

CUM POT INFLUENȚA STILUL DE VIAȚĂ ȘI ECHILIBRUL NUTRIȚIONAL EVOLUȚIA RETINOPATIEI

How can lifestyle and nutritional balance influence the evolution of retinopathy

Prof. Dr. Mariana GRAUR

Președinte SNRO

Stilul de viață reprezintă suma tuturor deciziilor și atitudinilor individuale, care pot avea o influență asupra stării de sănătate, într-un sens benefic (sanogen) sau nefavorabil (patogen). [Cockerham WC. 2005], [Saint Onge JM, 2017]. Alimentația este una dintre trăsăturile definitorii ale stilului de viață. Alimentația sanogenă și un comportament alimentar normal poate menține starea de sănătate sau să o readucă. Observații privind relațiile dintre sănătate și alegerile alimentare au fost făcute încă din antichitate, dar epidemiologia nutrițională, a jucat un rol cheie în îndrumarea nutrițională populațională din ultimii ani [Boeing H. 2013]. După cum spunea Hippocrate: „dacă am putea da fiecărui individ cantitatea exactă de hrană și exercițiu, nici prea mult, nici prea puțin, am găsi calea sigură spre sănătate” [Michels KB. 2003]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește nutriția ca „aportul de alimente, raportat la nevoile dietetice ale organismului” [<https://www.who.int/topics/nutrition/en/>]. Alimentația poate fi deficitară prin limitarea aportului datorat scăderii disponibilității alimentelor (foamete) sau prin restricții voluntare sau datorat diverselor patologii. Aportul dietetic sau starea nutrițională pot fi modificate ca: rezultat direct al bolilor sau prin modalitățile de tratament ale acestora (medicale sau chirurgicale). Nevoile modificate trebuie să fie satisfăcute de intervenții dietetice pentru a preveni malnutriția și consecințele asociate, care sporesc morbiditate și mortalitate generală. Intervențiile nutriționale pot fi o componentă critică a prevenției bolilor, un aspect important al combaterii lor sau principal tratament pentru unele boli.

Vederea este simțul pe care ne bazăm cel mai mult pentru a ne informa asupra stării lumii. Din acest motiv, se cunosc mai multe despre baza științifică a vederii decât oricare dintre celelalte simțuri [Smith CUM. 2008]. Organul major al vederii, ochiul (și mai ales retina) este foarte specializat pentru fotorecepție. Procesarea vizuală de către creier are ca rezultat „percepția vizuală” care este apreciată conștient ca imagine. Toate structurile ochiului sunt subsidiare acestei funcții, fie prin facilitarea focalizării razelor de lumină, fie susținând țesuturile ochiului.

Cu toate acestea sistemul ocular este unul dintre cele mai puțin studiate organe în relație cu nutriția, cu toate că pierderea vederii poate fi devastatoare. Una dintre cauzele cele mai importante ale pierderii vederii în țările occidentale este diabetul zaharat (DZ), precum și sindromul metabolic. În unele țări în curs de dezvoltare, deficiențele de micronutrienți sunt factori contributivi majori în afectarea vederii. Ochiul, din corneea spre retina, poate fi afectat de componente nutritive. Țesuturile oculare, concentrează vitamina C, ceea ce ar putea sugera că structuri sofisticate cum ar fi cele corneene au nevoie de această vitamină pentru a-și îndeplini rolurile, ca antioxidant protector care funcționează în fazele apoase, intracelular cât și extracelular. Acidul docosahexaenoic (DHA) este un lipid structural major în retina senzorială și vasculară. Sugarii născuți prematur au o deficiență cumulativă de DHA, asociată cu anomalii structurale și funcționale din sistemul vizual. O doză mai mare de DHA administrată ca supliment nutritiv în perioada de nou-

născut îmbunătățește acuitatea vizuală a sugarilor prematuri. Degenerescența maculară (DM) legată de vârstă constituie o cauză majoră a morbidității vizuale. S-au extins eforturile pentru a determina mecanismele care stau la baza patogenezei DM și pentru a dezvolta tratamente și măsuri preventive. Rolul acizilor grași omega-3 și lipoproteinelor sunt deosebit de accentuate. Vitamina A în retină este un ingredient esențial în procesul biochimic complex care face posibilă vederea. Ciclul vizual începe atunci când expusă la lumină, rodopsina provoacă o reacție chimică în cascadă care transformă energia luminii în energie electrică [Valberg A. 2005]. În țările dezvoltate, dietele asigură suficienți nutrienți pentru sănătate și o vedere bună. Cu toate acestea, potrivit OMS, deficiența de vitamină A este o problemă de sănătate publică în mai mult de jumătate din toate țările, în special în Africa și sud-estul Asiei, care afectează copiii mici și femeile însărcinate din zonele cu venituri mici. Până la 500.000 de copii cu deficit de vitamina A devin orbi în fiecare an [Galloway NR, 2006]. Vitamina A palmitat s-a testat ca terapie potențială pentru retinita pigmentară. efectul său fiind îmbunătățit atunci când este combinată cu DHA și luteină [Berson EL2018]. Pentru DM legată de vârstă, un supliment evaluat în AREDS (Age-Related Eye Disease Study) este adesea prescris pentru a reduce riscul de pierdere a vederii. Formula inițială a avut beta caroten, dar în formula actualizată, AREDS2, a fost înlocuită de luteină și zeaxantină [AREDS2 2013].

Retinopatia rămâne una dintre cele mai grave complicații ale DZ. Aproape toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și > 60% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 vor avea o formă de retinopatie diabetică (RD) în termen de 20 de ani de la dezvoltarea DZ. [Cheung N, 2010]. Odată cu creșterea rapidă a prevalenței DZ la nivel mondial, prevenirea și managementul RD a devenit o problemă crucială de sănătate publică [Wong TY, 2016]. Patogeneza RD este extrem de complexă și implică multiple mecanisme interconectate [Williams M, 2013], [Giacco F, 2010]. Stresul oxidativ este o stare în care echilibrul dintre oxidanți și antioxidanți este schimbat în favoarea primilor. În timpul oxidării, sunt produse specii reactive de oxigen (SRO), care provin ca subproduse ale metabolismului normal sau prin expunerea la stimuli prooxidanți exogeni, cum ar fi fumul de țigară, radiații UV sau ionizante. SRO (superoxidul, peroxidul de hidrogen și radicalul hidroxil), precum și speciile de azot reactiv sunt necesare proceselor fiziologice precum tonusul vascular, aderența celulară și funcția imună [Betteridge DJ. 2000]. SRO sunt în mod normal înlăturate de sisteme antioxidative endogene. Dacă aceste sisteme antioxi-

dante sunt insuficiente, pot să apară deteriorarea proteinelor, lipidelor și AND-ului, rezultând o funcție modificată și în cele din urmă apoptoza [Birben E 2012]. În DZ, retina și celulele sale capilare sunt supuse creșterii stresului oxidativ și mitocondriile lor devin disfuncționale și cu ADN mitocondrial (mtDNA) deteriorat [Madsen-Bouterse S, 2010], [Santos JM, 2011]. Creșterea stresului oxidativ este observată și în alte celule retiniene, inclusiv fotoreceptori și celulele epitelului pigmentar retinian [Du Y, 2013]. În DZ sarcina radicalilor liberi este disproporționat de mare și markerii pentru stresul oxidativ sunt semnificativ crescuți [Pacifici RE, 1991], [Hegde KR 2010]. Posibilitatea îmbunătățirii stresului oxidativ ar avea un efect terapeutic în prevenirea unor astfel de complicații și experimental există dovezi care susțin această părere [Soufi FG, 2012].

Retina prezintă și anomalii în concordanță cu alte boli inflamatorii și modelele animale au oferit rezultate promițătoare cu terapii antiinflamatorii, sugerând ca RD este o boală cu inflamație cronică de grad scăzut [Kern TS, 2007]. Factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), factor angiogen important în permeabilitatea vasculară și neovascularizare, este crescut în retină și vitros la diabetici [Aiello LP, 2005]. Mai mult, este activată expresia citokinelor și a factorilor de creștere și nivelul mediatorilor pro-inflamatori [Chan PS, 2010]. Conținutul ridicat de acizi grași polinesaturați, combinat cu cea mai mare absorbție de oxigen și oxidare a glucozei în raport cu orice alt țesut, face retina foarte sensibilă la stres oxidativ [McMahon A, 2010]. La modelele animale de DZ au fost observate niveluri reduse de antioxidanți retinieni, cum ar fi superoxid dismutaza, glutatión reductază și glutatión peroxidază, de asemenea, antioxidanți neenzimatici, cum ar fi vitaminele C, E și β caroten [Kowluru RA, 2007]. Pentru a contracara stresul oxidativ, carotenoizii sunt concentrați activ în ochi [Loughman J, 2012]. Din această familie de carotenoizi, pigmenții maculari luteină și zeaxantină (L/Z) au fost descoperiți a avea activități antioxidante și fotoprotectoare importante [SanGiovanni JP, 2012]. L/Z sunt singurele carotenoide existente în retină și lentile [Krinsky NI, 2003]. Zeaxantina este cel mai important carotenoid în fovea și luteina este cel mai important în retina periferică [Bone R A, 1988]. Un număr mare de studii epidemiologice au arătat că L/Z au un anumit efect asupra prevenirii unei varietăți de boli oftalmice.

Suplimentarea la șobolanii diabetici cu antioxidanți care conțin acidul lipoic, multi-

antioxidanți sau anti-oxidanți pe bază de AREDS, previne apariția RD [Kowluru RA, 2008]. În ciuda rezultatelor încurajatoare a suplimentelor cu vitamine și produși antioxidanți în studiile pe animale, studiile clinice prezintă rezultate neconcludente [Millen AE, 2004], [Nebbioso M, 2012]. Kowluru RA și col., într-un studiu clinic controlat cu această suplimentare, arată că pacienții diabetici ar putea fi ajutați să încetinească evoluția RD [Kowluru RA, 2014]. Datele din acest studiu demonstrează că suplimentarea nutrițională protejează deopotrivă neuronul și celule vasculare. Acest lucru se realizează prin ameliorarea creșterii mediatorilor inflamatori și menținerea homeostaziei mitocondriilor, protejând retina de auto-propagarea ciclului vicios al afectării mitocondriale.

Alimentația optimă reprezintă o componentă crucială a îngrijirii DZ. În timp ce au fost elaborate ghiduri alimentare cuprinzătoare pentru gestionarea globală a diabetului, aceste orientări nu se extind în mod specific la prevenirea și gestionarea RD. Ca atare, recomandări dietetice specifice pentru pacienții cu DZ cu risc de dezvoltare sau progresie de RD nu sunt disponibile. Mai multe studii au explorat asocierea dintre diverse componente dietetice și RD. Un review recent amplu arată potențialul preventiv al tuturor intervențiilor nutriționale [Wong MYZ, 2018].

Studiile rămânând neconcludente, dovezile actuale nu arată componentele dietetice specifice care să fie susceptibile să reducă (sau să crească) riscul de RD.

Asocieri între aportul de micronutrienți și RD

Carotenoizi – Un studiu clinice prospectiv arată un efect protector pentru apariția RD [Tanaka S, 2012]. Alte studii transversale arată asocieri ne semnificative între aportul de carotenoizi și RD [Sasaki M, 2015], [Sahli MW, 2016], [Mayer-Davis EJ, 1998].

Vitamina C – În mod similar, un studiu a raportat o relație de protecție între aportul de vitamina C și incidența RD [Tanaka S, 2012] în contrast, alt studiu transversal [Mayer-Davis EJ, 1998] a raportat o asociere de risc între aportul de vitamina C și RD. Două studii transversale au găsit relații ne semnificative între aportul de vitamina C și RD [Sasaki M, 2015], [Sahli MW, 2016].

Vitamina E – Mayer-Davis și col pe un studiu transversal [Mayer-Davis EJ, 1998] au găsit asociere cu risc între vitamina E și prevalența RD, dar numai la pacienții care nu aveau tratament cu insulină. Toate celelalte studii nu a raportat nici o asociație semnificativă.

În general, asocierile dintre antioxidanții comuni și RD rămân inconsistente [Wong MYZ, 2018].

Vitamina D – Singurele două studii [Millen AE, 2016] [Alcubierre N, 2015] care au examinat asocierea dintre dietă, aportul de vitamina D și RD nu au găsit asociații semnificative.

Sodiul – Dovezile sugerează copleșitor că aportul de sodiu nu este asociat cu RD. Cu toate acestea, un studiu a raportat o asociere de risc între aportul de sodiu și progresia edemului macular [Roy MS, 2010].

Asocieri între aportul de macronutrienți și RD

Acizi grași mononesaturați (MUFA) – Alcubierre și col. [Alcubierre N, 2016] a raportat o asociere protectoare între aportul MUFA și RD. În schimb un studiu prospectiv realizat de Cundiff și col. [Cundiff DK, 2005] a raportat o relație de risc între aportul MUFA și progresia RD, dar nu s-au ajustat factorii de confuzie importanți, cum ar fi durata diabetului, A1c sau alte terapii. Majoritatea studiilor nu au găsit relații semnificative între aportul de MUFA și RD [Roy MS, 2010].

Acizi grași polinesaturați (PUFA) – Un studiu prospectiv realizat de Sala-Vila și col. [Sala-Vila A, 2016] a găsit ca cei care aderă la recomandarea dietetică cu omega-3 PUFA cu lanț lung, cel puțin 500 mg/zi, au un risc mai mic de incidență a RD. Deși Sasaki și col. [Sasaki M, 2015] nu au găsit în general asocierea dintre aportul PUFA și RD, au raportat o asociere de protecție printr-un bun control al diabetului. Cundiff și col. [Cundiff DK, 2005] au raportat risc asociat unui aport caloric mare (inclusiv PUFA), deși rezultatul nu a fost ajustat pentru factori de confuzie. Celelalte studii rămase nu au raportat relații semnificative între administrarea PUFA și RD.

Studiile privind aportul de *glucide și proteine* nu au reușit să atingă rigoarea de a fi acceptate într-o metaanaliză [Wong MYZ, 2018]. Aportul de fibre dietetice ar fi un factor de protecție.

Asocieri între consumul de băuturi și RD

Alcool. Toate studiile transversale au raportat ca protectoare și independentă asocierea între consumul de alcool ușor până la moderat și prevalența RD [Wong MYZ, 2018].

Alte băuturi. Puține studii au fost efectuate asupra asocierii altor băuturi cu RD. Un studiu realizat de Ma și col [Ma Q, 2015] a raportat un efect protector al consumului de ceai verde.

Asocieri între modele alimentare și RD

Dieta mediteraneeană (Med). Un studiu intervențional făcut de Diaz-Lopez și col. [Diaz-Lopez A, 2015] sugerează o asociere protectoare a unei diete Med asupra incidenței RD.

Aport caloric total. Două studii prospective realizate de Cundiff și col. și de Roy și col. au raportat asocierea între un aport caloric total ridicat și RD [Cundiff DK, 2005], [Roy MS 2010].

Folosirea nutraceuticelor

Nutraceuticele în stadiile incipiente ale RD pot reprezenta o alternativă rezonabilă de a acționa în amonte de boală, prevenind evoluția acesteia. putând inhiba moleculele precoce determinate de DZ, reducând atât afectarea neurală, cât și cea vasculară tipică pentru RD. Deoarece majoritatea studiilor sunt limitate la modele animale există o biodisponibilitate scăzută pentru multe nutraceutice [Rossino MG 2019].

Polifenoli ne flavonoizi

Curcumina, o substanță polifenolică gălbuie care constituie principalul compus activ al *Curcuma longa*, este cunoscută pentru proprietățile sale antioxidante și antiinflamatorii [Gupta SK, 2011]. În celulele endoteliale ale retinei umane expuse la glucoză și tratate cu 10 μM curcumină, producția SRO intracelulare s-a observat a fi redusă semnificativ [Premanand, C 2006].

Resveratrolul, găsit în diferite plante, cum ar fi strugurii, alunele și fructele de pădure a fost descris ca fiind capabil să scadă stresul oxidativ în retinele șobolanilor diabetici prin reducerea peroxidării lipidelor [Soufi FG; 2012].

Polifenoli flavonoizi

Flavonoidele, constituie un grup variat de substanțe naturale caracterizat printr-o mare putere anti-oxidantă. Aceste produse naturale sunt prezente în fructe, legume, boabe, rădăcini, vin și ceai. Epigallocatechin gallate este cea mai abundentă catechină din ceaiul verde, foarte cunoscută pentru activitatea sa antioxidantă, asociată cu o scădere a activitatea aldoz-reductazei, care limitează viteza catalizării pe calea polioli [Sampath C., 2016].

Antocianinele constituie o altă clasă de flavonoide care sunt responsabile pentru culoarea roșie sau albastră de plante, fructe și flori. Antocianinele din afine administrate la șobolanii diabetici au fost capabile să prevină stresul oxidativ al retinei favorizând creșterea capacității antioxidante demonstrată printr-o scădere a nivelurilor SRO [Song, Y 2016].

Carotenoizii

Luteina și zeaxantina (L/Z) au funcții biologice importante: acționând ca antioxidanți, filtrând lungimea de undă foto-toxică din lumină vizibilă și minimizând efectul aberațiilor cromatice Pacienții cu RD neproliferativa fata de subiecți normali au o concentrație serică mai mică de L/Z și efectele suplimentării cu acești carotenoizi sunt de încetinire a progresiei bolii [Hu BJ, 2001].

Crocetina și crocina sunt doi compuși suplimentari aparținând clasei carotenoidelor, fiind ingredientele active din șofran, un condiment folosit clasic în medicina tradițională.

Saponinele

Panax notoginseng (PNS), incluzând ginsenosida Rg1, ginsenosida Rb1 și notoginsenosida R1, poate genera un efect protector împotriva deteriorării provocate de stresul oxidativ, așa cum s-a observat în studiile pe șoareci cu diabet streptozocinic [Sen S. 2013].

RD este una dintre cele mai frecvente complicații ale diabetului zaharat și una din cele mai de temut. În prezent RD poate fi descrisă nu numai ca o boală microvasculară, dar și ca o boală neurodegenerativă a retinei, provocând o amenințare severă pentru vedere. Studiile au arătat că un bun control al diabetului și hipertensiunii arteriale, o bună conduită clinică reduce semnificativ riscul RD și există dovezi ale unor studii care au durat mai mult de 30 de ani că tratamentul precoce al retinopatiei poate reduce riscul de pierdere vizuală cu mai mult de 90%. Odată ce vederea a fost pierdută din cauza RD, de obicei nu poate fi restabilită, deși unele forme de retinopatie pot fi tratate prin chirurgie complexă vitreo-retiniană. Opțiunile principale de tratament pentru RD sunt injecția intravitreală de medicamente care vizează factorul de creștere endotelială vasculară, foto-coagularea cu laser, intervenția chirurgicală vitreoretinală. Aceste tratamente acționează numai în stadii avansate ale RD, au caracter de scurtă durată și cauzează efecte secundare. Dacă considerăm ca *primum movens* în RD este stresul oxidativ, atunci există un lanț de evenimente care ar putea fi prevenit de intervenții asupra stilului de viață și nutriției. Atunci când se investighează valoarea preventivă a substanțelor nutritive, este încă nevoie de studii clinice serioase și pe perioade de timp considerabil. Programe de screening pentru detectarea RD la o etapă în care tratamentul poate preveni pierderea vizuală și programe de educație pentru sănătate sunt elementul principal de prevenire a orbirii datorate RD

BIBLIOGRAFIE

- Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-2015.
- Aiello LP: Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005, 353:839-841.
- Alcubierre N, Navarrete-Muñoz EM, Rubinat E, Falguera M, Valls J, Traveset A, et al. Association of low oleic acid intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Nutrition & metabolism*. 2016; 13:40.
- Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*. 2015; 2015:374178.
- Berson EL, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Gaudio AR, Sandberg MA. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(5):490-495.
- Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49:3-8.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5:9-19.
- Boeing H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(5): 424-429.
- 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: 843-849.
- Chan PS, Kanwar M, Kowluru RA: Resistance of retinal inflammatory mediators to suppress after re-institution of good glycemic control: Novel mechanism for metabolic memory. *J Diabetes Complications* 2010,24:55-63.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-136.
- Cockerham WC. Health lifestyle theory and the convergence of agency and structure. *Journal of Health and Social Behavior* 2005; 46(1): 51-67.
- Cundiff DK, Nigg CR. Diet and diabetic retinopathy: Insights from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Medscape General Medicine*. 2005; 7(1).
- Diaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fito Á M et al. Mediterranean diet, retinopathy, nephropathy, and microvascular diabetes Complications: A post Hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(11):2134-2141.
- Du Y, Veenstra A, Palczewski K, Kern TS: Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, 110:16586-16591.
- Galloway NR, Amoaku WMK, Galloway PH, Browning AC. Common Eye Diseases and their Management Third edition Springer 2006. e-ISBN 1-84628-033-8
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058-1070.
- Gupta SK, Kumar B, Nag TC, Agrawal SS, Agrawal R, Agrawal P, et al. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:123-130.
- Hegde KR, Kowluru RA, Mohr S, Nagaraj RH, Petrash JM. New horizons in research on diabetic complications of the eye: special emphasis on diabetic cataracts and retinopathy. *J Ophthalmol*. 2010;2010:979040.
- Hu BJ, Hu YN, Lin S, Ma WJ, Li XR. Application of Lutein and Zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. *Intern J Ophthalmol* 2011;4(3):303-306.
- Kern TS: Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007,2007:95103.
- Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:43603.
- Kowluru RA, Kanwar M, Chan PS, Zhang JP: Inhibition of retinopathy and retinal metabolic abnormalities in diabetic rats with AREDS-based micronutrients. *Arch Ophthalmol* 2008, 126:1266-1272.
- Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM, Thandampallayam M, Putt D, Gierhart DL. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. *Nutrition & Metabolism* 2014, 11:8.
- Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Ann Rev Nutr* 2003;23:171-201.
- Loughman J, Nolan JM, Beatty S: Impact of dietary carotenoid deprivation on macular pigment and serum concentrations of lutein and zeaxanthin. *Br J Nutr* 2012, 108:2102-2103.
- Ma Q, Chen D, Sun HP, Yan N, Xu Y, Pan CW. Regular Chinese Green Tea Consumption Is Protective for Diabetic Retinopathy: A Clinic-Based Case-Control Study. *Journal of diabetes research*. 2015; 2015:231570.
- Madsen-Bouterse S, Zhong Q, Mohammad G, Ho YS, Kowluru RA: Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes, and its protection by manganese superoxide dismutase. *Free Rad Research*. 2010, 44:313-321.
- Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, Rushing J, Marshall JA, Hamman RF. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: The San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology*. 1998; 105 (12):2264-2270.
- McMahon A, Kedzierski W: Polyunsaturated very-long-chain c28-c36 fatty acids and retinal physiology. *Br J Ophthalmol* 2010, 94:1127-1132.
- Michels KB. Nutritional epidemiology – past, present, future. *Int J Epidemiol* 2003; 32:486-488
- Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA. Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(5):865-873.
- Millen AE, Sahli MW, Nie J, LaMonte MJ, Lutsey PL, Klein BE et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovascular diabetology*. 2016; 15(1):128.
- Nebbio M, Federici M, Rusciano D, Evangelista M, Pescosolido N. Oxidative stress in preretinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther* 2012, 14:257-263.
- Pacifici RE, Davies KJ. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology*. 1991;37:166-180.
- Premanand C, Rema M, Sameer MZ, Sujatha M, Balasubramanyam M. Effect of curcumin on proliferation of human retinal endothelial cells under in vitro conditions. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006, 47, 2179-2184.
- Rossino MG, Casini G. Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Nutrients* 2019, 11, 771.
- Roy MS, Janal MN. High caloric and sodium intakes as risk factors for progression of retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2010; 128(1):33-39.
- Roy MS, Stables G, Collier B, Roy A, Bou E. Nutritional factors in diabetics with and without retinopathy. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50(4):728-730.
- Sahli MW, Mares JA, Meyers KJ, Klein R, Brady WE, Klein BEK et al. Dietary Intake of Lutein and Diabetic Retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Ophthalmic epidemiology*. 2016; 23(2):99-108.
- Saint Onge JM, Krueger PM. Health lifestyle behaviors among US adults. *SSM -Population Health* 2017; 3: 89-98.
- Sala-Vila A, Diaz-Lopez A, Valls-Pedret C, Cofan M, Garcia-Layana A, Lamuela-Raventos RM et al. Dietary marine ω-3 fatty acids and incident sight-threatening retinopathy in middle-aged and older individuals with type 2 diabetes: Prospective investigation from the PREDIMED trial. *JAMA ophthalmology*. 2016; 134(10):1142-1149.

43. Sampath C, Sang, S, Ahmedna M. In vitro and in vivo inhibition of aldose reductase and advanced glycation end products by phloretin, epigallocatechin 3-gallate and [6]-gingerol. *Biomed. Pharmacother.* 2016, 84, 502-513.
44. SanGiovanni JP, Neuringer M: The putative role of lutein and zeaxanthin as protective agents against age-related macular degeneration: promise of molecular genetics for guiding mechanistic and translational research in the field. *Am J Clin Nutr* 2012, 96:1223S-1233S.
45. Santos JM, Tewari S, Goldberg AFX, Kowluru RA: Mitochondria biogenesis and the development of diabetic retinopathy. *Free Rad Biol Med.* 2011, 51:1849-1860.
46. Sasaki M, Kawasaki R, Rogers S, Man RE, Itakura K, Xie J, et al. The Associations of Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids With Diabetic Retinopathy in Well-Controlled Diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2015; 56(12):7473-7479.
47. Sen, S.; Querques, M.A.; Chakrabarti, S. North American Ginseng (*Panax quinquefolius*) prevents hyperglycemia and associated pancreatic abnormalities in diabetes. *J. Med. Food* 2013, 16, 587-592.
48. Smith CUM. *Biology of Sensory Systems*, Second Edition New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 part IV pp 245-412 ISBN:9780470694374.
49. Song Y, Huang L, Yu J. Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling. *J. Neuroimmunol.* 2016, 301, 1-6.
50. Soufi FG, Vardyani M, Sheervalilou R, Mohammadi M, Somi MH. Long-term treatment with resveratrol attenuates oxidative stress pro-inflammatory mediators and apoptosis in streptozotocinnicotinamide- induced diabetic rats. *Gen Physiol Biophys.* 2012;31:431-438.
51. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, et al. Fruit intake and incident retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes-nutritional analysis in the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetes.* 2012; 61:A77.
52. Valberg A. *Light, Vision, Color.* New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. 464 pp. e-ISBN 0-470-84903-7.
53. Wang A, Han J, Jiang Y, Zhang D. Association of vitamin A and β -carotene with risk for age-related cataract: a meta-analysis. *Nutrition* 2014;30(10):1113-1121.
54. Wang S, Wang JJ, Wong TY. Alcohol and Eye Diseases. *Survey of Ophthalmology.* 2008; 53(5):512- 525.
55. Williams DL. Oxidative stress and the eye. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38(1):179-192.
56. Williams M, Hogg RE, Chakravarthy U. Antioxidants and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2013;13:481-487.
57. Wong MYZ, Man REK, Fenwick EK, Gupta P, Li L-J, van Dam RM, Chong MF, Lamoureux EL. Dietary intake and diabetic retinopathy: A systematic review. *PLoS ONE* 2018;13(1): e0186582.
58. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Promers* 2016; 2:16012.