

Conceitos atuais e perspectivas na prevenção da degeneração macular relacionada à idade

Current concepts and perspectives in the prevention of age-related macular degeneration

Rogil José de Almeida Torres¹, Dalton Bertolim Prêcoma², Maurício Maia³, Flávia Kaiber⁴, Camila Prim⁵, Andréa Luchini⁶, Rossane Serafin Matos⁷, Michel Eid Farah⁸

RESUMO

Os autores fazem revisão bibliográfica a respeito dos principais antioxidantes utilizados na prática diária atualmente para prevenção da progressão da degeneração macular relacionada com a idade (DMRI), enfatizando o mecanismo de ação de cada substância bem como as possíveis complicações relacionadas ao uso excessivo destes componentes.

Descritores: Antioxidantes/efeitos adversos; Carotenóides; Luteína; Zinco; Vitamina D; Ácidos graxos, Ômega-3; Dieta, Degeneração macular; Suplementação alimentar; Radicais Livres; Ensaios clínicos

¹ Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP São Paulo (SP), Brasil; Preceptor da Residência Médica do Hospital Angelina Caron – Curitiba (PR), Brasil;

² Professor Adjunto do Departamento de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR - Curitiba (PR), Brasil;

³ Orientador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil; Médico Oftalmologista Diretor do Serviço de Cirurgia Vitreoretiniana do Hospital de Olhos Oeste Paulista - Assis (SP), Brasil;

⁴ Acadêmica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR - Curitiba (PR), Brasil;

⁵ Nutricionista; Pós-graduanda em Ciências da Saúde pela PUCPR - Curitiba (PR), Brasil; Nutricionista da Nutrimedical – Curitiba (PR), Brasil;

⁶ Médica do Centro Oftalmológico de Curitiba (PR), Brasil;

⁷ Pós-graduanda em Nutrição da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR - Curitiba (PR), Brasil;

⁸ Livre-Docente, Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado no setor de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR - Curitiba (PR), Brasil; Setor de Retina e Vítreo da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada a idade (DMRI) é a principal causa de cegueira na terceira idade⁽¹⁾. A prevalência da DMRI aumenta proporcionalmente à idade, afetando 11.5% das pessoas brancas com idade acima de 80 anos⁽¹⁾. Estima-se que 1 milhão e seiscentos mil americanos apresentam esta doença e que, devido ao aumento da expectativa de vida da população, este número possa dobrar nos próximos 30 anos⁽²⁻⁴⁾. A importância epidemiológica da doença resultou em inúmeras pesquisas e tratamentos preventivos para se tentar evitar a instalação e/ou progressão desta grave patologia ocular

A DMRI é uma doença multifatorial⁽⁵⁻⁶⁾. Alterações cardiovasculares, condições ambientais, genéticas, étnicas e raciais fazem parte dos fatores que podem levar a instalação desta patologia. Orientações como atividades físicas regulares, suspensão do tabagismo e dieta saudável, dadas inicialmente por clínicos gerais e cardiologistas, têm sido recomendadas também por oftalmologistas. Da mesma forma, a exposição aos raios solares é contra-indicada pelos dermatologistas e também pela classe oftalmológica.

Os antioxidantes fazem parte deste contexto. Introduzidos inicialmente na medicina geral com o intuito de aumentar a expectativa e qualidade de vida, prevenindo diversos tipos de câncer, doenças cardíacas e várias outras condições associadas ao envelhecimento⁽⁷⁻¹⁰⁾, estão também sendo indicados na área oftalmológica. Pelo consenso que há a respeito do papel de patogênese do dano oxidativo cumulativo na DMRI⁽¹¹⁻¹³⁾, vários artigos têm sido publicados demonstrando eventuais efeitos benéficos do uso destas substâncias contra esta patologia ocular. Evidências clínicas sugerem que a inclusão de compostos antioxidantes como a vitamina E, vitamina A, vitamina C e o zinco, presentes em alguns alimentos, são capazes de prevenir e minimizar os efeitos da DMRI⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Na década de 80 a *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* realizou uma pesquisa pioneira sobre a relação de antioxidantes e DMRI. No final da pesquisa, concluiu-se que a inclusão de frutas e verduras no hábito alimentar mostrou-se inversamente proporcional à DMRI⁽¹⁸⁾.

Por outro lado, depois de décadas de uso para prevenir e combater doenças sistêmicas, vários relatos demonstram que o uso indiscriminado de antioxidantes pode ser extremamente maléfico à saúde⁽¹⁹⁻²⁷⁾.

Sendo assim, o objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre as substâncias, com atividade antioxidante, mais utilizadas na prevenção da DMRI. Aborda-se tam-

bém a forma de possível atuação destas substâncias na prevenção desta patologia, assim como a dosagem recomendada para se obter o efeito ocular, a dosagem sistêmica máxima recomendada e seus efeitos colaterais. Vários ensaios clínicos serão abordados, bem como alternativas terapêuticas. Para a realização desta revisão utilizou-se como fontes de auxílio à pesquisa a Biblioteca Cochrane, Lilacs e Medline, sem restrição de ano ou linguagem.

2. ESTRESSE OXIDATIVO

Radicais livres são moléculas cujos átomos são constituídos por elétrons não pareados em seu nível de energia mais externa, o que os torna extremamente reativos⁽²⁸⁾. A produção de radicais livres pelos tecidos biológicos representa um processo fisiológico que produz energia, eliminando assim invasores bacterianos e até células malformadas. Porém, em determinadas condições patológicas ou ambientais, como exposição à irradiação, envelhecimento, inflamação e poluição (O₃ e NO₂), fumaça de cigarro, dentre outras, podem ocorrer elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), ou radicais livres, levando ao estresse oxidativo⁽²⁹⁻³⁰⁾. Podem surgir algumas espécies reativas de oxigênio, como radical superóxido (O₂⁻), radical hidroxil (OH•) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) levando à inativação enzimática, mutação, rotura de membranas celulares, aumento na aterogenicidade de lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade e finalmente a morte celular. Estes efeitos tóxicos consequentes ao oxigênio têm sido associados ao envelhecimento e ao desenvolvimento de doenças crônicas inflamatórias e degenerativas, incluindo a DMRI⁽³¹⁻³²⁾.

3. ANTIOXIDANTES

Antioxidantes são substâncias capazes de prevenir os efeitos deletérios da oxidação, inibindo o início da lipoperoxidação, seqüestrando radicais livres e/ou quelando íons metálicos. Eles protegem organismos aeróbicos do estresse oxidativo⁽³³⁾.

Embora as defesas antioxidantes endógenas sejam efetivas, não são infalíveis e constantemente há formação de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ROS/RNS) que interagem em diferentes níveis com o ambiente celular antes de serem eliminadas, tendo importantes funções orgânicas.

Para o funcionamento celular normal, deve haver uma compensação entre a formação de ROS/RNS e os níveis de defesas antioxidantes, que mantém a célula em estado geral reduzido. Sendo assim, o estresse oxidativo poderia ocorrer também em consequência do

consumo inadequado, diminuído ou até mesmo exagerado, de antioxidantes derivados da dieta⁽³⁴⁾, aumentando a importância do conhecimento sobre a ingestão adequada desses nutrientes.

4. MICRONUTRIENTES ESSENCIAIS

São componentes orgânicos com potencial antioxidante que o corpo humano não consegue sintetizar, sendo necessário o seu consumo para a sobrevivência⁽³⁵⁾. A dieta pode prover vitaminas e elementos essenciais para boa saúde. Estudos observacionais demonstram associação positiva entre dieta saudável, rica em frutas e vegetais e diminuição de doenças cardiovasculares⁽³⁶⁻³⁷⁾. Frutas e vegetais contêm numerosos micronutrientes como: caroteno (precursor vitamina A), vitamina C, vitamina E e selênio, sendo considerados essenciais para a saúde.

5. GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NA RETINA

A retina pode gerar espécies reativas de oxigênio por diversas razões: alto consumo de oxigênio⁽³⁸⁾, possibilidade de altos níveis cumulativos de irradiação, sobretudo a luz azul e ultravioleta⁽¹³⁾, presença de ácidos graxos (segmentos externos dos fotorreceptores)⁽³⁹⁾, presença de cromóforos na retina neurosensorial e EPR⁽⁴⁰⁾, além do processo de fagocitose das extremidades de cones e bastonetes pelo EPR⁽⁴¹⁾.

6. ATUAÇÃO DOS ANTIOXIDANTES NA DMRI

6A. VITAMINA C

A vitamina C é um componente hidrossolúvel capaz de reduzir a maioria das ROS/RNS fisiologicamente relevantes⁽⁴²⁾, além disto regenera o alfa-tocoferol participando também no mecanismo protetor contra lipoperoxidação⁽⁴³⁾. É encontrada principalmente em frutas cítricas como laranja, limão, morangos e vegetais verde-escuros como brócolis e espinafre, assim como em tomates, pimentas e melão. A privação prolongada desta vitamina causa o escorbuto e ocasionalmente a morte. Por outro lado doses elevadas já foram vinculadas a uma saúde desejável⁽⁴⁴⁾. O consumo diário recomendado nos EUA é de 75 mg para mulheres e 90 mg para homens. Foi demonstrado experimentalmente o efeito protetor que a vitamina C exerce sobre a retina de ratos submetidos à irradiação luminosa⁽⁴⁵⁾.

Um estudo epidemiológico sugeriu uma possível diminuição no risco para DMRI entre pessoas que consumiram vitamina C, particularmente sob a forma de alimentos, porém sem significância estatística⁽¹⁶⁾. A

associação entre DMRI e a ingestão de caroteno, vitamina C, retinol e zinco foi avaliada num estudo populacional na Austrália, envolvendo 2900 participantes acima de 49 anos. Concluiu-se que o ácido ascórbico não exerce proteção contra a DMRI inicial ou tardia⁽⁴⁶⁾.

Outro estudo populacional realizado na França, contando com 2584 participantes, 1133 homens e 1451 mulheres, faixa etária média de 70,4 anos, não encontrou associações entre níveis plasmáticos de ácido ascórbico e DMRI⁽⁴⁷⁾.

Um estudo prospectivo, tipo coorte, que contou com 21.120 médicos do sexo masculino, que não apresentavam o diagnóstico de DMRI no início do experimento (1982), avaliados por aproximadamente 12,5 anos, teve a finalidade de verificar se a suplementação vitamínica seria efetiva na prevenção da DMRI. Durante o experimento ocorreram 279 casos de DMRI. Observou-se que as pessoas que utilizaram vitamina C não apresentaram redução no risco de DMRI em usuários desta vitamina⁽⁴⁸⁾.

O relato nº 22 do AREDS⁽⁴⁹⁾ que contou com 4519 participantes, entre 60 e 80 anos de idade e avaliou a relação entre dieta com carotenóides, vitamina A, alfa-tocoferol e vitamina C na DMRI. Concluíram que a ingestão de vitamina C não se correlaciona com DMRI.

6B. CAROTENÓIDES

Os carotenóides são sintetizados exclusivamente em plantas e são responsáveis pela coloração de frutas e hortaliças⁽⁵⁰⁾. Entre os 20 carotenóides encontrados nos tecidos humanos provenientes da dieta destacam-se os hidrocarbonetos, licopeno e betacaroteno, e as xantofilas⁽⁵¹⁾. Caracterizam-se pela captação da energia do oxigênio singleto, produzido pela fotossensibilização. Por não serem necessários aos mamíferos, com adequada ingestão de vitamina A na dieta, não são considerados essenciais. Entretanto, na ausência de adequada ingestão de vitamina A na dieta, eles tornam-se essenciais.

Caracteristicamente acumulam-se seletivamente na mácula e são responsáveis pela cor amarelada nesta região^(16, 52-56).

BETACAROTENO

O betacaroteno é um dos mais de 600 carotenóides conhecidos na natureza. Os carotenóides são pigmentos que vão do amarelo ao vermelho e são geralmente encontrados em vegetais. Cerca de 50% dos carotenóides podem resultar em vitamina A, sendo nomeados pró-vitamina A. O beta caroteno é o mais abundante e mais eficaz provitamina A presente nos alimentos.

Um estudo, realizado em 156 pacientes com

DMRI inicial ou tardia e grupo controle com 156 pessoas normais, demonstrou que níveis séricos de betacaroteno não estão associados à DMRI⁽⁵⁷⁾.

Outro estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, envolvendo 22.071 médicos aparentemente saudáveis, entre 40 a 84 anos foi realizado para testar se a suplementação com betacaroteno, 50 mg/dia, afetaria a incidência de DMRI. Observaram, após 12 anos de tratamento, 162 casos de DMRI no grupo que consumiu betacaroteno contra 170 casos no grupo controle, indicando que o consumo de betacaroteno não interfere na incidência de DMRI⁽⁵⁸⁾.

LUTEÍNA E ZEAXANTINA

A luteína e a zeaxantina, membros da família das xantofilas, são considerados os principais carotenóides⁽¹⁵⁾ e já foram associadas à prevenção da catarata e degeneração macular⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. Estes carotenóides são obtidos através de alimentos como vegetais folhosos verdes, milho, abóbora, brócolis, ervilha e gema de ovo⁽⁶¹⁾. São considerados potentes antioxidantes que reagem contra os radicais livres⁽⁶²⁾, retardando a peroxidação lipídica da membrana celular⁽⁶³⁾. Paralelamente há evidências de que eles têm o potencial de aumentar a densidade de pigmento macular⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾. Sabe-se que os pigmentos são responsáveis pela filtragem e absorção da luz azul, atenuando o estresse oxidativo e protegendo consequentemente a retina⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾.

Em 2003 foi publicado o primeiro estudo epidemiológico que relacionou especificamente a redução dos níveis plasmáticos de zeaxantina com um aumento no risco de DMRI em 380 participantes, entre 66 a 75 anos, no Reino Unido. Observou-se que o risco de DMRI (inicial ou tardia) foi significativamente maior em pessoas com concentrações plasmáticas menores de zeaxantina. As concentrações plasmáticas menores de luteína ou luteína mais zeaxantina também tiveram uma tendência elevada de DMRI, porém não foram estatisticamente significantes. Sendo assim, os autores concluíram que zeaxantina poderia exercer proteção contra a DMRI⁽⁶⁸⁾.

Em outro estudo, foi avaliada a relação entre dieta com luteína e zeaxantina e degeneração macular intermediária em 1787 mulheres entre 50 a 79 anos de idade⁽⁶¹⁾. Este estudo sugeriu que a inclusão de substâncias bioativas na dieta, como a luteína e zeaxantina, teria a possibilidade de proteger contra a degeneração macular em mulheres jovens saudáveis⁽⁶¹⁾.

O estudo LUNA - *Lutein Nutrition effects measured by Autofluorescence*⁽⁶⁵⁾ demonstrou que a suplementação com 12mg luteína e 1 mg de zeaxantina resultou em significativo aumento da densidade de pig-

mento macular (MPOD) na maioria dos participantes, incluindo aquelas com degeneração macular, corroborando com a conclusão de outros autores⁽⁶⁴⁾.

O estudo POLA - *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*⁽⁶⁹⁾ realizado na França pesquisou a associação entre luteína, zeaxantina e outros carotenóides com risco de DMRI e catarata. Foram avaliadas 899 pessoas acima de 60 anos. Observou-se que o nível plasmático elevado da zeaxantina estava associado com redução do risco de DMRI. Níveis plasmáticos elevados de luteína e luteína mais zeaxantina também estavam relacionados com a redução do risco de DMRI. Outros carotenóides analisados como alfa e betacaroteno, beta-criptoxantina e licopeno não tiveram importante correlação com DMRI. Os resultados sugerem importante papel protetor das xantofilas, em particular a zeaxantina, contra a DMRI.

Outro estudo demonstrou que a dieta de luteína e zeaxantina estava inversamente associada com DMRI neovascular⁽¹⁶⁾.

Um estudo prospectivo⁽⁷⁰⁾ envolvendo 77.562 mulheres e 40866 homens, acima de 50 anos, que não tinham diagnóstico de DMRI no início do experimento, avaliou o vínculo de consumo de frutas com risco de DMRI. Foi realizado um questionário para avaliação da dieta diária. Ocorreram 464 casos de DMRI tipo "não exsudativa" e 316 casos de DMRI exsudativa. Observou-se que a ingestão de frutas foi inversamente associada com o risco de DMRI neovascular. Participantes que consumiram três ou mais porções por dia de frutas tiveram menos chance de desenvolvimento de DMRI.

O relato nº 22 do AREDS⁽⁴⁹⁾ que contou com 4519 participantes, entre 60 e 80 anos de idade e avaliou a relação entre dieta com carotenóides, vitamina A, alfa-tocoferol e vitamina C na DMRI. Concluíram que a dieta de luteína e zeaxantina estava inversamente associada com DMRI (neovascular, atrofia geográfica ou intermediária).

Por outro lado, um estudo que contou com 8222 pessoas acima de 40 anos, não verificou a relação inversa destes carotenóides na dieta ou no soro para qualquer forma de DMRI. Altos níveis de luteína e zeaxantina na dieta foram relacionados com reduzidas anormalidades do EPR, um sinal da DMRI inicial e tardia. Concluíram que as relações entre estes carotenóides e DMRI podem ser influenciadas pela idade e raça e requer posteriores avaliações em populações separadas e estudos prospectivos⁽⁷¹⁾. Similarmente a este relato, outros importantes estudos também não verificaram associações entre dieta de luteína e zeaxantina e prevalência de DMRI inicial ou tardia⁽⁷²⁻⁷³⁾.

Os benefícios da luteína e zeaxantina na degeneração macular permanecem controversos. O *Food and Drug Administration* (FDA) conduziu uma revisão de estudos para averiguar e ter a certeza sobre as evidências científicas do papel da luteína e zeaxantina na degeneração macular e cataratas⁽⁷⁴⁾. Com base nas revisões, o FDA concluiu que as evidências sobre a luteína e zeaxantina como agentes que possam diminuir o risco de degeneração macular e/ou catarata necessitam de mais esclarecimentos. (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ssaguide.html>).

Finalmente o estudo AREDS 2, que conta com 10 mg de luteína na sua formulação, iniciado em Setembro de 2006, deverá esclarecer eventuais dúvidas destas substâncias na prevenção da DMRI. (www.clinicaltrials.gov) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00345176>

6C. VITAMINA A (RETINOL)

Esta vitamina é importantíssima na função visual, sendo precursora do 11-cis-retinol responsável pela regeneração da rodopsina. Foi demonstrado experimentalmente o efeito protetor desta substância sobre a oxidação de lipídios⁽⁷⁵⁾, além da reparação das células lesadas pelo dano oxidativo⁽⁷⁶⁾.

Na senescência e DMRI inicial, as anormalidades da matriz extracelular e do complexo EPR/membrana de Bruch levam a um dano no transporte de nutrientes essenciais, como a vitamina A. A deficiência de vitamina A provoca uma disfunção de bastonetes, preferencialmente, e eventual morte de fotorreceptores⁽⁷⁷⁾, conseqüentemente conduzindo a alterações na recuperação da visão após exposição luminosa⁽⁷⁸⁾.

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado em 104 adultos acima de 50 anos, visando avaliar a adaptação ao escuro após administração diária de altas doses de vitamina A. Participantes com DMRI ou retina normal receberam durante 30 dias 50.000 IU de retinol via oral. A hipótese de que a razão de adaptação ao escuro mediada por cones aumentaria após administração diária de altas doses de vitamina A, por curto período de tempo, comparados com o grupo controle foi comprovada. Sabe-se que os cones são menos vulneráveis à patogênese da DMRI nos estágios iniciais que os bastonetes. Concluíram que depósitos e outras alterações estruturais no EPR e membrana de Bruch que ocorrem com a idade e na DMRI inicial levam a uma deficiência localizada de retinóide e que o uso deste antioxidante pode melhorar temporariamente a adaptação ao escuro⁽⁷⁹⁾.

Um estudo epidemiológico de controle de caso avaliou as relações entre a ingestão de carotenóides e vitaminas A, C, e E na dieta e o risco de degeneração

macular neovascular relacionada à idade (DMRI) em um total de 356 sujeitos com DMRI que foram comparados a 520 controles, entre 55 a 80 anos de idade. Este estudo demonstrou que a vitamina A não apresenta associação protetora contra a DMRI⁽¹⁶⁾. Em concordância com este estudo, foi demonstrada na Austrália que a ingestão desta vitamina, associada a outros antioxidantes, sob a forma de alimentos ou suplementos, não provoca alteração no curso da DMRI⁽⁵³⁾. O estudo "POLA" realizado na França demonstrou não haver associação entre níveis plasmáticos de vitamina A e DMRI⁽⁴⁷⁾.

O relato nº 22 do AREDS⁽⁴⁹⁾ concluiu que a ingestão de vitamina A não se correlaciona com DMRI.

6D. VITAMINA E

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel sendo o alfa-tocoferol a forma mais prevalente nos tecidos⁽⁸⁰⁾. As principais fontes dietéticas do alfa-tocoferol são grãos integrais, óleos vegetais (oliva, girassol, milho e soja), ovos e nozes⁽¹⁴⁾. A atividade antioxidante dos tocoferóis é expressa na membrana lipídica das células, onde podem agir quebrando a cadeia e prevenindo a propagação das reações de radicais livres, como as que ocorrem na peroxidação das lipoproteínas existentes na retina e na região macular⁽⁴⁷⁾. Conseqüentemente, espera-se que desempenhe importante papel na atenuação dos efeitos da oxidação⁽⁸¹⁾.

Há muitos trabalhos que reportam a relação do uso do alfa-tocoferol na DMRI. Porém, os resultados encontrados, em diferentes estudos epidemiológicos, são muito controversos.

Foi evidenciada uma associação negativa da DMRI em pacientes que receberam alfa-tocoferol⁽⁸²⁾. Outros estudos corroboram com esses achados⁽¹⁴⁾. Após análise do inquérito dietético de 4170 pacientes observou-se que o elevado consumo de alimentos ricos em vitamina E estava associado com uma baixa incidência de DMRI. Resultados semelhantes foram demonstrados no estudo clínico "POLA" realizado na França⁽⁴⁷⁾. Os autores concluíram que os níveis elevados de alfa-tocoferol foram associados com redução na prevalência dos sintomas da DMRI.

Outro estudo populacional, tipo coorte, prospectivo, realizado na cidade de Rotterdam, Holanda, investigou se a dieta regular de antioxidantes estaria associada com menor risco de DMRI⁽¹⁴⁾. Este experimento contou com 4170 participantes acima de 55 anos que foram avaliados durante 8 anos. Observou-se que a dieta de ambos vitamina E e zinco estava inversamente associada com a ocorrência de DMRI. Verificou-se também que a ingestão dos 4 antioxidantes (betacaroteno,

vitamina C, vitamina E e zinco) estava associada com a redução de risco de DMRI em 35%.

Por outro lado, foi realizado um estudo prospectivo, que contou com 21.120 médicos do sexo masculino, sem o diagnóstico de DMRI no início do experimento (1982). Após aproximadamente 12.5 anos de seguimento, foram observados 279 casos de DMRI. O objetivo foi verificar se a suplementação vitamínica seria efetiva na prevenção da DMRI. Observaram que as pessoas que utilizaram vitamina E tiveram uma possível redução de 10% do risco de DMRI, porém não estatisticamente significativa. Estes dados observacionais sugerem que não há uma grande redução no risco de DMRI em usuários desta vitamina ⁽⁴⁸⁾.

Outro estudo realizado em 156 pacientes com DMRI tardia ou inicial e grupo controle de 156 pessoas normais demonstrou que níveis séricos de alfa-tocoferol não estão associados à DMRI ⁽⁵⁷⁾.

Um estudo epidemiológico de caso-controle, com 1193 pacientes, encontrou resultados insatisfatórios. O grupo que recebeu a dose diária de vitamina E (500 UI), durante 4 anos, teve uma incidência de DMRI maior quando comparada com o grupo que não recebeu (8.6% x 8.1%, respectivamente). Os autores atribuem estes achados ao curto período de tempo de duração do estudo ⁽⁸³⁾.

O relato nº22 do AREDS ⁽⁴⁹⁾ concluiu que a ingestão de vitamina E não se correlaciona com DMRI.

6E. ZINCO

O zinco é um oligoelemento comumente encontrado em grandes quantidades no corpo humano, atingindo uma concentração total de aproximadamente 2 gramas ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾. O armazenamento deste oligoelemento normalmente é intracelular sendo distribuído para os músculos, ossos, pele, cabelo e fígado (85). A retina, sobretudo a região macular, retém uma grande concentração de zinco, em virtude do papel que desempenha nas reações enzimáticas ⁽⁸⁶⁾. A dose diária recomendada (RDA) é 15 mg ⁽⁸⁷⁾. Alimentos como carnes vermelhas, aves, peixes, grãos integrais e produtos lácteos como queijos, leites e iogurtes caracterizam-se por ter grandes concentrações de zinco na composição ⁽¹⁴⁾.

O mecanismo pelo qual o zinco previne a gênese da DMRI relaciona-se à sua importância na atividade enzimática. Afinal, ele é um dos principais constituintes da enzima superóxido dismutases (SODs), as quais fazem parte da defesa do organismo contra espécies reativas de oxigênio, os radicais livres ⁽⁸⁸⁾.

A ingestão diária de zinco exerce um efeito protetor para a gênese da DMRI precoce ⁽⁸⁹⁾. Um estudo

prospectivo, após o acompanhamento de 5 anos, no “*Beaver Dam Eye Study*” observou uma associação discreta entre a ingestão de zinco e redução no risco de aparecimento de DMRI precoce ⁽⁷²⁾. Foi realizado outro estudo clínico, de caso-controle, durante dois anos, relacionando a suplementação de zinco e DMRI. No final da pesquisa, concluiu-se que a ingestão diária de 81 mg de zinco é eficaz na redução da perda visual resultante da DMRI ⁽⁸⁹⁾.

Um estudo multicêntrico randomizado “*Age – Related Eye Disease Study*” (AREDS nº 8) foi realizado com 4757 pacientes, entre 55 e 80 anos de idade, durante aproximadamente 6 anos e três meses. Os participantes provenientes de clínicas de retina, apresentando DMRI monocular inicial ou tardia, foram divididos em 4 grupos: 1º. grupo que recebeu altas doses diárias de antioxidantes como vitamina C (500 mg), vitamina E (400 IU), e betacaroteno (15 mg); 2º. grupo que recebeu zinco (80 mg) e óxido cúprico (2mg); 3º grupo que recebeu antioxidantes mais zinco e óxido cúprico e 4º. grupo que recebeu placebo. O estudo sugeriu redução do risco de DMRI inicial (categoria 2) para a forma avançada (categoria 4 - atrofia geográfica ou membrana neovascular subretiniana) em 5 anos, de aproximadamente 17 % para aqueles que consumiram somente antioxidantes, 21% para aqueles tratados com zinco e de 25% para aqueles que receberam antioxidantes mais zinco ⁽⁹⁰⁾. No entanto, para pessoas com DMRI inicial, incluso na categoria 2 (pequenas drusas de coróide ou poucas drusas intermediárias) a suplementação vitamínica não preveniu a progressão para a categoria 3 (grandes drusas ou extensas drusas intermediárias).

Resultados conflitantes são encontrados na literatura no que diz respeito a suplementação de zinco e DMRI. No ano de 1992, a “*Eye Diseases Case – Control Study Group*” após estudo clínico evidenciou nenhuma associação entre zinco e DMRI ⁽⁹¹⁾. Outro importante trabalho epidemiológico “*Blue Mountains Eye Study*” demonstrou efeitos negativos entre a DMRI e a suplementação diária de zinco ⁽⁴⁶⁾.

Foi relatado um estudo randomizado de caso controle cuja suplementação de zinco não exerceu efeito terapêutico em pacientes portadores de DMRI em estágios avançados ⁽⁹²⁾.

6F. VITAMINA D

A associação entre vitamina D sérica e DMRI inicial e avançada foi avaliada no estudo populacional no terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Cerca de 11.464 pessoas foram submetidas à análise entre os anos de 1988 e 1994 ⁽⁹³⁾. Este

estudo foi motivado pelos efeitos antiinflamatórios, pela propriedade exercida sobre a redução da proliferação celular do sistema imune⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾ e pelas propriedades antiangiogênicas da vitamina D⁽⁹⁶⁾. É importante ressaltar que vários relatos confirmam a natureza inflamatória e imunológica da DMRI⁽⁹⁷⁻¹⁰²⁾. Observaram que os níveis séricos de vitamina D foram inversamente associados com DMRI inicial, principalmente com a formação de drusas moles, mas não com DMRI avançada, devido aos poucos casos de presença de membrana neovascular subretiniana. A análise exploratória foi conduzida para avaliar associações com importantes fontes alimentares e de suplementos de vitamina D. Sendo assim, observaram que dieta a base de leite estava inversamente associada com DMRI inicial. É importante frisar que nos EUA, 400 IU de vitamina D são adicionadas a ¼ ou 946 ml de leite⁽¹⁰³⁾. Concluíram então que suplementos de vitamina D não são necessários para diminuir o risco de DMRI se esta vitamina é obtida através desta dieta. Verificou-se também que o alto consumo de peixe foi inversamente associado com o avanço da DMRI.

6G. OMEGA-3

Os ácidos graxos poliinsaturados são representados por dois grupos principais: ômega-3 e ômega-6. Estes têm como precursores na dieta, respectivamente, o ácido alfa-linoleico (encontrado principalmente em peixes, outros animais marinhos, algas e sementes de canola, linhaça e soja) e o ácido linoleico (abundante nos óleos vegetais como milho, soja, girassol, algodão)⁽¹⁰⁴⁾.

Os animais marinhos são fontes de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia muito longa: ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaheptaenóico (DHA)⁽¹⁰⁵⁾. Para um equilíbrio nutricional e metabólico, é necessário manter uma proporção entre os ácidos linoléico e alfa-linoléico consumidos na dieta. A proporção ômega-6/ômega-3 considerada adequada varia entre: 2:1 e 3:1⁽¹⁰⁶⁾, 4:1⁽¹⁰⁷⁾, 5:1⁽¹⁰⁸⁾, até 10:1⁽¹⁰⁹⁾. A *American Heart Association* recomenda o consumo de pelo menos duas porções de peixe por semana para obter a quantidade recomendada de ômega-3 na dieta⁽¹⁰⁵⁾.

As propriedades cardioprotetoras dos ácidos graxos ômega-3 já são estudadas há alguns anos⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾. Entre os principais mecanismos estudados, está o efeito protetor contra arritmias⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾, efeitos no perfil lipídico⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾, principalmente redução dos níveis séricos de triglicérides⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾, efeito antioxidante⁽¹²²⁻¹²⁵⁾ e antiinflamatório⁽¹²⁶⁻¹²⁷⁾.

Em 2001, dois estudos demonstraram evidências sobre o efeito favorável dos ácidos graxos ômega-3 na redução do risco de DMRI. Um estudo multicêntrico

de caso-controle relatou significativo aumento do risco de DMRI com alto consumo de gordura vegetal, incluindo gorduras monoinsaturadas, poliinsaturadas e ácido linoléico. Além disso, houve associação de alto consumo de ômega-3 e alto consumo de peixe com menor risco de DMRI entre indivíduos com dieta pobre em ácido linoléico⁽¹²⁸⁾. Resultados semelhantes foram apresentados em estudo prospectivo de 567 pacientes com DMRI. O consumo de gordura total e o consumo de ácido linoleico foram relacionados com maior risco de DMRI em homens e mulheres, enquanto que o consumo de DHA apresentou modesta, embora significativa, relação inversa com a incidência DMRI. Os participantes que ingeriram peixe com frequência superior a quatro vezes por semana tiveram menor risco de DMRI do que aqueles que consumiram menos que 3 vezes por mês⁽¹²⁹⁾. Estudo retrospectivo de 681 gêmeos do sexo masculino relatou redução significativa do risco de DMRI com maior consumo de peixe (2 ou mais porções por semana). Observou-se também que maior consumo de ácidos graxos ômega-3 reduziu o risco de DMRI somente entre os indivíduos com baixo consumo de ácido linoleico⁽¹³⁰⁾. Estes estudos corroboram a importância em manter a razão saudável entre ômega-6 e ômega-3.

Um estudo de coorte, com 2335 indivíduos, avaliou a relação entre consumo de gordura na dieta com a incidência de DMRI em 5 anos. Ao contrário dos estudos citados anteriormente, menor consumo de gorduras totais apresentou risco 70% superior de incidência de DMRI precoce. Da mesma forma, menor consumo de ácido alfa-linoleico foi relacionado à maior incidência, embora não significativa, de DMRI precoce. Já os resultados referentes ao consumo de peixe mantiveram a relação inversa com o risco de DMRI: redução de 40% com o consumo de peixe pelo menos uma vez por semana em comparação com consumo menor que uma vez por mês. Redução do risco para DMRI tardia só foi significativa para aqueles que consomem peixe pelo menos 3 vezes por semana⁽¹³¹⁾.

Trabalhos sobre a progressão da DMRI também apresentam resultados conflitantes. Um estudo prospectivo com seguimento por 4,6 anos não encontrou efeito significativo do consumo de peixe no índice de progressão de DMRI. Entretanto, consumo de peixe reduziu o risco de progressão da DMRI entre os indivíduos com consumo de ácido linoleico abaixo da média⁽¹³²⁾. O estudo TOZAL avaliou a progressão da DMRI atrófica como uso de um suplemento nutricional contendo antioxidantes (vitamina A, betacaroteno, vitamina C, vitamina E, óxido de zinco, ferro, luteína e zeaxantina) e ácidos graxos ômega-3 (180mg de EPA e 120mg de

DHA), por 6 meses. Foi observada melhora da acuidade visual em 56,7% dos pacientes em uso do suplemento, manutenção em 20% e piora em 23,3%⁽¹³³⁾. Outro autor⁽¹²⁷⁾ encontrou resultados opostos após 7 anos de seguimento de 254 indivíduos com DMRI precoce. Entre os tipos de gorduras examinadas, somente o consumo de ácidos graxos ômega-3 foi diretamente relacionado com a progressão da DMRI, definida como piora na comparação das fotos da região macular no momento inicial e após 7 anos. Entre as possíveis explicações para estes resultados, está a hipótese de que o excesso de ômega-3 pode exercer efeitos prejudiciais⁽¹³⁴⁾.

Acredita-se que as questões controversas relacionadas aos benefícios do ômega-3 na DMRI serão em breve esclarecidas pelo Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2), estudo multicêntrico randomizado duplo-cego com objetivo de avaliar o efeito de suplementação oral com luteína/zeaxantina e/ou ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 (EPA e DHA) na progressão da DMRI avançada. Envolve 4000 participantes entre 50 e 85 anos. Foi iniciado em setembro de 2006 e atualmente encontra-se em fase III. (www.clinicaltrials.gov). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00345176>

7. COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIOXIDANTES

Existem várias possíveis explicações para o potencial efeito negativo dos suplementos antioxidantes. Espécies reativas de oxigênio, em moderada concentração, são mediadores essenciais de reações pelas quais o corpo livra-se de células indesejáveis. Sendo suplementos antioxidantes redutores de radicais livres, provavelmente ocorra interferência nos mecanismos essenciais de defesa para livrar o organismo das células defeituosas, incluindo aquelas que são pré-cancerosas e cancerosas⁽²⁴⁾. Sendo assim, suplementos vitamínicos podem ser nocivos^(19,23,25).

A dieta humana normalmente contém níveis seguros de vitaminas, porém altos níveis de suplementos antioxidantes poderiam potencialmente desordenar um importante balanço fisiológico^(19,25). É importante lembrar que suplementos antioxidantes são sintéticos e possuem também propriedades pró-oxidantes⁽²⁶⁾. Estes fatores poderiam explicar um possível aumento no risco de câncer^(20,21,25) e doenças cardiovasculares⁽¹⁹⁾. Adicionalmente revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados não têm demonstrado que betacaroteno, vitamina A e vitamina E nas dosagens administradas conduzem a diminuição da mortalidade e em algumas análises até existe a possibilidade de aumento da mortalidade^(19,23).

Um grande estudo intervencionista (n = 18.314),

o *Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET), realizado no noroeste dos Estados Unidos⁽¹³⁵⁾ administrou suplementos de betacaroteno (30 mg/dia) e retinil ester (25,000 IU/dia) a tabagistas e trabalhadores de asbestos. O estudo terminou após 4 anos porque a incidência de câncer de pulmão aumentou 28%, e o total de mortalidade foi 17% maior no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo (n = 8894).

Um estudo observacional prospectivo⁽²⁷⁾ analisou a associação entre risco de câncer de próstata e uso de antioxidantes em 295344 homens registrados no *National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study*. Os participantes estavam clinicamente livres de câncer na ocasião do registro. Os autores observaram que o uso de multivitamínicos mais que 7 vezes por semana foi associado com risco dobrado de câncer de próstata. Este estudo foi observacional e conseqüentemente eventuais confusões não podem ser excluídas, porém foi um estudo bem conduzido e sua amostragem é grande, o que reduz eventuais fatores de erro.

Recentemente foi publicada uma meta-análise⁽²³⁾ que revisou 385 trabalhos científicos com 232.600 pacientes, avaliando o efeito antioxidante dos suplementos vitamínicos sobre a taxa de mortalidade por doença geral. Concluiu-se que o uso de betacaroteno, vitamina A e vitamina E em excesso podem aumentar a taxa de mortalidade. Observou-se também neste estudo que a vitamina C e selênio não têm relação com longevidade e que mais ensaios clínicos deveriam ser realizados para estabelecer os efeitos destas substâncias.

O consumo excessivo de zinco também pode conduzir a distúrbios na resposta imune⁽¹³⁶⁾, redução do HDL⁽¹³⁷⁾ e ocasionar anemia⁽¹³⁸⁻¹³⁹⁾.

8. COMENTÁRIOS

Diversos autores apontam o estresse oxidativo da retina como uma das causas mais prováveis da gênese da DMRI⁽¹¹⁻¹³⁾. Foi demonstrado que os raios ultravioletas (UV) ao interagir com o oxigênio produzem radicais livres⁽¹⁵⁾. Estes radicais livres danificam as células do EPR da região macular levando a formação de drusas e neovasos sub-retinianos. Sendo assim, por que muitos trabalhos, citados anteriormente, não confirmam o poder dos antioxidantes na prevenção desta doença?

Existem controvérsias nos artigos. Por exemplo, sabe-se que o *Age - Related Eye Disease Study* (AREDS) é considerado um ensaio clínico bem desenhado no que se refere à suplementação vitamínica e DMRI. Os estudos foram iniciados na década de 90 pela *National Eye Institute (NIH)* com a participação de 11 centros de pes-

quisa dos Estados Unidos, envolvendo aproximadamente 5000 pacientes⁽¹⁴⁰⁾ e que os participantes consumiram suplementos vitamínicos 5 a 13 vezes a dose diária recomendada (*RDA- recommended daily allowance*). O relato número 8 deste estudo demonstrou que a utilização destas vitaminas poderia influenciar positivamente no curso da degeneração macular⁽⁹⁰⁾ e recomenda aos portadores de DMRI avançada monocular ou DMRI intermediária (grandes drusas bilateralmente) usarem tal formulação. Por outro lado, o relato nº 22 do AREDS afirma que os nutrientes como vitamina A, alfa-tocoferol e vitamina C não estavam associados independentemente à DMRI⁽⁴⁹⁾. Inicialmente é importante lembrar que as vitaminas atuam de forma complementar. As hidrosolúveis têm a capacidade de remover os radicais livres em meio aquoso, enquanto as liposolúveis exercem a sua função no meio lipídico. Existem vitaminas que atuam melhor em alta concentração de oxigênio enquanto outras desempenham melhor função em baixa concentração de oxigênio. Isto demonstra que a associação é importante para obter melhores efeitos.

Estudos demonstram que exposição aos raios UV reduz significativamente a quantidade de carotenos e vitaminas séricas *in vivo*⁽¹⁴¹⁻¹⁴²⁾. Variações séricas de luteína e zeaxantina, relacionadas à ingestão, podem ser ocasionadas pela competição do soro, tecidos e retina além de outros fatores desconhecidos, extrínsecos ou endógenos, que influenciam na sua absorção e/ou distribuição⁽¹⁴³⁾. Por este motivo, relações entre L+Z no soro e a ocorrência de DMRI são inconsistentes em estudos epidemiológicos, a despeito da forte razão biológica que suporta a influência protetora destes carotenóides na condição relacionada com a idade^(12,144-145). Talvez estes fatos expliquem a controvérsia que há entre o relato nº 22 do AREDS⁽⁴⁹⁾, que afirma que a dieta diária de luteína e zeaxantina estava relacionada independentemente com a DMRI, e o FDA que concluiu não haver evidências fidedignas da atuação destes componentes sobre o risco de DMRI⁽⁷⁴⁾. Neste quesito, estudos mais específicos e ensaios clínicos randomizados determinam o exato papel da L+Z na prevenção da DMRI.

A respeito do ômega-3 acredita-se que as questões controversas relacionadas aos benefícios na DMRI serão em breve esclarecidas pelo *Age-Related Eye Disease Study 2* (AREDS 2), estudo multicêntrico randomizado duplo-cego com objetivo de avaliar o efeito de suplementação oral com luteína/zeaxantina e/ou ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 (EPA e DHA) na progressão da DMRI avançada. Envolve 4000 participantes entre 50 e 85 anos. Foi iniciado em Setembro de 2006 e atualmente encontra-se em fase

III. Antecipadamente os artigos demonstram que o alto consumo de peixe esta inversamente associado com o avanço da DMRI. Vale lembrar que além da alta concentração de ômega-3, o peixe é também importante fonte de vitamina D, que apresenta propriedades antiinflamatórias e antiangiogênicas, e somados podem ajudar no controle da DMRI.

Quanto à vitamina A, a sua administração em altas doses pode melhorar a adaptação ao escuro em pacientes com DMRI em fase inicial. Porém, a administração desta substância de forma crônica é tóxica ao organismo e deve ser evitada.

É importante lembrar que suplementos antioxidantes sintéticos são fabricados e não são seguros quando comparados com seus similares obtidos de forma natural⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾. Uma possível explicação para os efeitos negativos da suplementação vitamínica, observada nos ensaios clínicos, diz respeito aos países onde os estudos foram conduzidos, cuja renda per capita é alta e a população está saturada de vitaminas na sua dieta normal⁽¹⁰⁾. A dieta nos EUA prove 120% da dieta recomendada para caroteno, vitamina A, vitamina C, assim como deficiência de vitamina E nunca foi relatada neste país⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾. De qualquer forma, vários ensaios clínicos demonstraram os efeitos nocivos das vitaminas sintéticas, contrariando o estudo AREDS que não observou aumento da mortalidade nos seus participantes.

Entretanto, estudo sugere que o risco da DMRI pode ser modificado pela dieta⁽¹⁴⁾, recomendando o uso de vitamina E através do consumo de grãos (cereais, trigo, cevada), óleo vegetal, ovos e nozes. Estimula o consumo de carne, aves, peixes, grãos e laticínios por apresentar alta concentração de zinco e que cenoura, couve, repolho e espinafre são as principais fontes do betacaroteno, enquanto a vitamina C é encontrada em frutas cítricas, pimenta verde, brócolis e batatas. As principais fontes de selênio são o germen de trigo, manteiga e vinagre. Este artigo afirma que alimentos contendo tais nutrientes são mais importantes que suplementos nutricionais⁽¹⁵⁰⁾. Estas informações seriam de grande valia para pessoas com DMRI inicial ou aqueles com forte história familiar de DMRI podendo retardar a sua evolução.

Finalmente o uso de antioxidantes para combater esta patologia necessita ainda de vários esclarecimentos. A biodisponibilidade, biotransformação e a precisa ação dos suplementos antioxidantes na DMRI, quantidade de vegetais, frutas e peixes que devem ser ingeridas para se obter uma quantidade adequada destes nutrientes para evitar a doença, necessitam de maiores esclarecimentos.

ABSTRACT

The authors prepare a literature review about the main antioxidants used in daily practice for the prevention of age-related macular degeneration progression (AMD), emphasizing the mechanism of action of each substance as well as the possible complications related to the overuse of such components.

Keywords: *Antioxidants/adverse effects; Carotenoids; Lutein; Zinc; Vitamin D; Fatty acids, Omega-3; Diet; Macular degeneration; Supplementary feeding; Free radicals; Clinical trials*

REFERÊNCIAS

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(4):564-72. Comment in: *JAMA.* 2004; 291(15):1900-1.
- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2000; 342(7):483-92. Review.
- Vision Problems in the U.S. Prevalence of Adult Vision Impairment and Age-Related Eye Disease in America. Schaumburg, IL: Prevent Blindness America; 2002.<http://www.nei.nih.gov/eyedata/pdf/VPUS.pdf>
- Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(1):182-91.
- Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska M, Wells JA, Minassian DC, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology.* 1994; 101(9):1522-8.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology.* 2001; 108(4):697-704.
- Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol.* 2004; 160(4):339-49.
- Nichter M, Thompson JJ. For my wellness, not just my illness: North Americans' use of dietary supplements. *Cult Med Psychiatry.* 2006; 30(2):175-222.
- Millen AE, Dodd KW, Subar AF. Use of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: the 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey results. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104(6):942-50. Comment in: *J Am Diet Assoc.* 2004; 104(6):950-1.
- Balluz LS, Kieszak SM, Philen RM, Mulinare J. Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med.* 2000; 9(3):258-62. Erratum in: *Arch Fam Med.* 2000; 9(7):652.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(4):598-614.
- Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh HH, Murray IJ. Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(7):867-77.
- Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000; 45(2):115-34. Review.
- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005; 294(24):3101-7.
- Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett.* 2004; 150(1):57-83.
- 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.* 1994; 272(18):1413-20. Erratum in: *JAMA* 1995; 273(8):622. Comment in: *JAMA.* 1994; 272(18):1455-6.
- Moeller SM, Jacques PF, Blumberg JB. The potential role of dietary xanthophylls in cataract and age-related macular degeneration. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(5 Suppl):S22S-S27S.
- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. 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(4):700-10.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2003; 361(9374):2017-23. Erratum in: *Lancet.* 2004; 363(9409):662. Comment in: *ACP J Club.* 2004; 140(2):45. *Lancet.* 2003; 362(9387):920; author reply 921.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD004183. Comment in: *Evid Based Nurs.* 2005; 8(2):48.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2004; 364(9441):1219-28. Comment in: *ACP J Club.* 2005; 142(1):20. *Evid Based Nurs.* 2005; 8(2):48. *Gastroenterology.* 2005; 128(5):1519-21. *Lancet.* 2004; 364(9441):1193-4. *Lancet.* 2005; 365(9458):470-1; author reply 471-2. *Lancet.* 2005; 365(9458):470; author reply 471-2. *Lancet.* 2005; 365(9458):472.
- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142(1):37-46. Comment in: *ACP J Club.* 2005; 143(1):1. *Ann Intern Med.* 200; 142(1):75-6. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):143-5. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):150-1; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):151-2; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):151; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):152-3; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):152; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):153-4; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):153; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):154; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):155-6; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):155; author reply 156-8. *Ann Intern Med.* 2005; 143(2):155; author reply 156-8. *Evid Based Nurs.*; 8(3):82. *J Fam Pract.* 2005; 54(3):199-200. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2005; 142(1):I40.

23. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 297(8):842-57. Erratum in: *JAMA*. 2008; 299(7):765-6. Comment in: *ACP J Club*. 2007; 147(1):4. *JAMA*. 2007; 298(4):400-1; author reply 402-3. *JAMA*. 2007; 298(4):400; author reply 402-3. *JAMA*. 2007; 298(4):401-2; author reply 402-3. *JAMA*. 2007; 298(4):401; author reply 402-3.
24. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(5 Suppl):464S-472S; discussion 473S-475S.
25. Caraballoso M, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD002141.
26. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(14):1677-94.
27. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(10):754-64.
28. Criswell D, Powers S, Dodd S, Lawler J, Edwards W, Renshler K, Grinton S. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc*. 1993; 25(10):1135-40.
29. Borish ET, Prior WA, Venuugopal S, Deutsch WA. DNA synthesis is blocked by cigarette tar-induced DNA single-strand breaks. *Carcinogenesis*. 1987; 8(10):1517-20
30. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. 1987; 1(6):441-5. Review.
31. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 884:19-40.
32. Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutat Res*. 1999; 443(1-2):37-52.
33. Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000; 3(5):373-84.
34. Demmig-Adams, B.; Adams, W. W.; *Science* 2002, 298, 2149.
35. Pappas AM. Diet and antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. 1999; 37(9-10):999-1007. Review.
36. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*. 1992; 18(1):1-29.
37. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(17):7915-22.
38. Sickel W. Electrical and metabolic manifestations of receptor and higher-order neuron activity in vertebrate retina. *Adv Exp Med Biol*. 1972; 24(10):101-18.
39. Bazan NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 312:95-112.
40. Rózanowska M, Jarvis-Evans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. In vitro generation of oxygen-reactive species. *J Biol Chem*. 1995; 270(32):18825-30.
41. Tate DJ Jr, Miceli MV, Newsome DA. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(7):1271-9.
42. Halliwell B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? *Trends Biochem Sci*. 1999; 24(7):255-9.
43. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res*. 2001; 475(1-2):7-20.
44. Pauling L. Evolution and the need for ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1970; 67(4):1643-8.
45. Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, Tso MO. The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26(11):1580-8.
46. Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999; 106(4):761-7.
47. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, 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(10):1384-90.
48. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Manson JE, Schaumberg DA, Chew EC, et al. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol*. 1999; 149(5):476-84.
49. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. 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(9):1225-32.
50. Fraser PD, Bramley PM. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res*. 2004; 43(3):228-65.
51. El-Agamey A, Lowe GM, McGarvey DJ, Mortensen A, Phillip DM, Truscott TG, Young AJ. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Arch Biochem Biophys*. 2004; 430(1):37-48.
52. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29(6):843-9.
53. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62(6 Suppl):1448S-1461S.
54. Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J*. 1996; 10(7):690-701.
55. Khachik F, Bershtein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38(9):1802-11.
56. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys*. 2001; 385(1): 28-40. Review.
57. Smith W, Mitchell P, Rochester C. Serum beta carotene, alpha tocopherol, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124(6):838-40.
58. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM, Chew EY, Buring JE, Hennekens CH. Beta carotene supplementation and age-related maculopathy in a randomized trial of US physicians. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(3):333-9.
59. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res*. 1996; 36(18):3003-9.
60. Malinow MR, Feeney-Burns L, Peterson LH, Klein ML, Neuringer M. Diet-related macular anomalies in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(8):857-63.

61. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB, Mares JA; CAREDS Research Study Group. 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(8):1151-62.
62. Jorgensen K, Skibsted LH. Carotenoid scavenging of radicals. Effect of carotenoid structure and oxygen partial pressure on antioxidative activity. *Z Lebensm Unters Forsch*. 1993; 196(5):423-9.
63. Lim BP, Nagao A, Terao J, Tanaka K, Suzuki T, Takama K. Antioxidant activity of xanthophylls on peroxy radical-mediated phospholipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1126(2):178-84.
64. Ciulla TA, Hammond BR Jr. Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(4): 582-7.
65. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res*. 2007; 84(4):718-28.
66. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25(6):674-85.
67. Krinsky NI. Carotenoid protection against oxidation. *Pure Appl Chem*. 1979; 51:649-60.
68. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(6):2461-5.
69. Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(6):2329-35.
70. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett 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.
71. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(5): 424-32.
72. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1998; 148(2):204-14.
73. Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002; 109(12):2272-8.
74. Trumbo PR, Ellwood KC. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(5): 971-4.
75. Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. *Exp Eye Res*. 1999; 68(6):693-702.
76. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 1991; 11(2):215-32.
77. Kemp CM, Jacobson SG, Faulkner DJ, Walt RW. Visual function and rhodopsin levels in humans with vitamin A deficiency. *Exp Eye Res*. 1988; 46(2):185-97.
78. Lamb TD, Pugh EN Jr. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res*. 2004; 23(3):307-80.
79. Owsley C, McGwin G, Jackson GR, Heimbürger DC, Piyathilake CJ, Klein R, et al. Effect of short-term, high-dose retinol on dark adaptation in aging and early age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(4):1310-8.
80. Thomas SR, Stocker R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: implications for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28(12): 1795-805.
81. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999; 5:32. Review.
82. West S, Vitale S, Hallfrisch J, Muñoz B, Müller D, Bressler S, Bressler NM. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(2):222-7.
83. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 325(7354):11.
84. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*. 1995; 11(1 Suppl):93-9. Review.
85. Aggett PJ, Comerford JG. Zinc and human health. *Nutr Rev*. 1995; 53(9 Pt 2):S16-22.
86. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106(2):192-8.
87. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Constantini F, Romano F, De Cesare D, Cucurullo F, et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25(6):676-81.
88. Grahn BH, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(2 Suppl):106-18. Review.
89. 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.
90. 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. Comment in: *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(10):1533-4. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(1):100-1. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7):997; author reply 997-9. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(11):1602. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(3):416-7. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(1):146-7; author reply 147. *J Fam Pract*. 2002; 51(2):105. *JAMA*. 2001; 286(19):2466-8.
91. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110(12):1701-8.
92. Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(7):1225-35.
93. 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.

94. Manolagas SC, Provvedini DM, Murray EJ, Tsoukas CD, Deftos LJ. The antiproliferative effect of calcitriol on human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63(2):394-400.
95. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2003; 49(2):277-300.
96. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology.* 2002; 143(7):2508-14.
97. Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, Erickson PA, Anderson DH. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res.* 2000; 70(4):441-9.
98. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2001; 73(6):887-96.
99. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(5):674-8.
100. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(20):7227-32. Comment in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(20):7053-4.
101. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):411-31.
102. Despret DD, Klaver CC, Wittteman JC, Bergen AA, Kardys I, de Maat MP, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2006; 296(3):301-9.
103. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000; 102(18):2284-99.
104. Dziezak J. Fats, oils, and fat substitutes. *Food Technol.* 1989; 43(7):66-74.
105. Visioli F, Risé P, Barassi MC, Marangoni F, Galli C. Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids.* 2003; 38(4):415-8.
106. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1999; 43(2):127-30.
107. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(2):191-212. Review.
108. Chardigny JM, Bretillon L, Sébédio JL. New insights in health effects of trans α -linolenic acid isomers in humans. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2001; 103(7):478-82.
109. WHO and FAO joint consultation: fats and oils in human nutrition. *Nutr Rev.* 1995; 53(7):202-5.
110. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen O, Martin FL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994; 343(8911):1454-9. Erratum in: *Lancet* 1995; 345(8951):738. Comment in: *ACP J Club.* 1994; 121(3):59. *Lancet.* 1994; 344(8922):622. *Lancet.* 1994; 344(8922):622. *Lancet.* 1994; 344(8919):407. *Lancet.* 1994; 343(8911):1445. *Lancet.* 1994; 344(8926):893-4.
111. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation.* 2003; 107(14):1852-7. Comment in: *Circulation.* 2003; 107(14):1834-6. *Circulation.* 2003; 107(15):e9033-5.
112. De Lorgeril M, Salen P. Use and misuse of dietary fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease. *Reprod Nutr Dev.* 2004; 44(3):283-8.
113. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004; 39(1):212-20.
114. Jacobson TA. Beyond lipids: the role of omega-3 fatty acids from fish oil in the prevention of coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9(2):145-53.
115. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Krinos X, Chloutsios Y, et al. Long-term fish consumption is associated with protection against arrhythmia in healthy persons in a Mediterranean region—the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5):1385-91.
116. Den Ruijter HM, Verkerk AO, Berecki G, Bakker D, van Ginneken AC, Coronel R. Dietary fish oil reduces the occurrence of early afterdepolarizations in pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41(5):914-7.
117. Cherniavs'kyi PV, Datsenko ZM, Moiseieva LH, Kanivets' NV, Kozulina OP, Boroda AM, Abakumova OS. Regulation of intracellular lipid metabolism by the preparation of omega-3 phospholipids from marine organisms in deficiency of essential fatty acids in rats. *Ukr Biokhim Zh.* 2006; 78(5):101-13. Id: Ukrainian.
118. Castro IA, Monteiro VC, Barroso LP, Bertolami MC. Effect of eicosapentaenoic/docosahexaenoic fatty acids and soluble fibers on blood lipids of individuals classified into different levels of lipidemia. *Nutrition.* 2007; 23(2):127-37.
119. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care.* 1989; 12(4):276-81. Comment in: *Diabetes Care.* 1990; 13(1):80-1.
120. Harris WS. Omega-3 long-chain PUFA and triglyceride lowering: minimum effective intakes. *Eur Heart J.* 2001; 3(Suppl D):D59-D61.
121. Shapiro H, Bruck R. Omega-3 may indirectly reduce hepatocyte triglycerides through modulation of hyperinsulinemia, cytokines and adipocytokines. *Am J Cardiol.* 2007; 99(1):146. Comment on: *Am J Cardiol.* 2006; 98(4A):27i-33i.
122. Venkatraman JT, Angkeow P, Satsangi N, Fernandes G. Effects of dietary n-6 and n-3 lipids on antioxidant defense system in livers of exercised rats. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(6):586-94.
123. Kim HK, Kim SR, Ahn JY, Cho II, Yoon CS, Ha TY. Dietary conjugated linoleic acid reduces lipid peroxidation by increasing oxidative stability in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2005; 51(1):8-15.
124. Thorlaksdottir AY, Skuladottir GV, Petursdottir AL, Tryggvadottir L, Ogmundsdottir HM, Eyfjord JE, et al. Positive association between plasma antioxidant capacity and n-3 PUFA in red blood cells from women. *Lipids.* 2006; 41(2):119-25.
125. Yessoufou A, Soulaïmann N, Merzouk SA, Moutairou K, Ahissou H, Prost J, et al. N-3 fatty acids modulate antioxidant status in diabetic rats and their macrosomic offspring. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(5):739-50.
126. De Caterina R, Basta G. N-3 Fatty acids and the inflammatory response — biological background. *Eur Heart J.* 2001; 3(Suppl D):D42-D49.

127. Zhao G, Etherton TD, Martin DR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(2):385-91.
128. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(8):1191-9.
129. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2):209-18.
130. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124(7):995-1001.
131. Chua B, Flood V, Rohtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124(7):981-6.
132. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(12):1728-37. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(3):426.
133. Cangemi FE. TOZAL Study: an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD. *BMC Ophthalmol.* 2007; 7:3.
134. Robman L, Vu H, Hodge A, Tikellis G, Dimitrov P, McCarty C, Guymer R. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2007; 42(5):720-6.
135. 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. Comment in: *ACP J Club.* 1996; 125(2):40-1. *N Engl J Med.* 1996; 334(18):1189-90. *N Engl J Med.* 1996; 335(14):1065-6; author reply 1067-8. *N Engl J Med.* 1996; 335(14):1065; author reply 1067-8.
136. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA.* 1984; 252(11):1443-6
137. Hooper PL, Visconti L, Gary PJ, Johnson GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA.* 1980; 244(17):1960-1.
138. Patterson WP, Winkelmann M, Perry MC. Zinc-induced copper deficiency: megamineral sideroblastic anemia. *Ann Intern Med.* 1985; 103(3):385-6.
139. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147(4):217-23. Comment in: *Ann Intern Med.* 2007; 147(4):271-2. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2007; 147(4):I14.
140. Seddon JM. Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age-related macular degeneration and cataract. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):304S-307S.
141. White WS, Kim CI, Kalkwarf HJ, Bustos P, Roe DA. Ultraviolet light-induced reductions in plasma carotenoid levels. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(5):879-83.
142. Roe DA. Photodegradation of carotenoids in human subjects. *Fed Proc.* 1987; 46(5):1886-9.
143. Gruber M, Chappell R, Millen A, LaRowe T, Moeller SM, Iannaccone A, et al. Correlates of serum lutein + zeaxanthin: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr.* 2004; 134(9):2387-94
144. Thomson LR, Toyoda Y, Langner A, Delori FC, Garnett KM, Craft N, et al. Elevated retinal zeaxanthin and prevention of light-induced photoreceptor cell death in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(11):3538-49.
145. Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology.* 2002; 109(10):1780-7.
146. Maxwell SR. Antioxidant vitamin supplements: update of their potential benefits and possible risks. *Drug Saf.* 1999; 21(4):253-66.
147. Herbert V. The antioxidant supplement myth. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60(2):157-8.
148. Herbert V. The value of antioxidant supplements vs their natural counterparts. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97(4):375-6. Comment on: *J Am Diet Assoc.* 1996; 96(7):693-702; quiz 703-4.
149. Seifried HE, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P, Milner JA. The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(15):4295-8.
150. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(3):419-28

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rogil José de Almeida Torres
Praça Ruy Barbosa 827- Conj. 305
Fax: 0xx4132256349