

Vitaminok és táplálékkiegészítők szerepe a glaukóma kezelésében

KÓTHY PÉTER DR.¹, TAUBER DOROTTYA DR.², VISONTAI ZSUZSANNA DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Kistarcsai Flór Ferenc Kórház, Szemészeti Osztály, Kistarcsa
(Osztályvezető főorvos: Dr. Nemes János)

Célkitűzés: A táplálékkiegészítők és vitaminok szerepét összefoglalni a glaukómás betegek ellátásában.

Módszer: A közelmúltban publikált, több vizsgálat áttekintő értékelését felvonultató munkák alapján készült a dolgozat.

Főbb megállapítások: Több vizsgálati eredmény utal arra, hogy a vitaminok és egyéb táplálék-összetevők intrinszik antioxidáns, neuroprotektív és vazoprotektív tulajdonsággal rendelkeznek, amik ígéretessé teszik ezen molekulákat a glaukómás betegek kezelésében. A biztató, korai eredmények mellett meg kell jegyezni, hogy az értékelt klinikai vizsgálatok felépítése nem volt egységes, továbbá előfordultak ellentmondásos megállapítások is.

The role of vitamins and nutritional supplements' in glaucoma treatment

Aims: To summarize the role of nutritional supplements and vitamins in glaucoma therapy.

Methods: The paper was prepared based on recent meta-analytical scientific papers.

Conclusions: Many findings suggest, that nutritional supplements and vitamins has an antioxidative, neuroprotective and vasoprotective effect. This promises a favourable role in the treatment of glaucoma. This are encouraging findings, but most clinical results are inconclusive and some study desings were not standartised also.

KULCSSZAVAK

glaukóma, táplálékkiegészítők, vitaminok, neuroprotekción, antioxidánsok

KEYWORDS

glaucoma, nutritional supplements, vitamins, neuroprotection, antioxidants

Bevezetés

A glaukóma a vezető vaksági okok egyike (1). A betegség etiológiája szerteágazó; kulcslépése a retinális ganglionsejtek pusztulása, ami a retinában és a látóidegfőn észlelhető elváltozáshoz vezet. Továbbá glaukómában, a szem bizonyos szöveteiben a véráramlás is csökkent, ami szintén hozzájárul az idegi elemek károsodásához (2).

A glaukóma kockázati tényezői között szerepel az előrehaladott életkor, genetikai hajlam, nagy-

fokú rövidlátóság, az emelkedett/instabil intraocularis nyomás és többek között a vaszkuláris diszreguláció is. Az egyetlen, orvosilag befolyásolható kockázati tényező az intraocularis nyomás. A betegség kezelése a szemnyomás csökkentésére irányul. Mindazonáltal ismételten hangsúlyozzuk, hogy az intraocularis nyomás csak egyike a számos rizikófaktornak. A reaktív oxigéngyökök termelődése és az endogén antioxidáns védelmi mechanizmusok közötti egyensúly

felborulása krónikus gyulladást és a neuronok számára kedvezőtlen feltételeket eredményez, így a neuroprotekción is hasznos lehet a betegség feltartóztatásában. Antioxidáns tartalmú étrenddel elméletileg a glaukóma-progressziót is kedvezően lehetne befolyásolni. A retina különösen érzékeny az oxidatív stresszre, mivel nagy a szövet oxigénigénye, illetve jelentős arányban tartalmaz telítetlen zsírsavakat és a közvetlen fényexpozícióról sem szabad megfeledkezni (3). A szö-

vet sebezhetősége az öregedéssel tovább fokozódik. Mindezeket túl az oxidatív stressz a trabekuláris rendszert is károsíthatja, ami által a csarnokvíz-elfolyással szembeni rezisztencia fokozódik, ez az intraocularis nyomás emelkedéséhez vezet (4). Oxidatív stressz-markerek emelkedett szintjét írták le primer nyitott zugú glaukómás (POAG) valamint primer zárt zugú glaukómás (PACG) páciensek csarnokvizében (5, 6). *Kang és munkatársai* rámutattak arra, hogy táplálékkal elfogyasztott nitrát és zöldség lassította primer nyitott zugú glaukómában a betegség progresszióját (7). Az antioxidáns, anti-inflammatorikus és anti-apoptotikus hatású táplálékkiegészítők és tápanyagok szerepét a glaukómás betegek gondozásában az utóbbi években egyre intenzívebben vizsgálják.

A nem receptköteles, alternatív gyógyszerekre a világon évente mintegy 109 milliárd dollárt költenek, valamint a vizsgált teljes népesség 52%-a használt is már valamilyen alternatív orvosságot (8, 9). Dolgozatunkban vázlatosan, a teljesség igénye nélkül áttekintjük bizonyos étrendek, vitaminok, tápanyagok, valamint táplálékkiegészítők szerepét a glaukómás betegek kezelésében. Fontosnak tartjuk hangsúlyozni azt, hogy mindezen táplálékként bevitt anyagok nem helyettesítik az orvos által rendelt gyógyszeres, és/vagy a megfelelő indikációval elvégzett lézeres, illetve sebészi szemnyomás-csökkentő beavatkozásokat.

Magas sótartalmú étrend

Meglévő eredmények azt mutatják, hogy a nagymértékű só- (nátrium) bevitellel jellemezhető étrend a vérnyomás emelésével és más fiziológiai mechanizmusok által közvetve emelheti a glaukóma kialakulásának kockázatát (10).

Egy vizsgálatban az „UK Biobank” adatait felhasználva elemezték a vizeletben kiválasztott nátriummennyiség és a glaukóma összefü-

gését. Arra a következtetésre jutottak, hogy a vizeletben kiválasztott nátrium, ami a nátriumbevitel biológiai indikátora, fontos és befolyásolható rizikótényezője lehet a glaukóma kialakulásának különösen olyan egyénekben, akik bizonyos genetikai kockázattal rendelkeznek glaukómára vonatkozóan. Ez az eredmény igen hasznos, mert nemcsak az életmód és étrend szerepére mutat rá, hanem arra is, hogy a nátriumbevitel csökkentésével a progresszió kivédhetővé vagy lassíthatóvá válhat (11).

Egy nemrég publikált közlemény szerint a „finomított”/élelmiszeripar által túlságosan feldolgozott valamint a gyorséttermekben kapható élelmiszerek fogyasztása a glaukóma kialakulásában és progressziójában tulajdonított szerepük miatt szintén nem ajánlható (12).

Mediterrán étrend

A mediterrán étrend alatt a Földközi-tengert körülölelő országok jellegzetes étkezési szokásait értjük. Sokan úgy vélik, hogy a legegészségesebb táplálkozási módok egyike, mivel bőven tartalmaz zöldségeket, gyümölcsöket, magokat, hüvelyeseket, csonthéjasokat, olívaolajat, halat, valamint korlátozott mennyiségben bort is (12). Az étrendre jellemző az alacsony cukortartalom, a kismértékű feldolgozottság és a sok zöldségnek és gyümölcsnek köszönhetően az antioxidáns anyagok bősége (például C- és E-vitaminok, béta-karotin, flavonoidok, antocianinok).

Mindezen antioxidánsok a szervezet szabad gyökök és oxidatív stressz elleni küzdelmében kapnak szerepet. A káros oxidatív folyamatok a glaukómára jellemző retinális ganglionsejt-pusztulás és a következetes funkcióromlás kiváltó okaiként szerepelnek (13). A mediterrán életmód glaukóma incidenciára gyakorolt kedvező hatását *Moreno-Montanés és munkatársai* az ún. SHLS (SUN Healthy Lifestyle Score) alapján állapították meg (14).

Koffeinbevitel

A koffein egy központi idegrendszerre ható stimuláns, megtalálható a teában, kávéban és kakaótermékekben (12). Jónéhány tanulmány megállapította, hogy az átlagosan bevitt koffeinmennyiség a teljes populációban alig befolyásolja az intraocularis nyomást és a glaukóma kialakulásának kockázatát (12). Mindazonáltal, az eltúlzott koffeinfogyasztás járhat szemnyomás-emelkedéssel és – olyanokon, akik genetikailag amúgy is magas szemnyomásra hajlamosak vagy egyenes ági rokonságukban glaukómás beteg van – a glaukóma kialakulásának fokozott kockázatával (15). Mindezek arra engednek következtetni, hogy a koffein szemnyomásra gyakorolt hatása egyéntől függ; egészségeseken nem változik az intraocularis nyomás, míg ezzel ellentétben glaukómások vagy ocularis hipertenziák szemnyomását megemelheti (16).

Az említett tanulmányok alapján glaukómás betegeinknek és a kockázati csoportba tartozóknak érdemes megfontolni a koffeinbevitelük észszerű keretek között tartását, illetve valamilyen mértékű csökkentését.

A-vitamin

Az A-vitamin, másnéven retinol, számos biológiai folyamat részese, úgymint a reprodukció, immunműködés, sejtnövekedés és differenciáció, továbbá elengedhetetlen a látóhártya működéséhez is (17). A számos, A-vitamin szérumszint és a glaukóma kapcsolatát vizsgáló tanulmány eredményei ellentmondásosak. A kontrollcsoporthoz képest primer nyitott zugú glaukómás páciensekben emelkedett A-vitamin-szintet találtak *Engin és munkatársai* (18). Ezzel ellentétben más szerzők nem találtak különbséget az A-vitamin-koncentrációban a normál és glaukómás résztvevők között (19). Az A-vitamin zöldhályogban játszott szerepéről még mindig vita folyik, de a „Rot-

terdam Eye Study” keretében publikált metaanalízisben az élelemmel bevitt retinol kedvezőnek bizonyult nyitott zugú glaukómás betegekben (20).

B-vitamin-komplex

A B₁-vitamin, vagyis a thiamin számos sejtfunkcióhoz szükséges enzimatis kofaktor. A thiaminhiány ritkán opticus neuropathia formájában jelentkezik (21). A „Rotterdam Eye Study” eredményei szerint az alacsony thiaminbevitel a POAG kialakulásával hozható kapcsolatba, mindazonáltal egy osteoporosisos csonttöréseket vizsgáló közleményben nem találtak összefüggést a B₁-vitamin és a primer nyitott zugú glaukóma között (20, 22).

A B₂-vitamin másnéven riboflavin két koenzim, a flavin mononukleotid (FMN) és a flavin adenin-dinukleotid (FAD) elengedhetetlen összetevője. Egy vizsgálat megállapítása szerint azon résztvevők körében, akik a természetes tápanyagokkal naponta legalább 2 mg B₂-vitamint fogyasztottak kisebb arányban diagnosztizáltak primer nyitott zugú glaukómát (22).

A B₃-vitamin (niacin) a sejt működés energetikai folyamataihoz nélkülözhetetlen nikotinamid adenin-dinukleotid (NAD) és a nikotinamid dinukleotid-foszfát (NADP) prekursora. Az idegrendszer fejlődésében és a sejtek fennmaradásában is kulcsszerepet játszik a B₃-vitamin. A niacin szerepét neurológiai funkciózavarokban valamint neurodegeneratív betegségekben is kimutatták (23). Az időseddel a NAD retinális szintje csökken, míg megállapították, hogy a NAD-szintet fokozó kezelések a glaukóma ellen is hatásosak lehetnek (24). Egy 2019-ben publikált kohorsz vizsgálatban POAG-betegekben szignifikánsan alacsonyabb nikotinamid (B₃-vitamin-amid) szinteket írtak le mint a kontrollpopulációban (25). Ötvenhét glaukómás betegen végzett ket-tős vak, randomizált vizsgálatban a szájon át adott nikotinamid táplálékkiegészítés a glaukómás betegek

szemnyomás-csökkentő kezelése mellett tapasztalható hasonló retinálisfunkció-javulást eredményezett (26).

A B₆-vitamin, vagy piridoxin a glukoneogenezis és glikogenolízistól kezdve az aminosav- és lipidanyagcseréig számos biokémiai folyamat fontos kofaktora, valamint a szabadgyökök mennyiségét is csökkenti (27). A piridoxin az oxidatív stresszben és a retinális ganglionsejtek apoptózisában szerepet játszó aminosav, a homocisztein élettani szintjét hivatott szabályozni (28). Primer nyitott zugú glaukómások csarnokvizében és vérplazmájában emelkedett homociszteinszintet közöltek, de ez nem volt megfigyelhető normotenzív glaukómások mintáiban (29, 30). A folsav (B₉-vitamin) a DNS- és RNS-szintézisen túl a homocisztein lebontásában is fontos szerepet kap. Pszeudoexfoliatív személyekben a szérumban csökkent folsav szintjét írták le (31). B₁₂-vitamin- (kobalamin) hiány többek között emelkedett homociszteinszinthez, opticus neuropathiához vezethet, mindazonáltal nem találtak összefüggést a kobalamin-bevitel és a pseudoexfoliatio között (32).

C-vitamin

A C-vitamin (l-askorbinsav) fontos élettani antioxidáns. A számos szerepe mellett a szöveti átépülésben, regenerációban és a fehérje-metabolizmusban nélkülözhetetlen fontosságú. A C-vitamin-szupplementáció Wang és munkatársai által közölt, Egyesült Államokban végzett keresztmetszeti vizsgálatban a glaukóma csökkent incidenciájával mutatott összefüggést (18). Érdekességként megjegyzendő, hogy egy, a vérkeringésben megtalálható C-vitamin-metabolit (O-metilaszkorbát) érdemi szemnyomáscsökkentő hatással rendelkezik (33).

D-vitamin

A D-vitamin (kolekalciferol) számos anyag (kalcium, vas, magnézium és cink) bélrendszeri felszí-

vódásáért felelős. A sejtproliferáció és differenciáció szabályozásában valamint az immunműködésben is szerephez jut. A D-vitamin-hiány és a primer nyitott zugú glaukóma között pozitív korrelációt írtak le (34).

A D-vitamin-receptor-polimorfizmus megléte a glaukóma kialakulásának valós kockázati tényezője lehet (35). Egy újabb közleményben előrehaladott glaukómás betegek szérumban a D-vitamin-szint alacsonyabb volt, mint a korai glaukómások vagy az egészségesek mintáiban (36).

E-vitamin

Az alfa-tokoferol (E-vitamin) egy zsírolédkony antioxidáns, a sejtmembránban megtalálható többszörösen telítetlen zsírsavláncok oxidációját képes kivédeni valamint az immunfolyamatokban is részt vesz. A plazma E-vitamin-szintje és a glaukóma közötti összefüggésről ismereteink ellentmondásosak. Primer nyitott zugú glaukómában csökkent valamint emelkedett plazma E-vitamin-szintet is közöltek (19, 37). Egy nem-randomizált placebo-kontrollált, 30 páciens részvételével végzett tanulmányban a 12 hónapig szájon át adott alfa-tokoferol-acetát glaukómás károsodást mérséklő neuroprotektív hatását írták le (38).

Melatonin

A melatonin emlőskben a cirkadián ritmust szabályozza. A tobozmirigyen kívül a szem és szemkörnyék szöveteiben, így a könnymirigyben, lencsében, sugártestben és retinában is szintetizálódik. A keringésben lévő vagy helyben szintetizált melatonin a szemben a csapok külső szegmentumának megfelelő működéséért, dopaminszintéziséért és az intraocularis nyomás szabályozásáért is felelős (39).

Humán vizsgálatban, nem emelkedett szemnyomású egyének intraocularis nyomását a szájon át bevitt melatonin mintegy 10%-kal volt ké-

pes csökkenteni (40). Már többféle hatóanyagból álló szemcseppkezelésben részesülő tíz primer nyitott zugú glaukómás páciens bevonásával végzett próbatanulmány („pilot study”) keretében a szájon át bevitt melatonin-agonista agomelatin mellett további, szignifikáns szemnyomáscsökkenést figyeltek meg (41).

Flavonoidok

A flavonoidok a növényekben megtalálható metabolitok, a természetben polifenol formában fordulnak elő. Neuroprotektív és antioxidáns hatást tulajdonítanak a molekulacsaládnak. A táplálékban megtalálható flavonoidokat hat csoportba lehet sorolni: antocianidok, flavonolok, flavanolok, izoflavonoidok, flavonok és flavononok (42). A flavonoidok nagy koncentrációban gyümölcsökben, zöldségekben, valamint a vörösborsban és a csokoládében találhatóak meg.

Meglévő adatok elemzése alapján valószínű, hogy a flavonoidbevitel segíthet az ocularis hipertenziák vagy glaukómások látóterének megőrzésében, noha az intraocularis nyomást érdemben nem befolyásolják (43). A klinikai és preklinikai vizsgálatokban általában a Ginkgo Biloba standardizált EGb 761 jelzésű kivonatát használják.

A Ginkgo Biloba kivonat és glaukóma kapcsolatában végzett klinikai tanulmányokban jellemzően a szemfenéki vérkeringés és a perimetriás paraméterek alakulását értékelik (44). A peripapillaris véráramlás fokozódását állapították meg normotenzív glaukómás betegeken négy hét, szájon át adott Ginkgo Biloba kivonat mellett (80 mg, naponta kétszer) (45). Táplálékkiegészítőként négy héten keresztül bevitt Ginkgo Biloba extraktum (40 mg, naponta háromszor) a placebóval összehasonlítva a perimetriás indexek és meglévő látótéreltérések szignifikáns javulásához vezetett olaszországi normotenzív glaukómásokban, míg az intraocularis nyomás

és vérnyomás érdemben nem változott (46).

A fekete ribizliben található, flavonoidokban gazdag antocianint értékelték egy 24 hónapos tanulmányban; a randomizált vizsgálatba 38 primer nyitott zugú glaukómás beteget vontak be, a véráramlás és a perimetriás paraméterek javulása volt megfigyelhető a placebóval kezeltékhez képest (47).

Kombinációk

Jó néhány közleményben vizsgáltak több hatóanyagot kombináltan (antioxidáns, vitamin, ásványi anyagok) tartalmazó készítményeket. Bár a hatást nem lehet pontosan valamelyik összetevőre visszavezetni, az eredmények a mindennapi életben hasznosnak bizonyultak (48).

Szájon át szedett A-, E-vitamin és nikotinsav-kombináció mellett 114 glaukómás résztvevőt felvonultató prospektív vizsgálatban a perimetriás paraméterek javulását tudták kimutatni a placebocsoporthoz viszonyítva (49).

Mindezekhez hasonlóan, egy randomizált, kontrollált vizsgálatban 22 glaukómás beteg részvételével egy másik formula szerint forszkolint, homotaurint, karnozint, folsavat B₁-, B₂-, B₆-vitaminokat és magnéziumot magában foglaló készítmény szedése mellett az intraocularis nyomás csökkenését és a fovealis szenzitivitás javulását tudták kimutatni a 12 hónapos megfigyelési időre vonatkozóan (50).

Biztonságosság

A táplálékkiegészítők értékelésekor ezen komplementer-kezelések biztonságosságát is tekintetbe kell venni. Az AREDS klinikai vizsgálat mutatott rá arra, hogy különösen dohányosokon a béta-karotin- és cinkbevitel mellett a tüdődaganat kockázata fokozódott (51).

A mértéken felüli tokoferol-bevitel a subarachnoidealis vérzés kockázatát növeli, az eltúlzott aszkorbin-sav-fogyasztás vesekőképződéssel

jár, az excesszív retinolfogyasztás pedig az intracranialis nyomást emeli (52). Bizonyos tápanyagok vagy antioxidánsok mértéktelen bevitele az egészséget még nem teljesen tisztázott módon károsíthatja.

A Ginkgo Biloba kivonat általánosságban biztonságos, de megjegyzendő, hogy egyidejűleg szedett vérárvadásgátló gyógyszerrel a vérzéses szövődmények kockázatát fokozhatja (44, 45).

Összefoglalás

A glaukóma egy multifaktoriális betegség, ami számos ország egészségügyi rendszerét jelentősen megterheli. Fontos, hogy minden, a betegség kialakulását megakadályozni képes, illetve a széles körben elfogadott kezelési módokat kiegészítő terápiás lehetőséget meg tudjunk ismerni. A kezelés középpontjában, napjainkban is az intraocularis nyomás csökkentése áll. A vitaminok és táplálékkiegészítők túlnyomó többségének hatása az oxidatív stresszre, retinális ganglionsejt- és axontúlélésre, vazoregulációra és a mitokondriumok védelmére irányul. A tárgyalt természetes hatóanyagok jelentős hányada a fent említett folyamatokból legalább egyre mind *in vitro* és *in vivo* valamint klinikailag is kedvezően hat (52).

Több vizsgálat alapján lehet tudni, hogy az egészséges mértékű vitaminbevitel a primer nyitott zugú glaukóma kockázatát csökkenti (52). Mindazonáltal még nem állnak rendelkezésre egyértelmű, általánosan alkalmazható ajánlások, amik a klinikai döntéshozatalt segítenék.

A táplálékkiegészítők és vitaminok elfogadható költségek mellett aránylag könnyen hozzáférhetőek és biztonságosan alkalmazhatóak. Ámbár jelenleg a klinikai adatok még nem mutatnak teljes összhangot (illetve a klinikai tanulmányok következtetéseit a relatív kis létszám és követési idő is korlátozza), nem hibázunk azzal, ha glaukómás betegeinknek már most is az étrendkiegészítők és az egészséges táplál-

kozás fontosságát hangsúlyozzuk. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy egy több mint 1500 glaukómás beteget felmérő keresztmetszeti vizsgálat eredményei szerint kilencből egy páciens a szemnyomáscsökkentő terápiával párhuzamosan már saját kezdeményezéséből használt táplálékkiegészítőket is (53). A jelen dolgozat legtöbb megállapítása obszervációs és keresztmetszeti vizsgálatokon alapul, emiatt a jövőben prospektív, randomizált tanulmányokra van szükség ahhoz, hogy a táplálékkal bevitt hatóanyagok glaukómára gyakorolt kedvező hatását tényszerűen lehessen igazolni valamint betegeinknek pontos étrendi javaslatokkal tudjunk szolgálni (12).

Megállapíthatjuk, hogy az étrend-kiegészítőknek és vitaminoknak már most is helye lehet a glaukómás betegek kezelésében, illetve várható, hogy a jövőbeli randomizált vizsgálatok tovább pontosítják ismereteinket (54). A fokozott glaukómakockázatú egyének is profitálhatnak majd az eredményekből így a betegség prevenciója is sikeresebb lehet.

Összefoglalásunk végén néhány szempontra érdemes különös figyelmet fordítani. Elsőként szükséges hangsúlyozni: a szemorvos által javasolt, az aktuális irányelveknek megfelelő glaukóma ellenes kezelést nem helyettesíthetik, hanem csupán kiegészíthetik a tápanyagokkal bevitt vitaminok, illetve egyéb molekulák.

Továbbá a kiegészítő kezelésnek a beteg részletes felvilágosítását követően a gondozó szemorvos tudtával, esetleges javaslatával kell történnie, figyelembe véve az ajánlott dózist, a páciens belszervi társbetegségeit és az egyéb, szájon át szedett gyógyszereket is.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy továbbképző, összefoglaló közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

- Ritch R. „Neuroprotection: is it already applicable in glaucoma therapy?”. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000; 11: 78–84. <https://doi.org/10.1097/00055735-200004000-00002>
- Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2002; 21: 359–393. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00008-3](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00008-3)
- Sacca SC, Cutolo CA, Ferrari D, Corazza P, Traverso CE. The Eye, Oxidative Damage and Polyunsaturated Fatty Acids *Nutrients* 2018; 10: 668. <https://doi.org/10.3390/nu10060668>
- Sacca SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C.: Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res* 2007; 84: 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.10.008>
- Ghanem AA, Arafat LF, El-Baz A: Oxidative stress markers in patients with primary open angle glaucoma. *Current Eye Research* 2010; 35: 295–301. <https://doi.org/10.3109/02713680903548970>
- Goyal A, Srivastava A, Siotra R, Kaur J. Evaluation of Oxidative Stress Markers in Aqueous Humor of Primary Open Angle Glaucoma and Primary Angle Closure Glaucoma Patients. *Current Eye Research* 2014; 39(8): 823–829. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.556299>
- Kang JH, Willet WC, Rosner BA, Buys E, Wiggs JL, Pasquale LR. Association of dietary nitrate intake with primary angle glaucoma: A prospective analysis from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(3): 294–303. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5601>
- Binns C, Lee MK, Lee AH. Problems and prospects: public health regulation of dietary supplements. *Annual Review of Public Health* 2018; 39: 403–420. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29272167 <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013638>
- Thomson P, Jones J, Browne M, Leslie SJ. Why people seek complementary and alternative medicine before conventional medical treatment: a population based study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2014; 20: 339–346. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25156988 <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2014.07.008>
- Tseng VS, Topouzis F, Yu F, Keskin C, Pappas T, Founti P, et al. Association between dietary salt intake and open angle Glaucoma in the Thessaloniki eye study. *J Glaucoma* 2022; 31: 494–502. <https://doi.org/10.1097/JG.0000000000002044>
- Stuart KV, Biradar MI, Luben RN, Dhaun N, Wagner SK, Warwick AN, et al. The association of urinary sodium excretion with glaucoma and related traits in a large United Kingdom population. *Ophthalmol Glaucoma* 2024; 7: 449–511. Epub 2024 May 8. PMID: 38723778; PMCID: PMC12174990 <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2024.04.010>
- Yang Y, Zhou H, Hong Z. Glaucoma and dietary links: insights from high-salt intake, the Mediterranean diet, and specific nutrients. *Front Nutr* 2024; 11: 1461748. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1461748>
- Fan Gaskin JC, Shah MH, Chan EC. Oxidative stress and the role of NADPH oxidase in glaucoma. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10: 238. <https://doi.org/10.3390/antiox10020238>
- Moreno-Montanés J, Gándara E, Guterrez-Ruiz I, Moreno-Galarraga L, Ruiz-Canela N, Bes-Rastrollo M, et al. Healthy lifestyle score and incidence of Glaucoma: the SUN project. *Nutrients* 2022; 14: 779. <https://doi.org/10.3390/nu14040779>
- Kim J, Aschard H, Kang JH, Lentjes MAH, do R, Wiggs JL, et al. Intraocular pressure, glaucoma, and dietary caffeine consumption: a gene-diet interaction study from the UK biobank. *Ophthalmology* 2021; 128: 866–876. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2020.12.009>
- Li M, Wang M, Guo W, Wang J, Sun X: The effect of caffeine on intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 435–442. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1455-1>
- Das BC, Thapa P, Karki R, Das S, Mahapatra S, Liu TC, Torregroza I, Wallace DP, Kambhampati S, Van Veldhuizen P, et al. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorganic Med Chem* 2014; 22: 673–683. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.025>
- Engin KN, Yemisci B, Yigit U, Agachan A, Coskun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol Vis* 2010; 16: 1260–1271. PMID: 20664701
- Wang SY, Singh K, Lin SC: Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye* 2013; 27: 487–492. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.10>
- Ramdas WD, Wolfs RC, Kieft-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Janzonius NM. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: The Rotterdam Eye Study. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 385–393. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9672-z>
- Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. *Stat Pearls: Treasure Island, FL, USA* 2020. PMID: 30860745
- Coleman AL, Stone KL, Kodjebacheva G, Yu F, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg MC, Topouzis F, Badala F, et al. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 1081–1089. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.01.022>
- Gasperini V, Sibillano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 974. <https://doi.org/10.3390/ijms20040974>
- Verdin E. NAD(+) in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science* 2015; 350: 1208–1213. <https://doi.org/10.1126/science.aac4854>
- Kouassi Nzougheh J, Chao de la Barca JM, Guehlouz K, Lervéz S, Coulbault L, Al-louche S, Bocca C, Muller J, Amati-Bonneau P, Gohier P, et al. Nicotinamide deficiency in primary open angle glaucoma. *IOVS* 2019; 60: 2509–2514. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27099>
- Hui F, Tang J, Williams PA, McGuinness MB, Hadoux X, Casson RJ, Coote M, Trounce LA, Martin KR, van Winjgaarden P, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: a crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48: 903–914. <https://doi.org/10.1111/ceo.13818>
- Tas S, Sarandol E, Dirican M. Vitamin B6 supplementation improves oxidative stress and enhances serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Sci World J* 2014; 351598. <https://doi.org/10.1155/2014/351598>
- Ho PI, Ashline D, Davat S, Ortiz D, Collins SC, Shea TB, Rogers E. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 32–42. [https://doi.org/10.1016/S0969-9961\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S0969-9961(03)00070-6)
- Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, von Ahlsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Rejdak R, Naumann GO, Kruse FE, Kornhuber J, Junemann AG. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm* 2007; 114: 445–450. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0556-9>
- Ghanem AA, Mady SM, El Awady HE, Arafat LF. Homocysteine and hydroxyproline levels in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2012; 37: 712–718. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.669512>
- Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid lev-

- els in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2006; 6: 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-6-6>
32. Kang JH, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A prospective study of folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 549–559. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.100>
33. Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, Tamraz B, Wareham N, Khaw KT, Foster PJ, Benet LZ, Spector TD, Hammond CJ. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. *Redox Biol* 2019; 20: 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.004>
34. Goncalves A, Milea D, Gohier P, Jallet G, Lervuez S, Baskaran M, Aung T, Annweiler C. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas* 2015; 81: 470–474. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.008>
35. Lv Y, Yao Q, Ma W, Liu H, Ji J, Li X. Associations of vitamin D deficiency and vitamin D receptor (Cdx-2, Fok I, Bsm I and Tak I) polymorphism with the risk of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16: 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0289-y>
36. Ayyagari R, Chen YI, Zangwill LM, Holman M, Dirkes K, Hai Y, Arzumanyan Z, Slight R, Hammel N, Girkin CA, et al. Association of severity of primary open-angle glaucoma with serum vitamin D levels in patients of African descent. *Mol Vis* 2019; 25: 438–445. PMID: PMC6707754 PMID: 31523121
37. Zanon-Moreno V, Asensio-Marquez EZ, Ciancotti-Oliver L, Garcia-Medina JJ, Sanz P, Ortega-Azorin C, Pinazo-Duran MD, Ordoñez JM, Corella D. Effects of polymorphism in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol Vis* 2013; 19: 231–242. PMID: 23401652; PMID: PMC3566896
38. Engin KN, Engin G, Kucuksahin H, Oncu M, Engin G, Guvener B. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 528–533. <https://doi.org/10.1177/112067210701700408>
39. Lundmark PO, Pandi-Perumal SL, Srinivasan V, Cardinali DP. Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions. *Vis Neurosci* 2006; 23: 853–862. <https://doi.org/10.1017/S0952523806230189>
40. Samples JR, Krause G, Lewy AJ. Effect of melatonin on intraocular pressure. *Curr Eye Res* 1988; 7: 649–653. <https://doi.org/10.3109/02713688809033192>
41. Pescosolido N, Gatto V, Stefanucci A, Rusciano D. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt* 35: 201–205. <https://doi.org/10.1111/opo.12189>
42. Peterson J, Dwyer J. Taxonomic classification helps identify flavonoid-containing foods on a semiquantitative food frequency questionnaire. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 677–685. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00153-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00153-9)
43. Patel S, Mathan JJ, Vaghefi E, Braakhuis AJ. The effect of flavonoids on visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1841–1850. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3168-y>
44. Kang JM, Lin S. Ginkgo biloba and its potential role in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 116–120. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000459>
45. Park JW, Kwon HJ, Chung WS, Kim CY, Seong GJ. Short-term effects of Ginkgo biloba extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25: 323–328. <https://doi.org/10.3341/kjo.2011.25.5.323>
46. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 359–362. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01745-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01745-1)
47. Ohguro H, Ohguro I, Katai M, Tanaka S. Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma. *Ophthalmol* 2012; 228(1): 26–35. <https://doi.org/10.1159/000335961>
48. Loskutova E, O'Brien C, Loskutov I, Loughman J. Nutritional supplementation in the treatment of glaucoma: a systemic review. *Surv Ophthalmology* 2019; 64: 195–216. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.09.005>
49. Stark H. Studies with the computer-guided perimeter „Peritest“ on the effect of Cosaldon A+E on glaucomatous visual field defects. *Ophthalmologica*. 1985; 191: 238–249. <https://doi.org/10.1159/000309596>
50. Mutolo MG, Albanese G, Rusciano D, Pescosolido N. Oral administration of forskolin, homotaurine, carnosine, and folic acid in patients with primary open angle glaucoma: changes in intraocular pressure, pattern electroretinogram amplitude and foveal sensitivity. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32: 178–183. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0121>
51. Chew EZ, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, Ferris FL, Elman M, et al. 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: 2005–2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>
52. Chaudhry S, Dunn h, Stud B, Carnt N, BOptom (Hons), GradCertOcTher, White A, BMedSci(hons): Nutritional supplementation in the prevention and treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 2022; 67: 1081–1098. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.12.001>
53. Wan MJ, Daniel S, Kassam S, Mutti G, Butty Z, Kasner O, et al. Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2012; 21(2): 79–82. <https://doi.org/10.1097/IJG0b013e3182027c0c>
54. Adornetto A, Rombolà, Morrone LA, Nucci C, Corasaniti MT, Bagetta G, Russo R. Natural products: evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma. *Nutrients* 2020; 12: 3158. <https://doi.org/10.3390/nu12103158>