

EFICIENȚA SUPLIMENTELOR ALIMENTARE CU CAROTENOIZI ÎN REDUCEREA RISCULUI DE AFECȚIUNI OCULARE: CORELAȚII BIOCHIMICE ȘI IMPACTUL ASUPRA POLITICILOR DE SĂNĂTATE

Adelina BURLACU¹, Ecaterina PAVLOVSKI²

¹asist. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, adelina.buraga2000@gmail.com

²dr. în med., conf. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, ecaterina.pavlovski@usmf.md

Autor corespondent: Adelina Burlacu,
adelina.buraga2000@gmail.com, +37379486050.

INTRODUCERE

Carotenoizii, un grup de pigmenți naturali cu caracter lipofil, sunt compuși care manifestă proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, antiproliferative și antiangiogenetice, protejând împotriva deteriorării celulare și a bolilor cronice asociate cu stresul oxidativ (SO). Aceștia sunt prezenți în fructe și legume, precum morcovi, roșii, porumb, ardei gras, ananas, în salata verde, spanac, mazăre, broccoli [1]. Cu adevărat remarcabil este faptul că dintre cei peste 1100 carotenoizi găsiți în natură, doar luteina, zeaxantina și mezo-zeaxantina sunt concentrați într-un mod specific în *macula lutea*, prezentând o formulă moleculară comună $C_{40}H_{56}O_2$, fiind denumiți colectiv pigment macular [2, 3].

Retina reprezintă o extensie a creierului și este unul dintre țesuturile cu cel mai mare consum de oxigen din corpul uman, fiind și extrem de sensibilă la diverși stimuli. Epiteliul pigmentar retinian posedă o activitate metabolică intensă, care se află într-un mediu stresant pro-oxidant. Formarea radicalilor liberi (RL) în retină este favorizată de caracteristicile structurale ale acesteia, cum sunt: nivelul ridicat de oxigen și aportul dens de sânge, concentrații ridicate de acizi grași polinesaturați și expunerea la radiații de lumină vizibilă și ultravioletă (UV) [4, 5].

Acumularea daunelor și SO în zona maculei poate duce la degenerarea țesuturilor retiniene și la apariția semnelor specifice degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), așa ca scăderea acuității vizuale (AV) centrale și distorsiuni ale imaginilor [6].

În 2020, DMLV a reprezentat motivul a 1,85 milioane de cazuri de orbire și a altor 6,23 milioane de cazuri de deficiență vizuală moderată până la severă la nivel global, reflectând o povară totală de peste 8 milioane de persoane cu afectare vizuală semnificativă [7].

Astfel că, într-o perioadă în care folosirea aparatelor electronice și expunerea la lumina albastră sunt în creștere, agravată în perioada COVID și post-COVID, precum și în

CONTEXT: Afecțiunile oculare degenerative, precum degenerescența maculară legată de vârstă și cataracta senilă, afectează milioane de persoane la nivel global. În absența unor intervenții farmacologice curative eficiente în stadiile precoce, abordările preventive dobândesc o relevanță strategică în practica medicală. În acest context, carotenoizii cu tropism ocular – luteina, zeaxantina și mezo-zeaxantina – au fost identificați ca biomolecule-cheie în protecția retinei, acționând prin mecanisme sinergice antioxidante, antiinflamatorii și de filtrare spectrală a luminii albastre.

METODE: A fost realizat un “review” sistematic și critic al literaturii de specialitate, cuprinzând publicații din ultimii 10 ani, indexate în baze de date majore: PubMed, ScienceDirect, MDPI, NCBI. Au fost incluse studii clinice randomizate și meta-analize care au efectuat și analizat investigații biochimice fundamentale care au evaluat efectele suplimentării cu carotenoizi asupra densității optice a pigmentului macular. Concomitent, au fost integrate date din ghidurile internaționale de sănătate publică, pentru o abordare transdisciplinară.

REZULTATE: Suplimentarea nutrițională cu luteină și zeaxantină s-a asociat cu creșteri semnificative ale densității optice a pigmentului macular și ameliorarea parametrilor funcției vizuale. Rezultatele studiilor AREDS și AREDS2 arată reducerea riscului de progresie de la stadiul intermediar la cel avansat cu aproximativ 25%. La nivel molecular, carotenoizii reduc stresul oxidativ, modulează căi inflamatorii (inclusiv inhibarea NF-κB și IL-6) și contribuie la stabilitatea funcției retiniene. Din perspectiva sănătății publice, aceste intervenții au un raport cost-eficacitate favorabil și pot fi integrate în strategiile de prevenție primară și secundară, în special în populația geriatrică cu vulnerabilitate nutrițională crescută.

CONCLUZIE: Într-un context epidemiologic marcat de creșterea incidenței bolilor oculare degenerative, carotenoizii se conturează drept agenți cu potențial documentat științific, cu eficiență dovedită atât clinic, cât și biochimic. Incorporarea acestora în strategiile de sănătate publică, poate contribui la reducerea poverii vizuale și economice asociate bolilor oculare cronice în contextul îmbătrânirii demografice.

Cuvinte cheie: carotenoizi, degenerescența maculară, stres oxidativ

și global, înțelegerea rolului carotenoizilor devine esențială, aceștia ridicându-se la rangul de apărători biochimici ai vederii noastre. Deoarece acești compuși nu pot fi sintetizați de organismul uman, administrarea lor prin alimentație sau suplimente alimentare reprezintă o cale indispensabilă de susținere a sănătății oculare.

Scopul acestei lucrări este de a examina în mod critic și fundamentat eficiența suplimentelor alimentare pe bază de carotenoizi – în special luteină, zeaxantină și beta-caroten – în reducerea riscului și încetinirea progresiei afecțiunilor oculare degenerative, prin corelarea dovezilor clinice și epidemiologice cu mecanismele biochimice implicate în protecția retiniană. Totodată, analiza urmărește să evalueze modul în care aceste date pot fundamenta recomandări strategice în domeniul politicilor de sănătate publică, cu accent pe prevenția oftalmologică în populațiile vulnerabile.

METODE

A fost realizat un “review systematic” și critic al literaturii de specialitate. În cadrul acestuia, au fost examinate și integrate cele mai recente descoperiri și studii relevante din domeniu, oferind o perspectivă comprehensivă asupra potențialului carotenoizilor în protecția oculară.

Au fost apreciate critic 18 articole științifice publicate în ultimii 10 ani, utilizând următoarele baze de date

recunoscute la nivel internațional: PubMed, ScienceDirect, MDPI, NCBI, asigurându-se astfel un fundament solid pentru analiza și interpretarea rezultatelor.

Au fost utilizate următoarele cuvinte cheie pentru identificarea articolelor relevante: carotenoizi, degenerescență maculară, stres oxidativ.

În lucrare au fost incluse articole care prezintă studii clinice, meta-analize și review-uri sistematice care tratează în mod direct aspectele biochimice și rolul carotenoizilor în reducerea riscului și încetinirea progresiei afecțiunilor oculare degenerative.

REZULTATE

În urma analizei integrative a literaturii de specialitate și a datelor obținute din studiile clinice, s-a conturat un profil convingător al eficienței carotenoizilor – în special luteina, zeaxantina și mezo-zeaxantina – în protecția țesutului retinian și în reducerea riscului de progresie a unor afecțiuni oculare degenerative.

Funcțiile carotenoizilor maculari sunt determinate de proprietățile lor fizice și chimice, de grupările funcționale și configurație. Proprietățile lor antioxidante sunt esențiale pentru protejarea integrității structurale a retinei, în special având în vedere vulnerabilitatea crescută a acesteia din cauza expunerii sale constante la lumină, a prezenței ridicate de cromofori în celulele fotoreceptoare, concentrației semnificative de acid docosahexaenoic (DHA) în lipidele polinesaturate și activității intense a mitocondriilor. Acești factori contribuie la susceptibilitatea crescută a retinei la SO. Prin urmare, prevenirea deteriorării oxidative este esențială pentru menținerea funcției vizuale pe termen lung [8].

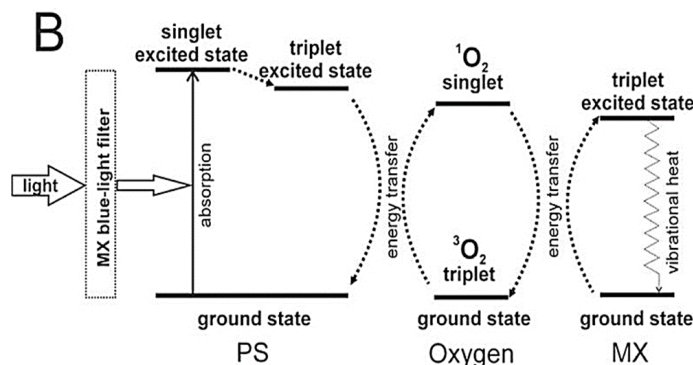
Printre acțiunile antioxidante fizice se numără: filtrarea luminii albastre, stingerea fizică a stărilor de triplete excitate ale fotosensibilizatorilor, cât și a oxigenului singlet (1O_2). Cele chimice includ: reacțiile cu oxigenul singlet, interceptarea speciilor reactive de oxigen (SRO) și acțiunea de rupere a lanțului lipidic [9].

Ochiul uman are mecanisme complexe pentru distribuirea absorbției radiațiilor între diferitele structuri ale sale. De exemplu, radiațiile UV cu lungimi de undă mai scurte de 295 nm sunt filtrate de corneea, ceea ce previne ca cele mai energetice lungimi de undă (UV-C și o parte din UV-B) să ajungă la cristalin. La adulți, cristalinul absoarbe UV-B și toate UV-A (295-400 nm), permițând doar lumina vizibilă (>400 nm) să ajungă la retină. Prin urmare, în funcție de concentrația pigmentului macular, acesta acționează ca un filtru care absoarbe 40-90% din lumina albastră vizibilă cu lungime de undă scurtă incidentă, acționând ca un scut protector pentru retină [2, 10].

Retina găzduiește numeroși fotosensibilizatori tripleți care, la activare, au potențialul de a induce deteriorarea celulelor vizuale. Starea excitată triplet a fotosensibilizatorilor are o durată de viață destul de lungă, aceasta crescând considerabil șansele de coliziuni cu alte molecule, inclusiv cu oxigenul molecular. În timpul acestor coliziuni, energia este transferată către oxigenul molecular, generând oxigen singlet, care este extrem de reactiv și toxic. Această fotosensibilizare de tip II este reprezentată în figura 1B. Procesul implică transferul de energie din starea excitată a oxigenului către molecula de xantofilă, ceea ce induce revenirea oxigenului la starea sa fundamentală, în timp ce molecula de carotenoid macular eliberează apoi excesul de

energie sub formă de căldură, păstrându-și astfel integritatea structurală pentru reutilizare. Prin urmare, stingerea fizică depășește stingerea chimică în mod semnificativ în eficacitate [9]. (Figura 1)

Figura 1. Acțiunea antioxidantă a carotenoizilor maculari: filtrarea luminii albastre și stingerea fizică a oxigenului singlet – (B)

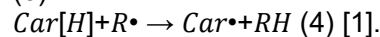
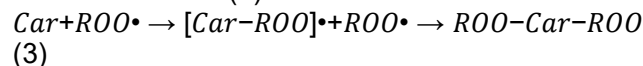
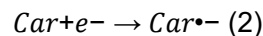
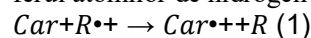


Notă: MX – carotenoizi maculari, PS – fotosensibilizatori.

Sursă: Widomska J, Subczynski WK. Mechanisms enhancing the protective functions of macular xanthophylls in the retina during oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2019 Jan;178:238-246.

Cercetările sugerează că un amestec de luteină, zeaxantină și mezo-zeaxantină, în proporții egale, ar putea fi mai eficient în neutralizarea oxigenului singlet decât fiecare carotenoid luat aparte. Aceasta se explică prin formarea unor agregate specifice între cei trei carotenoizi, care le-ar îmbunătăți capacitatea de stingere. De asemenea, Ma L și colab. a demonstrat că suplimentele care includ mezo-zeaxantină au un impact mai mare asupra creșterii densității optice a pigmentului macular în comparație cu cele care nu conțin acest carotenoid [11].

Un alt mecanism de protecție retinian implică degradarea lanțurilor lipidice. Interacțiunea dintre moleculele de carotenoizi și radicalii proveniți din lipide poate preveni eficient peroxidarea lipidelor. RL sunt capturați prin transferul de electroni (1 și 2), formarea aductului (3) și transferul atomilor de hidrogen (4) [1, 9].



O mai bună înțelegere a acestor roluri poate contribui direct la dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenție și tratament pentru diverse afecțiuni oculare, cum sunt DMLV sau cataracta senilă, cu un impact semnificativ asupra calității vieții oamenilor.

DMLV reprezintă una dintre principalele cauze ale orbirii ireversibile la adulții vârstnici din țările dezvoltate, afectând aproximativ o persoană din opt cu vârsta de peste 60 de ani. La nivel global, aproximativ 200 de milioane de persoane sunt afectate în prezent de DMLV, sugerându-se o creștere semnificativă a prevalenței, cu atingerea unui număr de circa 300 de milioane de cazuri până în anul 2040. Riscul de dezvoltare crește odată cu înaintarea în vârstă și pare să fie mai mare în rândul bărbaților

decât al femeilor, deși aceasta variază în funcție de țară [12, 13].

Liwen Feng și colaboratorii săi în 2019, au evaluat efectele suplimentelor de luteină asupra densității optice a pigmentului macular în studii controlate randomizate, care au inclus pacienți cu DMLV. Analizând nouă studii ce au implicat un total de 920 de persoane (855 cu DMLV), aceștia au concluzionat că suplimentarea cu luteină în doze de 10 sau 20 mg pe zi (mai mult de 6 luni) a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a densității optice a pigmentului macular, a AV și a sensibilității la contrast. Rezultatele au sugerat că o doză mai mare de luteină pe o perioadă mai lungă de tratament ar putea accelera și amplifica efectele benefice [14].

Având în vedere impactul semnificativ al acestei boli asupra calității vieții, cercetătorii de la National Eye Institute (NEI), parte a National Institutes of Health (NIH) din Statele Unite, au inițiat două studii ample și riguroase: AREDS (Age-Related Eye Disease) și AREDS2. Scopul acestora a fost să determine dacă anumite suplimente alimentare ar putea încetini progresia DMLV și, eventual, să prevină sau să întârzie apariția cataractei [15].

În studiul AREDS au fost incluși 4.757 de participanți cu vârste cuprinse între 55 și 80 de ani, cu cataractă, DMLV sau ambele. Rezultatele DMLV s-au bazat pe 3.640 de participanți care aveau această afecțiune în stadiul incipient sau mai grav. Rezultatele cataractei s-au bazat pe 4.629 de participanți cu cataractă la unul sau la ambii ochi [15].

Cercetătorii au urmărit evoluția participanților timp de aproximativ cinci ani, analizând efectele unei formule specifice reprezentat în tabelul 1.

Tabelul 1. Formulele nutriționale testate în studiile AREDS și AREDS2

Nutrienți	Formula AREDS*	Formula AREDS2
Vitamina C	500 mg	500 mg
Vitamina E	400 UI	400 UI
Beta-caroten	15 mg	-
Cupru (oxid de cupru)**	2 mg	2 mg
Luteină	-	10 mg
Zeaxantină	-	2 mg
Zinc	80 mg	80 mg

Notă: *nu este recomandat fumătorilor actuali sau foștilor fumători; **adăugat pentru a evita deficitul de cupru asociat cu zincul; mg = miligrame; UI = unități internaționale.

Sursă: National Eye Institute. About AREDS and AREDS2. 2024 Dec 3. <https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>

Rezultatele au fost încurajatoare, cel puțin în privința DMLV. La pacienții care aveau o formă intermediară a bolii sau o formă avansată la un singur ochi, suplimentul a redus riscul de progresie către forme avansate cu aproximativ 25% pe parcursul a cinci ani. În schimb, în cazul cataractei, suplimentarea nu a avut un efect semnificativ. Deși promițătoare, formula nu era lipsită de riscuri. În special, s-a observat că beta-carotenul a fost asociat cu un risc crescut de cancer pulmonar în rândul fumătorilor

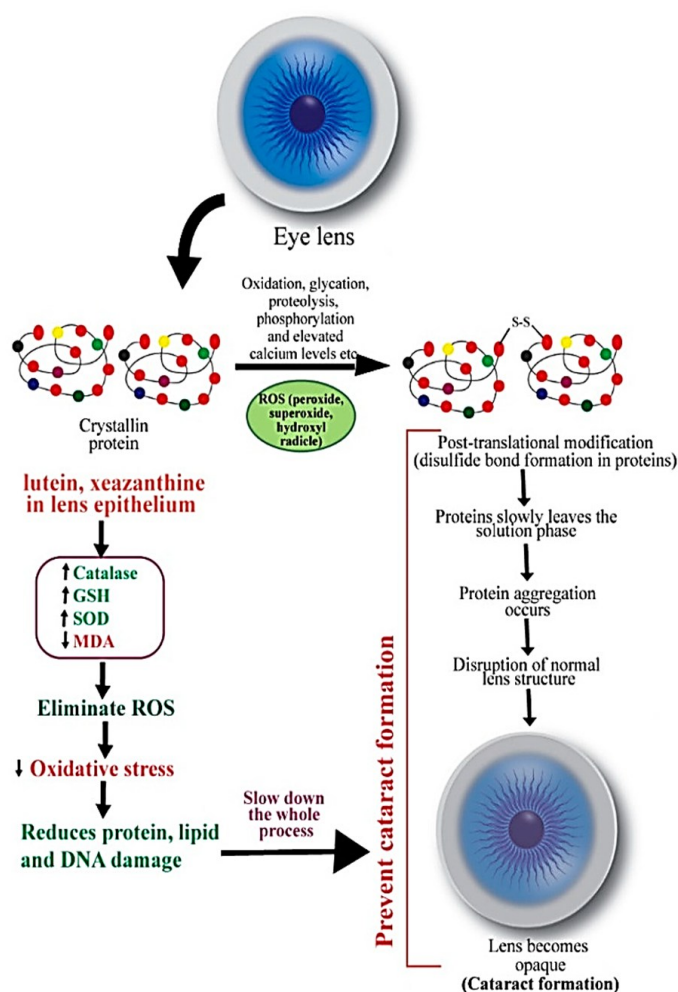
actuali sau foști fumători. De asemenea, doza mare de zinc a ridicat unele îngrijorări privind toleranța digestivă [15].

Aceste limitări au stat la baza unui al doilea studiu, AREDS2, la care au fost incluși 4.203 de participanți, cu vârste cuprinse între 50 și 85 de ani. AREDS2 a inclus doar persoane cu DMLV intermediară la ambii ochi sau intermediară la un ochi și avansată la celălalt ochi. AREDS2 a exclus persoanele fără DMLV sau cu DMLV incipientă, deoarece datele AREDS nu au arătat niciun beneficiu pentru aceste persoane. Obiectivul principal a fost să îmbunătățească formula originală, eliminând beta-carotenul și înlocuindu-l cu doi carotenoizi – luteină și zeaxantină – considerați mai siguri și mai eficienți. În plus, s-a testat și efectul suplimentării cu acizi grași omega-3 (EPA și DHA), despre care existau ipoteze că ar putea avea beneficii asupra sănătății ochilor. AREDS2 a evaluat și dacă este necesară menținerea unei doze mari de zinc sau dacă o doză mai mică ar fi suficientă. La finalul celor cinci ani de observație, concluziile au fost clare: înlocuirea beta-carotenului cu luteină și zeaxantină nu a afectat eficiența tratamentului, dar a crescut profilul de siguranță, mai ales pentru fumători. Adăugarea acizilor grași omega-3, în schimb, nu a avut un impact semnificativ asupra progresiei DMLV. De asemenea, doza mai mică de zinc a fost considerată la fel de eficientă ca cea din formula originală, reducând riscul de reacții adverse. Pe baza acestor rezultate, formula optimizată recomandată în prezent, cunoscută ca AREDS2, conține: vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), zinc (25 sau 80 mg, în funcție de toleranță), cupru (2 mg), luteină (10 mg) și zeaxantină (2 mg). Formula nu mai include beta-caroten, ceea ce o face sigură inclusiv pentru fumători [15].

Cataracta, ca și DMLV, este o problemă de sănătate în creștere, responsabilă de pierderea vederii, din cauza oxidării structurilor cristalinelor. Studiile efectuate în laborator au demonstrat că luteina are capacitatea să prevină cataracta în celulele bovine prin inhibarea proliferării și migrării celulelor cristalinelor. Unele studii observaționale au descoperit o legătură semnificativă între concentrațiile mari de luteină în sânge și un risc scăzut de dezvoltare a cataractei. Pe de altă parte, alte studii susțin că nu există vreo corelație între boală și aportul de luteină. Aceste controverse ar putea fi justificate prin limitări ale studiilor și prin diferitele tipuri de cataractă [16].

În figura 2 este ilustrat schematic modul în care are loc opacifierea cristalinelor în cataractă, și cum xantofilele pot încetini apariția și dezvoltarea acestei patologii. Din cauza unor procese, așa ca oxidarea, glicarea, proteoliza, fosforilarea și creșterea nivelului de calciu, are loc creșterea SRO, precum peroxizi, superoxizi, radicali hidroxizi. Aceștia din urmă, inițiază modificări post-tranșlaționale în proteinele cristalinelor, caracterizate prin apariția punților disulfidice, ceea ce provoacă agregarea proteinelor, afectarea structurii cristalinelor și, în final, opacifierea acestuia. Pe de altă parte, figura 2 arată rolul protector al luteinei și zeaxantinei din epiteliul cristalinelor. Acestea sporesc activitatea enzimelor antioxidante (catalaza, glutatation, superoxid dismutaza) și scad peroxidarea lipidică, dialdehida malonică fiind un indicator al SO. Prin urmare, aceste procese contribuie la diminuarea SO, împiedicând distrugerea proteinelor, lipidelor și ADN-ului, prevenind sau încetinind astfel instalarea și progresia cataractei [17, 18].

Figura 2. Diagrama schematică care ilustrează mecanismele de acțiune ale carotenoizilor maculari în prevenirea cataractei



Notă: GSH – glutation; SOD – superoxid dismutaza; MDA – dialdehida malonică.

Sursă: Johra FT, Bepari AK, Bristy AT, Reza HM. A Mechanistic Review of β -Carotene, Lutein, and Zeaxanthin in Eye Health and Disease. *Antioxidants* (Basel). 2020 Oct 26;9(11):1046.

DISCUȚII

Relevanța acestei teme de cercetare constă în identificarea și înțelegerea funcțiilor carotenoizilor, evidențiate prin proprietățile lor duale. Efectele protectoare ale luteinei și zeaxantinei sunt susținute de o multitudine de mecanisme biochimice bine documentate: capacitatea de filtrare selectivă a luminii albastre cu potențial fototoxic, reducerea SO la nivelul epiteliului pigmentar retinian și scăderea inflamației cronice subclinice implicate în patogenizarea DMLV. De asemenea, acumularea selectivă a acestor carotenoizi în regiunea foveală este direct proporțională cu performanța vizuală, sugerând că suplimentele alimentare sunt cruciale atunci când aportul alimentar este insuficient, mai ales în rândul populației vârstnice sau cu acces limitat la o alimentație echilibrată.

Studiul clinic AREDS2 servește drept model în evaluarea aportului nutrițional în DMLV, demonstrând că înlocuirea beta-carotenului cu luteină și zeaxantină nu doar că menține eficiența formulei antioxidante originale, ci

oferă și un profil superior de siguranță, în special pentru populația fumătoare, la care beta-carotenul s-a asociat anterior cu un risc crescut de cancer pulmonar. Analiza subgrupurilor a confirmat beneficiul suplimentării în formele intermediare și avansate de DMLV, cu o reducere semnificativă a riscului de progresie, însă fără efect terapeutic curativ. Formulele nutriționale bazate pe rezultatele studiilor AREDS și AREDS2 sunt utilizate pe scară largă în țările dezvoltate, în special în Statele Unite și Europa de Vest, unde sunt integrate în practica oftalmologică și recomandate pacienților cu DMLV intermediară sau avansată. Totuși, în multe regiuni ale lumii, inclusiv în Europa Centrală și de Est, precum și în țările cu resurse medicale și acces limitat la suplimente specializate, utilizarea acestor formule rămâne redusă, fapt care reflectă nevoia stringentă de creștere a conștientizării și de adaptare a politicilor de sănătate publică pentru a extinde beneficiile acestor intervenții preventive.

CONCLUZIE

Efficiența carotenoizilor în reducerea riscului de afecțiuni oculare degenerative prezintă o intervenție fundamentată biochimic, susținută clinic și justificată din punct de vedere epidemiologic. Rezultatele studiilor pivot, precum AREDS2, demonstrează o reducere statistic semnificativă a progresiei DMLV intermediare și avansate la indivizii care beneficiază de suplimentare adecvată, în special în combinație cu zinc și vitamine antioxidante. Aceste rezultate impun o reevaluare a paradigmelor actuale de prevenție oftalmologică, justificând includerea suplimentelor carotenoidice în politicile de sănătate publică, nu doar ca intervenție adjuvantă, ci ca element esențial în strategiile de reducere a povarei bolilor oculare asociate îmbătrânirii populației.

Bibliografie

1. González-Peña MA, Ortega-Regules AE, Anaya de Parrodi C, Lozada-Ramírez JD. Chemistry, Occurrence, Properties, Applications, and Encapsulation of Carotenoids-A Review. *Plants* (Basel). 2023 Jan 9;12(2):313. doi: 10.3390/plants12020313.
2. Arunkumar R, Gorusupudi A, Bernstein PS. The macular carotenoids: A biochemical overview. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Nov;1865(11):158617. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158617.
3. Terao J. Revisiting carotenoids as dietary antioxidants for human health and disease prevention. *Food Funct*. 2023 Aug 16;14(17):7799-7824. doi:10.1039/d3fo02330c
4. Wang J, Li M, Geng Z et al. Role of Oxidative Stress in Retinal Disease and the Early Intervention Strategies: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Oct 14;2022:7836828. doi: 10.1155/2022/7836828.
5. Gong X, Draper CS, Allison GS, Marisiddaiah R, Rubin LP. Effects of the Macular Carotenoid Lutein in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidants* (Basel). 2017 Dec 4;6(4):100. doi: 10.3390/antiox6040100.

Bibliografia continuă în pagina următoare

Continuarea bibliografiei din pagina precedentă

6. Bernstein PS, Arunkumar R. The emerging roles of the macular pigment carotenoids throughout the lifespan and in prenatal supplementation. *J Lipid Res.* 2021;62:100038. doi: 10.1194/jlr.TR120000956.
7. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study; GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by age-related macular degeneration: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye (Lond).* 2024 Aug;38(11):2070-2082. doi: 10.1038/s41433-024-03050-z.
8. Salceda R. Light Pollution and Oxidative Stress: Effects on Retina and Human Health. *Antioxidants (Basel).* 2024 Mar 18;13(3):362. doi: 10.3390/antiox13030362.
9. Widomska J, Subczynski WK. Mechanisms enhancing the protective functions of macular xanthophylls in the retina during oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2019 Jan;178:238-246. doi: 10.1016/j.exer.2018.06.012.
10. Roberts JE, Dennison J. The Photobiology of Lutein and Zeaxanthin in the Eye. *J Ophthalmol.* 2015;2015:687173. doi: 10.1155/2015/687173.
11. Ma L, Liu R, Du JH, Liu T, Wu SS, Liu XH. Lutein, Zeaxanthin and Meso-zeaxanthin Supplementation Associated with Macular Pigment Optical Density. *Nutrients.* 2016 Jul 12;8(7):426. doi: 10.3390/nu8070426.
12. Lem DW, Davey PG, Gierhart DL, Rosen RB. A Systematic Review of Carotenoids in the Management of Age-Related Macular Degeneration. *Antioxidants (Basel).* 2021 Aug 5;10(8):1255. doi: 10.3390/antiox10081255.
13. Eisenhauer B, Natoli S, Liew G, Flood VM. Lutein and Zeaxanthin-Food Sources, Bioavailability and Dietary Variety in Age-Related Macular Degeneration Protection. *Nutrients.* 2017 Feb 9;9(2):120. doi: 10.3390/nu9020120.
14. Feng L, Nie K, Jiang H, Fan W. Effects of lutein supplementation in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2019 Dec 30;14(12):e0227048. doi: 10.1371/journal.pone.0227048.
15. National Eye Institute. About AREDS and AREDS2 [serial on the Internet]. 2024 Dec 3 [citat 24 iulie 2025]. Disponibil la: <https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>
16. Buscemi S, Corleo D, Di Pace F, Petroni ML, Satriano A, Marchesini G. The Effect of Lutein on Eye and Extra-Eye Health. *Nutrients.* 2018 Sep 18;10(9):1321. doi: 10.3390/nu10091321.
17. Johra FT, Bepari AK, Bristy AT, Reza HM. A Mechanistic Review of β -Carotene, Lutein, and Zeaxanthin in Eye Health and Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020 Oct 26;9(11):1046. doi: 10.3390/antiox9111046.
18. Kamoshita M, Toda E, Osada H, Narimatsu T, Kobayashi S, Tsubota K, Ozawa Y. Lutein acts via multiple antioxidant pathways in the photo-stressed retina. *Sci Rep.* 2016 Jul 22;6:30226. doi: 10.1038/srep30226