen kahverengi Norveçli sıçanlarda metallothionein eksikliğinin geliştiği ve retinalarda lipid peroksidasyonunda artış gözlemlendiği gösterilmiştir (27). Sprague-Dawley (SD) sıçanlarında geliştirilen ışığa bağlı retina dejenerasyonunun bir hayvan modelinde, intraperitoneal olarak uygulanan çinko, retina hücrelerini hasardan korumuştur (28).

Çinko takviyesinin YBMD'deki rolü birkaç klinik deneyde doğrulanmıştır. Ağızdan alınan çinkonun kullanıldığı ilk klinik deney Newsome ve ark. sadece YBMD 151 hastadan oluşan bir grup üzerinde. 12 ila 24 aylık bir takipten sonra tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha az görme kaybı olmuştur (29). AREDS (Yaşla ilgili Göz Hastalıkları Çalışmaları), 3640 denek örneklem büyüklüğü ile YBMD risk faktörleri alanındaki en önemli çalışmalardan biri olan bir başka büyük, çok merkezli, randomize klinik çalışmadır. AREDS, tek başına çinko takviyesinin YBMD ilerleme riskini azalttığını kanıtladı. Ayrıca çinko takviyesinin ve ek bir antioksidan takviyesinin, YBMD'de önemli olan en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (EDGK) düşüşü önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (30). Sırasıyla 4170, 1952 ve 1709 kişilik kohortlarla Rotterdam Çalışması, Mavi Dağ Göz Çalışması ve Beaver Barajı Göz Çalışması gibi farklı çalışmaların sonuçları, çinko takviyesinin, özellikle erken dönemde YBMD şiddet ilerlemesini baskılamadaki rolünü doğruladı (31,32).

### **Karotenoidler ( lutein ve zeaksantin)**

Lutein ve zeaksantin, retinada, esas olarak foveada bulunan ve makulaya rengini veren iki karotenoiddir. Serbest radikalleri nötürleyici özellikleri nedeniyle gözde iyi bilinen antioksidanlardır. Işığı emebilirler, bu da ışığa bağlı ROS oluşumunu ve oksidatif stres indüksiyonunu önleyerek retina hücrelerini hasardan korur (33). Lutein ve zeaksantin sırasıyla yeşil ve turuncu sebzelerde bol miktarda bulunur. Her ikisi de yumurta sarısında yüksek oranda bulunur (34).

Birçok klinik öncesi çalışma, hayvan retina hücrelerinin oksidatif streten korunmasında karotenoidlerin etkinliğini göstermiştir. İn vitro deneyler hidrojen peroksit ile indüklenen oksidatif strese maruz kalan ARPE-19 hücrelerinin, lutein ile inkübe edildiğinde artan bir canlılık gösterdiğini ve ROS üretiminin azaldığını ortaya koydu (35) . Laboratuvar hayvanları kullanılarak yapılan deneylerde Thomson vd. (36 ) bıldırcınlara ağızdan verilen hem lutein hem de zeaksantin'in ışığa bağlı retina hasarından sonra fotoreseptörlerin apoptozunu önlediğini kanıtladı. Rhesus maymunlarında diyetle lutein ve zeaksantin takviyesi yapılması, diyet karotenoidlerinden yoksun hayvanlara kıyasla foveal bölgedeki retinanın mavi ışığın neden olduğu hasardan korunmasıyla sonuçlanmıştır (37). RPE hücrelerinde Sod2 geninin spesifik olarak silinmesi, mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz eksikliğine yol açan ve dolayısıyla oksidatif stres indüksiyonuna yol açan farelerde, zeaksantin takviyesi koruyucu özellikler göstermiştir. Zeaksantin ile tedavi edilen farelerde, kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında, RPE hücrelerinin elektriksel aktivitesi daha yüksek bulunmuştur; antioksidatif enzim genlerinin ekspresyonu artmış ve RPE hücrelerinin yapısının korunduğu gözlenmiştir (38).

Lutein ve zeaksantin'in önemi, çeşitli klinik deneylere ve gözlemsel çalışmalara konu olmuştur. Lutein ve zeaksantin alımının YBMD için azaltılmış riskle ilişkilendiren ilk rapor, 1993 yılındaki çok merkezli Göz Hastalığı Vaka Kontrol Çalışmasından geldi (39). AREDS çalışmasından elde edilen veriler, diyetle daha yüksek lutein ve zeaksantin alımının, neovasküler YBMD veya Atrofi geliştirme olasılığının azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir ( 40). Randomize kontrollü bir klinik çalışma olan AREDS2, orijinal AREDS formülasyonundan beta karoten yerine lutein ve zeaksantin ile değiştirilmiştir. Beta karoten yüksek tüketimi sigara içenlerde akciğer kanseri için bir risk faktörü oluşturduğu için kaldırılmıştır. AREDS ve AREDS2 kohortlarının yakın zamanda yayınlanan post hoc analizi, yüksek lutein ve zeaksantin alımının geç YBMD ve neovasküler YBMD (nYBMD) riskini önemli ölçüde azalttığını vurgulamıştır (41). Başka bir popülasyona dayalı kohort çalışması, Blue Mountains Eye Study, diyetle daha yüksek zeaksantin ve lutein alımının, YBMD ve nYBMD ilerlemesi riskinin azalmasıyla bağlantılı

olduğunu göstermiştir (42). Bu diyetin ileri düzeyde YBMD riskini azaltma üzerindeki etkisinin uzun süreli olduğu kanıtlanmıştır (43). Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS), yüksek seviyelerde zeaksantin ve lutein içeren bir diyetin orta dereceli YBMD'ye karşı faydalı olabileceğini vurgulamıştır (44). Erken evre YBMD' e karşı lutein ve zeaksantin takviyesinin maküler pigment optik yoğunluğundaki (MPOD) a potansiyel rolünü araştıran klinik randomize bir çalışmada, 6 aylık lutein ve zeaksantin takviyesinin MOPD üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını gösterilmiştir (45). Bu, 12 ay boyunca tek başına lutein takviyesinin erken evre YBMD hastalarında MPOD düzeylerini arttırdığı farklı bir klinik deney olan CLEAR çalışması ile elde edilen verilere aykırıdır (46). Çift kör, plasebo kontrollü LUTEGA klinik çalışmasında 12 aylık lutein ve zeaksantin takviyesine omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi de MOPD'de bir artışla sonuçlandı (47). Fujimura vd. 6 aylık takviyeden sonra MOPD üzerinde benzer artmış bir etki kaydetti (48). Ma vd diyetteki lutein ve zeaksantin'in erken YBMD riskini önemli ölçüde azaltmadığı ama geç YBMD' de yüksek dozları ile etkili oldukları tezini desteklemiştir (49).

### ***Vitaminler (A, C, E)***

E vitamini zeytinyağı, kanola yağı, badem, fındık gibi diyet ürünlerinde bol miktarda bulunur. (50,51). E vitamini peroksil radikallerini nötrleme ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi ile bilinmektedir (50,51,52). YBMD'nin önlenmesi için kullanımına ilişkin pre – klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Genetiği değiştirilmiş farelerde E vitamini yokluğunda, artan lipid peroksidasyonu ve retina dejenerasyonunun gözlendiği gösterilmiştir (53). E vitamini eksikliği olan ,ışığa bağlı strese maruz bırakılan sıçanların retina fotoreseptör hücrelerinin kaybı kaydedilmiştir (54).

Vitaminlerin özellikle A, C ve E vitaminleri için YBMD'deki rolü hakkında çok sayıda klinik çalışma vardır, ancak sonuçları tutarsızdır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinden elde edilen veriler, A vitamini açısından zengin sebze ve meyvelerin yüksek tüketiminin YBMD riskini azalttığını göstermiştir (55). 1994'teki ABD merkezli vaka kontrol çalışmasında, önceden oluşturulmuş A vitamini , E vitamini veya C vitamini yüksek alımı olanlar arasında YBMD için istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması yoktu (56). Bu bulgular daha sonra AREDS çalışmasında doğrulandı (56). AREDS çalışmasından elde edilen veriler ayrıca, sadece C vitamini ve E vitamini değil, aynı zamanda beta karoten ve çinko içeren bir takviyenin, risk altındaki hastalarda beş yıllık YBMD geliştirme riskini yüzde 25 oranında azalttığını göstermiştir (57). Bu etki, klinik deney sona erdikten sonra beş yıl boyunca devam etmiştir (57). AREDS ve AREDS2

kohortlarının post hoc analizinde, A vitamini ve C vitamini için geç YBMD ve atrofi riskinde bir azalma görülmüştür. A vitamini nYBMD riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (57). YBMD risk faktörleri üzerine toplum temelli bir çalışma, E vitamininin YBMD'ye karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir (58). Bu, 500 IU'luk bir dozda günlük E vitamini uygulamasının YBMD'nin gelişimini veya ilerlemesini engellemediği 1193 sağlıklı kadın üzerinde yapılan çalışmanın aksinedir ( 59). Başka bir araştırma çalışması, Japonya'daki yaşlı hastalarda diyetle E vitamini ve C vitamini alımının nYBMD riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu belirlemiştir ( 60). Diyetle alınan A vitamini, nYBMD riski ile hiçbir korelasyon göstermemiştir. Cochrane Sistematik İncelemeler Veritabanında, C vitamini veya E vitamini takviyeleri alınması, YBMD gelişme riskinde çok az fark veya hiç fark yaratmadığı görülmüştür. ( 61) Bu bulgular başka bir meta-analiz ile de tutarlıydı (62). YBMD'nin önlenmesinde veya ilerlemesinde vitaminlerin rolü için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

### ***Omega-3 yağlı asitleri***

Balık ve balık yağında bol miktarda bulunan uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, hücre zarında araşidonik asidin bileşimini değiştirerek ve lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan özellik sağlar ve bu özellikleri ile retina hücrelerini için koruyucudur (63,64,65).

Yapılan pre klinik bir hayvan çalışmasında doksoheksaenoik asit (DHA), kültürlenmiş Wistar sıçan retinalarında koruyucu rolü açısından test edilmiştir. Retinalar, oksidatif aktiviteye sahip olan parakuata tabi tutuldu. DHA'nın hücre kültürüne eklenmesi fotoreseptör apoptozunu azaltmış ve mitokondriyal membran bütünlüğü korunmuştur. Anti-apoptotik Bcl-2 proteininin ekspresyonu, DHA ile tedavi edilen retina kültürlerinde de artmıştır (66). Bununla birlikte, bir DHA öncüsü, linolenik asit ile beslenen SD sıçanlarında, fotoreseptörlerdeki DHA seviyeleri arttı ve ışığa maruz kaldıktan sonra, DHA eğilimli olduğu için kontrol hayvanlarına kıyasla retina ve RPE hücrelerinde daha az hasar gözlenmiştir. ( 67).

Omega-3 yağ asidi takviyesinin YBMD'nin başlamasını önlemedeki veya ilerlemesini engellemedeki rolü, çeşitli klinik denemelerin konusu olmuştur. 349 kişilik bir grup üzerinde yapılan çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasının sonuçlarına göre, daha yüksek bir omega-3 yağ asidi alımı, YBMD için daha düşük bir risk ile ilişkilendirildi. Diyetle omega-3 yağ asitleri alımının nYBMD'ye karşı koruyucu etkisi, AREDS çalışmasında erken ve ileri YBMD'nin ilerlemesini azaltma üzerindeki etkisi doğrulanmıştır (68). AREDS2 çalışmasında, AREDS formülasyonuna (C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten, çinko ve bakır) DHA ve eikosapentaenoik asit (EPA) eklenmesi, ileri YBMD'ye ilerleme riskini daha da azaltmada başarısız ol-

muştur ( 68). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü LUTEGA çalışmasında, 12 ay boyunca lutein, zeaksantin, DHA ve EPA'nın bir kombinasyonunu içeren oral yoldan verilen bir takviye, plazma antioksidan kapasitesini ve MOPD'yi iyileştirmiştir ( 69). MOPD, başka bir gözlemsel çalışmada da plazma DHA ve EPA seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir ( 70). Başka bir kohort çalışması, DHA, EPA alımı ve kadınlarda YBMD insidansında azalma riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu kanıtlanmıştır. (71). Daha önce bahsedilen AREDS ve AREDS2 kohort analizleri, DHA ve omega-3 yağ asidi alımı ile azalmış nYBMD riski arasındaki güçlü bağlantıyı vurgulamıştır (71). Aksine, Souied ve arkadaşlarının randomize kontrollü bir çalışmasında, üç yıllık oral DHA ile zenginleştirilmiş takviye, tek taraflı nYBMD'li hastalarda diğer gözde koroid neovaskülarizasyonu (CNV) insidansı üzerinde ek bir etki göstermedi (72). YBMD'de deniz omega-3 yağ asitlerinin takviyesinin rolünü kapsayan VITAL çalışmasında, YBMD insidansı veya ilerlemesi üzerinde önemli bir genel etki de gözlenmemiştir (73). Bu konuda daha fazla sayıda klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

### **Resveratrol**

Esas olarak kırmızı üzüm, kırmızı şarap ve meyvelerde bulunan fitofenol olan resveratrol, bitkinin mantar önleyici savunma mekanizmalarının bir parçasıdır ve hayvan organizmaları üzerinde faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Resveratrol koroner hastalıkları önler, anti-kanserojen, anti-inflamatuar, anti-aging ve anti-oksidadif aktiviteye sahiptir ( 74 ). Antioksidatif etkiler için resveratrol doğrudan serbest radikalleri temizler (75 ,76 ).

In vitro çalışmalarda, Pinteada vd hidrojen peroksite maruz bırakılan insan RPE hücre kültürlerinde resveratrolün antioksidan-enzim seviyelerini arttırdığını ve ROS üretimini azalttığını gösterdi (77). Antioksidatif enzim seviyeleri ve artan hücre canlılığı üzerinde benzer bir etki strese maruz kalan RPE hücrelerinde gözlemlendi ( 78). Resveratrol ayrıca UVA radyasyonu tarafından indüklenen ARPE-19 hücrelerine verilen hasarı da azalttığı gözlemlendi ( 79). N-retinil-N-retiniliden etanolamin (A2E), RPE hücrelerinde biriken lipofuscin bileşenidir. Alaimo vd.. ( 80) resveratrolün ARPE-19 hücrelerinde A2E tarafından indüklenen hasarı (mitokondri parçalanması, RPE hücre apoptozu) önlediğini gösterdi. Resveratrol ayrıca neovasküler YBMD'yi önlemede potansiyel bir role sahiptir. Oksisterollerin neden olduğu strese maruz kalan ARPE-19 hücrelerinde, resveratrol ilavesinin VEGF salgılanmasını inhibe etmiştir ( 81 ).

Resveratrol kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Richer vd resveratrol bazlı bir ilacın uygulanmasıyla bir grup üzerinde, retinada ve koroid yapısında ve işlevinde geniş iki taraflı iyileşmeler gösterdi (82). Richer

tarafından yapılan bir başka çalışmada, resveratrol retina yapısının anatomik restorasyonundan, koroid kan akışındaki iyileşmeden ve RPE fonksiyonunun genel gelişiminden sorumluydu (83 ). Ivanova vd ayrıca resveratrolün eklendiği üç vada hem BCVA hem de retina kalınlığında bir iyileşme kaydetti (84). Bu çalışmalarda takip süresi ve ilacın faydalı etkisi nispeten uzun olmasına rağmen (en az bir yıl), daha büyük bir örneklem üzerinde çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

### **D vitamini:**

D vitamini, kemik mineral homeostazındaki ana rolü ile iyi bilinir; kalsiyum ve fosfatın taşınmasını teşvik ederek yeterli kemik mineralizasyonunu sağlar (84 ). D vitamini plazma seviyesi ile kanserler, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve diyabet dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu öne sürülmüştür (85 ). İn vitro deneyler veya hayvan çalışmaları ile bir bağlantı desteklense de , literatürün tamamı D vitamini ile kronik hastalık sonuçları arasında koruyucu bir ilişkiyi desteklemez. Girişimsel çalışmalarda gösterilen belirgin bir nedensellik bağlantısı hala yoktur ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen tutarlı veriler hala azdır

D vitamini, yüksek afiniteli reseptörlere bağlanan bir steroid hormon olarak kabul edilebilir. Deneysel çalışmalar, D vitamininin oksidatif stres, inflamasyon ve anjiyogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu kontrol edebileceğini ileri sürmüştür (86). Makulada, D vitamini bir parakrin/otokrin yolu aracılığıyla retina pigment epiteli ve koroid hücrelerinin işlevini koruyabilir. Bu nedenle, kanda dolaşan 25(OH)D'nin biyoyararlanımının, D vitamininin koruyucu etkisinde sınırlayıcı bir adım olması mümkündür. Öte yandan, popülasyona dayalı çalışmaları içeren gözlemsel çalışmalar, vitamin D eksikliği ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Erken ve/veya geç YBMD riski daha yüksektir. Bu, D vitamininin YBMD patofizyolojisindeki rolü için tutarlıdır. D vitamini ve YBMD arasındaki potansiyel nedensel ilişki, gelecekteki klinik araştırmaları teşvik eder. Bu arada, yetersiz veri nedeniyle, YBMD riski taşıyan hastalarda D vitamini eksikliklerinin taranması için hala bir öneri yoktur. Bununla birlikte, tüm bireyler güneşe maruz kalma, diyet önerileri, D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar ve D vitamini takviyesi dahil olmak üzere mümkün olan tüm yollarla D vitamini düzeylerini artırarak fayda sağlayabilir (87).

## **SONUÇ**

Oksidatif stres, YBMD patofizyolojisinde rol oynar ve bu nedenle antioksidanların kullanımı faydalı görünmektedir. Diyet antioksidanları doğal olarak mevcuttur ve ulaşılabilir. YBMD için yalnızca daha gelişmiş neovasküler formu için



tedavi mevcuttur. Kuru YBMD için bilinen bir tedavi yoktur. Bu hastaların sayısı sürekli arttığı için başka profilaktik ve terapötik seçeneklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda, YBMD ' den muzdarip hayvan modellerinde ve hasta gruplarında diyet antioksidanlarının kullanımına ilişkin prelinik ve klinik çalışmalardan elde edilen verileri özetledik. Klinik deneylerde kullanımları, tedavilerin hemen hemen hiçbir yan etkisi olmaksızın, çok iyi bir güvenlik profili ile karakterize edilmiştir. Ek olarak, Akdeniz veya Doğu diyetleri gibi antioksidanlar açısından doğal olarak zengin bir diyetle bağlı olan popülasyonların, batı diyeti uygulayan popülasyonlara kıyasla YBMD prevalansında ve ilerlemesinde azalma olduğu gerçeği, diyetin faydalı kullanımı hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Smith W, Assink J, Klein R, et al.. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697–704.
2. Chew EY. Nutrition effects on ocular diseases in the aging eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: ORSF42–ORSF47. ]
3. Schleicher M, Weikel K, Garber C, et al.. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients* 2013; 5: 2405–2456.
4. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: micronutrients in the treatment of macular degeneration. *Adv Nutr* 2017; 8: 40–53.
5. Hogg R, Chakravarthy U. AMD and micronutrient antioxidants. *Curr Eye Res* 2004; 29: 387–401.
6. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 104–109.]
7. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al.. Dietary carotenoids, vitamins a, c, and e, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272: 1413–1420.
8. Aoki A, Inoue M, Nguyen E, et al.. Dietary n-3 fatty acid, tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016; 6: 20723.
9. Yu B, Wang J, Suter PM, et al.. Spirulina is an effective dietary source of zeaxanthin to humans. *Br J Nutr* 2012; 108: 611–619
10. Wang H., Hartnett M.E. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol. Vis.* 2016;22:189–202. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Sobrin L., Seddon J.M. Nature and nurture-genes and environment-predict onset and progression of macular degeneration 2014. *Prog. Retin. Eye Res.* 2014;40:1–15.
12. Klein R., Chou C.F., Klein B.E., Zhang X., Meuer S.M., Saaddine J.B. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:75–80
13. Seddon J.M., Cote J., Page W.F., Aggen S.H., Neale M.C. The US twin study of age-related macular degeneration: Relative roles of genetic and environmental influences. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123:321–327.
14. Yonekawa Y., Miller J.W., Kim I.K. Age-related macular degeneration: advances in management and diagnosis. *J. Clin. Med.* 2015;4:343–359.
15. Ferris F.L., 3rd, Wilkinson C.P., Bird A., Chakravarthy U., Chew E., Csaky K., Sarda S.R., Beckman initiative for macular research classification committee Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120:844–851
16. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379:1728–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.

17. Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W. Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2606–2617.
18. Evans J.R., Lawrenson J.G. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2014;34:390–396.
19. Chew E.Y., Clemons T.E., Sangiovanni J.P., Danis R.P., Ferris F.L., 3rd, Elman M.J., Antoszyk A.N., Ruby A.J., Orth D., et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:142–149.
20. Kim E.C., Han K., Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:4823–4831.
21. Broadhead G.K., Grigg J.R., Chang A.A., McCluskey P. Dietary modification and supplementation for the treatment of age-related macular degeneration. *Nutr. Rev.* 2015;73:448–462
22. Tohari A.M., Zhou X., Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem. Funct.* 2016;34:82–94.
23. Chapman N.A., Jacobs R.J., Braakhuis A.J. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: A systematic review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019;47:106–127.
24. Prasad A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp. Gerontol.* 2008;43:370–377.
25. Ugarte M., Osborne N.N. Zinc in the retina. *Prog. Neurobiol.* 2001;64:219–249.
26. Ha K.N., Chen Y., Cai J., Sternberg P. Increased glutathione synthesis through an ARE-Nrf2-dependent pathway by zinc in the RPE: Implication for protection against oxidative stress. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:2709–2715.
27. Miceli M.V., Tate D.J., Alcock N.W., Newsome D.A. Zinc deficiency and oxidative stress in the retina of pigmented rats. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40:1238–1244.
28. Organisciak D., Wong P., Rapp C., Darrow R., Ziesel A., Rangarajan R., Lang J. Light-induced retinal degeneration is prevented by zinc, a component in the age-related eye disease study formulation. *Photochem. Photobiol.* 2012;88:1396–1407.
29. Organisciak D.T., Darrow R.M., Rapp C.M., Smuts J.P., Armstrong D.W., Lang J.C. Prevention of retinal light damage by zinc oxide combined with rosemary extract. *Mol. Vis.* 2013;19:1433–144530. Newsome D.A., Swartz M., Leone N.C., Elston R.C., Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1988;106:192–198.
31. Chew E.Y., Clemons T.E., Agrón E., Sperduto R.D., Sangiovanni J.P., Kurinij N., Davis M.D. Long-term effects of vitamins C and E,  $\beta$ -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no.
32. *Ophthalmology.* 2013;120:1604–1611. 33. Vishwanathan R., Chung M., Johnson E.J. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:3985–3998.
33. Bernstein P.S., Li B., Vachali P.P., Gorusupudi A., Shyam R., Henriksen B.S., Nolan J.M. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2016;50:34–66.
34. Krinsky N.I., Landrum J.T., Bone R.A. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu. Rev. Nutr.* 2003;23:171–201.
35. Murthy R.K., Ravi K., Balaiya S., Brar V.S., Chalam K.V. Lutein protects retinal pigment epithelium from cytotoxic oxidative stress. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2014;33:132–137
36. Thomson L.R., Toyoda Y., Delori F.C., Garnett K.M., Wong Z.Y., Nichols C.R., Cheng K.M., Craft N.E., Dorey C.K. Long term dietary supplementation with zeaxanthin reduces photo-receptor death in light-damaged Japanese quail. *Exp. Eye Res.* 2002;75:529–542. doi: 10.1006/exer.2002.2050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Barker F.M., Snodderly D.M., Johnson E.J., Schalch W., Koepcke W., Gerss J., Neuringer M. Nutritional manipulation of primate retinas, V: Effects of lutein, zeaxanthin, and n-3 fatty acids on

- retinal sensitivity to blue-light-induced damage. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:3934–3942
38. Biswal M.R., Justis B.D., Han P., Li H., Gierhart D., Dorey C.K., Lewin A.S. Daily zeaxanthin supplementation prevents atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE) in a mouse model of mitochondrial oxidative stress. *PLoS ONE.* 2018;13:e0203816
  39. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D., Hiller R., Blair N., Burton T.C., Farber M.D., Gragoudas E.S., Haller J., Miller D.T. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994;272:1413–1420.
  40. SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E., Ferris F.L., 3rd, Gensler G., Lindblad A.S., Milton R.C., Seddon J.M., Sperduto R.D. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch. Ophthalmol.* 2007;125:1225–1232.
  41. Agrón E., Mares J., Clemons T.E., Swaroop A., Chew E.Y., Keenan T.D.L. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology.* 2021;128:425–442.
  42. Tan J.S.L., Wang J.J., Flood V., Rochtchina E., Smith W., Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2008;115:334–341.
  43. Wu J., Cho E., Willett W.C., Sastry S.M., Schaumberg D.A. Intakes of Lutein, Zeaxanthin, and Other Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration During 2 Decades of Prospective Follow-up. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:1415–1424.
  44. Moeller S.M., Parekh N., Tinker L., Ritenbaugh C., Blodi B., Wallace R.B., Mares J.A. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): Ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:1151–1162.
  45. Korobelnik J.-F., Rougier M.-B., Delyfer M.-N., Bron A., Merle B.M.J., Savel H., Chêne G., Delcourt C., Creuzot-Garcher C. Effect of Dietary Supplementation With Lutein, Zeaxanthin, and  $\omega$ -3 on Macular Pigment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:1259–1266
  46. Murray I.J., Makridaki M., van der Veen R.L.P., Carden D., Parry N.R.A., Berendschot T.T.J.M. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: The CLEAR study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:1781–1788
  47. Dawczynski J., Jentsch S., Schweitzer D., Hammer M., Lang G.E., Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: The LUTEGA study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. = Albr. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 2013;251:2711–2723.
  48. Fujimura S., Ueda K., Nomura Y., Yanagi Y. Preliminary analysis of the relationship between serum lutein and zeaxanthin levels and macular pigment optical density. *Clin. Ophthalmol.* 2016;10:2149–2155.
  49. Ma L., Dou H.-L., Wu Y.-Q., Huang Y.-M., Huang Y.-B., Xu X.-R., Zou Z.-Y., Lin X.-M. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2012;107:350–359.
  50. Mustacich D.J., Bruno R.S., Traber M.G. Vitamin E. *Vitam. Horm.* 2007;76:1–21.
  51. Miyazawa T., Burdeos G.C., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life.* 2019;71:430–441]
  52. Khadangi F., Azzi A. Vitamin E—The Next 100 Years. *IUBMB Life.* 2019;71:411–415.
  53. Tanito M., Yoshida Y., Kaidzu S., Chen Z.-H., Cynshi O., Jishage K.-I., Niki E., Ohira A. Acceleration of age-related changes in the retina in alpha-tocopherol transfer protein null mice fed a Vitamin E-deficient diet. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:396–404.
  54. Katz M.L., Eldred G.E. Failure of vitamin E to protect the retina against damage resulting from bright cyclic light exposure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989;30:29–36.
  55. Goldberg J., Flowerdew G., Smith E., Brody J.A., Tso M.O. Factors associated with age-related

- macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 1988;128:700–710.
56. SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E., Davis M.D., Ferris F.L., 3rd, Gensler G.R., Kurinij N., Lindblad A.S., Milton R.C., Seddon J.M., et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch. Ophthalmol.* 2007;125:671–679.
  57. Kassoff A., Kassoff J., Buehler J., Eglow M., Kaufman F., Mehu M., Kieval P.S., Mairs M., Graig B., Quattrocchi A., et al. 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;119:1417–1436.
  58. Delcourt C., Cristol J.P., Tessier F., Léger C.L., Descomps B., Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Arch. Ophthalmol.* 1999;117:1384–1390
  59. Taylor H.R., Tikellis G., Robman L.D., McCarty C.A., McNeil J.J. Vitamin E supplementation and macular degeneration: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325:11.
  60. Aoki A., Inoue M., Nguyen E., Obata R., Kadonosono K., Shinkai S., Hashimoto H., Sasaki S., Yanagi Y. Dietary n-3 Fatty Acid,  $\alpha$ -Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and  $\beta$ -carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan. *Sci. Rep.* 2016;6:20723.
  61. Evans J.R., Lawrenson J.G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;7:CD000253.
  62. Chong E.W.-T., Wong T.Y., Kreis A.J., Simpson J.A., Guymer R.H. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:755.
  63. Suzumura A., Terao R., Kaneko H. Protective effects and molecular signaling of n-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in retinal diseases. *Antioxidants.* 2020;9:920. doi: 10.3390/antiox9100920
  64. Heshmati J., Morvaridzadeh M., Maroufizadeh S., Akbari A., Yavari M., Amirinejad A., Maleki-Hajiagha A., Sepidarkish M. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2019;149:104462
  65. Sley E.G., Rosen E.M., van 't Erve T.J., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Nguyen R.H.N., Bush N.R., Milne G.L., Swan S.H., Ferguson K.K. Omega-3 fatty acid supplement use and oxidative stress levels in pregnancy. *PLoS ONE.* 2020;15:e0240244]
  66. Rotstein N.P., Politi L.E., German O.L., Girotti R. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:2252–2259
  67. Organisciak D.T., Darrow R.M., Jiang Y.L., Blanks J.C. Retinal light damage in rats with altered levels of rod outer segment docosahexaenoate. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996;37:2243–2257
  68. Chiu C.-J., Klein R., Milton R.C., Gensler G., Taylor A. Does eating particular diets alter the risk of age-related macular degeneration in users of the Age-Related Eye Disease Study supplements? *Br. J. Ophthalmol.* 2009;93:1241–1246.
  69. Arnold C., Winter L., Fröhlich K., Jentsch S., Dawczynski J., Jahreis G., Böhm V. Macular xanthophylls and  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in age-related macular degeneration: A randomized trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:564–572.
  70. Delyfer M.-N., Buaud B., Korobelnik J.-F., Rougier M.-B., Schalch W., Etheve S., Vaysse C., Combe N., Le Goff M., Wolf-Schnurrbusch U.E.K., et al. Association of macular pigment density with plasma  $\omega$ -3 fatty acids: The PIMAVOSA study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53:1204–1210
  71. Christen W.G., Schaumberg D.A., Glynn R.J., Buring J.E. Dietary  $\omega$ -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129:921–929. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.34

72. Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A., Merle B., Zourdani A., Smith T., Benlian P. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: The Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013;120:1619
73. Christen W.G., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Chasman D.I., Lee I.-M., Bubes V., Li C., Haubourg M., Schaumberg D.A. Effect of Vitamin D and  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:1280–1289.
74. Delmas D., Cornebise C., Courtaut F., Xiao J., Aires V. New highlights of resveratrol: A review of properties against ocular diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:1295
75. Jardim F.R., de Rossi F.T., Nascimento M.X., da Silva Barros R.G., Borges P.A., Prescilio I.C., de Oliveira M.R. Resveratrol and Brain Mitochondria: A Review. *Mol. Neurobiol*. 2018;55:2085–2101
76. Xia N., Daiber A., Förstermann U., Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol*. 2017;174:1633–1646]
77. Pinteau A., Rugină D., Pop R., Bunea A., Socaciu C., Diehl H.A. Antioxidant effect of trans-resveratrol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2011;27:315–321
78. Neal S.E., Buehne K.L., Besley N.A., Yang P., Silinski P., Hong J., Ryde I.T., Meyer J.N., Jaffe G.J. Resveratrol Protects Against Hydroquinone-Induced Oxidative Threat in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2020;61:32.
79. Chan C.-M., Huang C.-H., Li H.-J., Hsiao C.-Y., Su C.-C., Lee P.-L., Hung C.-F. Protective effects of resveratrol against UVA-induced damage in ARPE19 cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16:5789–5802
80. Alaimo A., Di Santo M.C., Domínguez Rubio A.P., Chaufan G., García Liñares G., Pérez O.E. Toxic effects of A2E in human ARPE-19 cells were prevented by resveratrol: A potential nutritional bioactive for age-related macular degeneration treatment. *Arch. Toxicol*. 2020;94:553–572.
81. Dugas B., Charbonnier S., Baarine M., Ragot K., Delmas D., Ménétrier F., Lherminier J., Malvite L., Khalfaoui T., Bron A., et al. Effects of oxysterols on cell viability, inflammatory cytokines, VEGF, and reactive oxygen species production on human retinal cells: Cytoprotective effects and prevention of VEGF secretion by resveratrol. *Eur. J*.
82. Richer S., Patel S., Sockanathan S., Ulanski L.J., 2nd, Miller L., Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients*. 2014;6:4404–4420.
83. Richer S., Stiles W., Ulanski L., Carroll D., Podella C. Observation of human retinal remodeling in octogenarians with a resveratrol based nutritional supplement. *Nutrients*. 2013;5:1989–2005.
84. Diyana I., Stuart R., Anish B. Improved Visual Acuity and Retinal Integrity with Resveratrol Based Supplementation in Patients with Macular Degeneration. *Int. J. Ophthalmol. Clin. Res*. 2017;4:1–7.
84. Lips P., van Schoor N.M. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;25:585–591.
85. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol*. 2014;21:319–329.
86. Morrison M.A., Silveira A.C., Huynh N., Jun G., Smith S.E., Zacharaki F., Sato H., Loomis S., Andreoli M.T., Adams S.M., et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum. Genom*. 2011;5:538–568
87. Choi D., Appukuttan B., Binek S.J., Planck S.R., Stout J.T., Rosenbaum J.T., Smith J.R. Prediction of cis-regulatory elements controlling genes differentially expressed by retinal and choroidal vascular endothelial cells. *J. Ocul. Biol. Dis. Inform*. 2008;1:37–45.