

HEBBEN VOEDINGSSUPPLEMENTEN EEN POSITIEF EFFECT BIJ HET TEGENGAAN VAN PROGRESSIE BIJ AMD?



H. Bakhtiyari
H.N. Erdogan
Eindexamenopdracht
Hogeschool Utrecht
Opleiding Optometrie
Juni 2010

Inleiding

Plagiaatverklaring	pagina 3
Samenvatting	pagina 4
Inleiding	pagina 5
Anatomie van het netvlies	pagina 6
Karakteristieken van AMD	pagina 8
Risicofactoren	pagina 12
Oxidatieve stress	pagina 14
Eigenschappen en functies anti-oxidanten	pagina 16
Studies en resultaten	pagina 19
Discussie	pagina 22
Conclusie	pagina 23
Literatuurlijst	pagina 25
Auteursrechten	pagina 28

Verklaringsformulier

Artikel:

Naam cursisten:

Verklaring

Wij verklaren dat het ingeleverde werk onze eigen originele werk is. Het is niet geschreven door een ander, of geheel of gedeeltelijk overgenomen uit andermans werk. Waar dit wel gebeurd is wordt gerefereerd naar het werk van die andere persoon. Informatiebronnen zijn opgenomen in dit werk en daar is in de tekst naar verwezen. Wij weten dat plagiaat zal leiden tot het ongeldig zijn van de beoordeling van het artikel en dat indien er sprake is van plagiaat er disciplinaire maatregelen zullen volgen.

Datum:

Handtekening cursist:

Samenvatting

Age-related macular degeneration oftewel “Leeftijdsgebonden maculadegeneratie” (AMD) is de meest voorkomende oorzaak van onomkeerbaar gezichtsvermogen verlies in de wereld. De schatting is dat in 2020 wereldwijd 8 miljoen mensen AMD zullen hebben.

Bij AMD daalt de gezichtsscherpte en neemt de contrastwaarneming af. Het gevolg van AMD is dat patiënten steeds ernstiger worden beperkt in het dagelijks leven naarmate de aandoening verergert. Door de vergrijzing zal de groep patiënten met AMD steeds groter worden. De noodzaak en vraag om tot een goede behandeling te komen wordt dus steeds belangrijker.

AMD bestaat uit atrofische (droge) vorm en een exsudatieve (natte) vorm. Van het aantal patiënten met AMD heeft 90% de atrofische vorm en 10% de exsudatieve vorm.

De exsudatieve of natte vorm van AMD leidt tot een zeer snel en drastisch verlies van de gezichtsscherpte en contrastwaarneming. Hoewel de groep patiënten met exsudatieve AMD veel kleiner is dan de groep patiënten met atrofische AMD, wordt blindheid als gevolg van AMD in 88% van de gevallen veroorzaakt door de exsudatieve vorm.

Men veronderstelt dat AMD ontstaat doordat de retina pigment epitheelcellen (RPE) onvoldoende in staat zijn afvalstoffen af te voeren van de fotoreceptoren.

De afvalstoffen van het retina pigment epitheelcellen vormen drusen, dit zijn de eerste tekenen van atrofische AMD.

Mede door de drusen, die zich tussen RPE en de choriocapillaris bevinden, wordt de uitwisseling van voeding- en afvalstoffen nog meer verstoord.

De degeneratie en het afsterven van retina pigment epitheelcellen heeft als gevolg dat er fotoreceptorschade ontstaat.

Dit artikel gaat in op levensstijlen die het risico van AMD verhogen. Met name de slechte levensgewoontes zoals roken, alcoholgebruik, overgewicht, tekort aan anti-oxidanten, langdurig blootstellen aan blauw licht en oxidatieve stress zijn risicofactoren die het kans op het ontwikkelen van AMD vergroten.

Onderzoeken hebben aangetoond dat voornamelijk de inname van vitamine C en E en mineralen als zink, luteïne, zeaxanthine en Omega3 hebben een vooruitstrevend effect op het gebied van preventie en/of tegengaan van progressie bij AMD.

Inleiding

Age-related macular degeneration (AMD) is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij mensen ouder dan 65 jaar oud in de Westerse wereld. AMD treft het centrale deel van de retina, genoemd macula lutea of de gele vlek, waar de visuele scherpte het hoogst is. Klinisch tonen de vroege stadia van AMD, drusen en pigment veranderingen, geassocieerd met minimale of milde visusvermindering. Histopathologisch zijn de eerste tekenen van afzettingen van de pars pigmentosa retinae (RPE) en de membraan van Bruch, drusen en RPE-veranderingen. Het eindstadium van AMD, wordt onderscheiden van geografische atrofie en exsudatieve macula degeneratie. Dit wordt strikt geassocieerd met visus verlies.

De exsudatieve AMD wordt gekenmerkt door choroidale neovascularisatie (CNV). In CNV groeien nieuw gevormde vaten vanuit de choroidea door de membraan van Bruch en het pigmentepitheel de pars nervosa retinae in de retina. Dit manifesteert zich klinisch door een acute visus daling wegens bloedingen of sereuze netvliesloslatingen.

Geografische atrofie wordt gekenmerkt door gebieden van afgestorven retina pigment epitheelcellen en neovascularisatie, en wordt aangenomen als het eindstadium van AMD.

In Nederland treedt het late stadium van AMD met 1.7% onder de bevolking, ouder dan 55 jaar oud en tot 11% onder de leeftijd van 85 en ouder. De exsudatieve AMD is met 80% de oorzaak van de meeste gevallen bij een acuut verlies van het gezichtsvermogen.

Het aantal patiënten met AMD zal toenemen vanwege de vergrijzing. Zowel leeftijd, genetische (familiaire) factoren en de milieu factoren zoals het roken van sigaretten en blootstelling aan oxiderende processen zijn erkende risicofactoren in de etiologie van AMD. Patiënten met de natte vorm van AMD lijken de laatste tijd gunstig te reageren op behandeling met anti-VEGF zoals Lucentis en Avastin. Het is dus erg belangrijk om de eerste tekenen van AMD op tijd te ontdekken en zoveel mogelijk proberen te voorkomen en/of progressie tegen gaan.

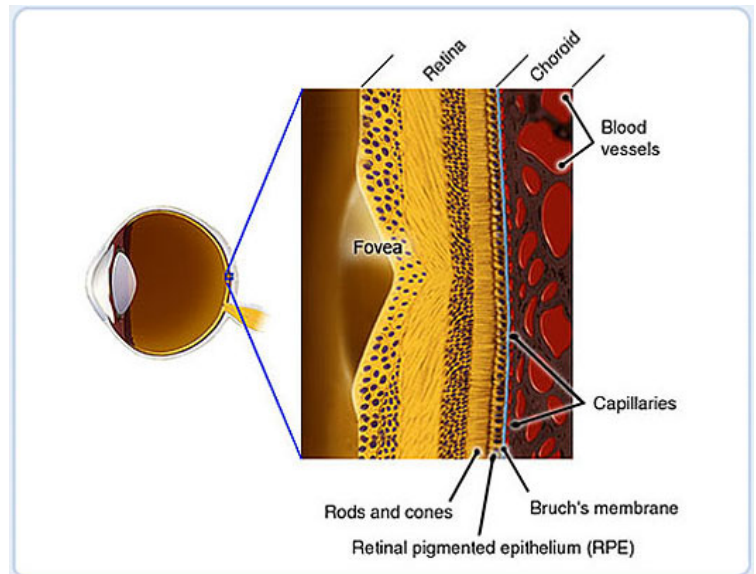
Onze hoofdvraag is dan ook als volgt:

Hebben voedingssupplementen een positief effect op het tegengaan van progressie bij AMD?

Anatomie

De macula (Fig.1) is ongeveer 5.5 mm in doorsnede (Yanoff, Ophthalmology 2008 en Kanski, 2003). Het is verantwoordelijk voor het centrale zicht, kleurenzien en het zien van fijne details.

Dit gebied van het retina bevat het pigment xanthophyll, luteïne en zeaxanthine die de gele kleur veroorzaken, en wordt opgedeeld in drie zones. In het centrum van de macula bevindt zich een verlaagd gebied van ongeveer 1½ mm groot dat de fovea centralis genoemd wordt. Binnen de fovea ligt de foveale zone waarbinnen zich de foveola en umbo bevindt. In de foveola, die ongeveer 0,35mm groot is, bevinden zich geen ganglioncellen, alleen kegeltjes met hun celkernen (Yanoff



Ophthalmology 2008, Kanski, 2003 en Wolff's anatomy 1997).

Figuur 1 Anatomie van macula, American Health Assistance Foundation 2000-2010
(<http://www.ahaf.org/macular/about/understanding/normal-macula.html>)

De menselijke retina bestaat uit de neuroretina die aansluit op de retina pigment epitheel (RPE). Het pigmentepitheel is een enkele laag hexagonaal gevormde cellen met verbindingen die tussen de buitenste segmenten van de fotoreceptoren uitlopen en zijn gelegen op de top van de membraan van Bruch (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski 2003 en Wolff's anatomy 1997).

Ter plaatse van de foveola worden de cellen langer en dunner en bevatten ze meer melanosomen. De ruimte tussen RPE-cellen en de fotoreceptoren wordt ook wel de subretinale ruimte of spatium intraretinale genoemd (Yanoff Ophthalmology 2008).

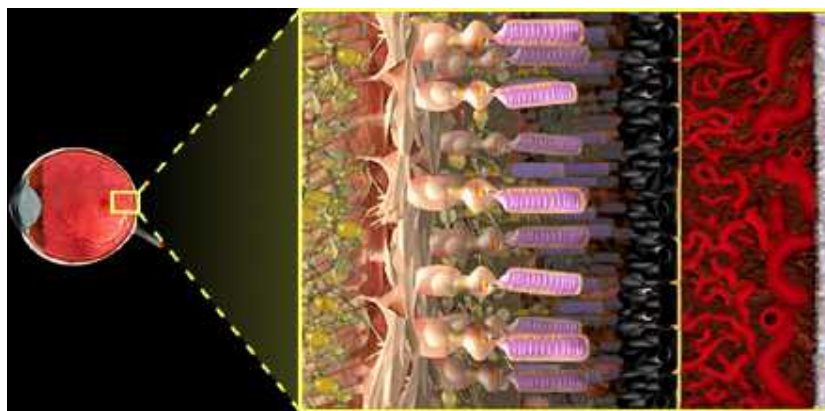
Het membraan van Bruch is een filtermat-achtige structuur tussen het RPE en de choriocapillaris. Het membraan bestaat uit vijf lagen. Allereerst een basaalmembraan voor de RPE-cellen, daarna een binnenste collageen laag, daarna een dikke laag elastische vezels, een buitenstecollageen laag en een basaalmembraan voor de choriocapillaris (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski 2003 en Wolff's anatomy 1997).

De choriocapillaris maakt een deel uit van de chorioidale vasculaire netwerk en is verantwoordelijk voor de bloedvoorziening naar de macula en de zuurstofvoorziening van de RPE en buitenste neuroretina (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski, 2003 en Wolff's anatomy 1997).

De lagen van de retina

De sensorische retina bestaat uit een aantal lagen (Fig.2). Van de binnenste naar de buitenste laag zijn dat (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski 2003 en Wolff's anatomy 1997):

1. Membrana limitans interna: heeft geen functie wat betreft gezichtscherpte.
2. Zenuw vezel laag: bestaat uit axonen van ganglion cellen.
3. Ganglion cellaag: bestaat uit de kernen van de ganglion cellen.
4. Binnenste plexiforme laag.
5. Binnenste nucleaire laag: bevat kernen van de bipolaire, amacrine, horizontale en Müller cellen.
6. Buitenste plexiforme laag.
7. Buitenste nucleaire laag: bevat de kernen van de fotoreceptoren.
8. Fotoreceptorlaag: bevat ongeveer 110-125 miljoen staafjes en 6,3-6,8 miljoen kegeltjes.
9. Retinaal pigment epitheel: bestaat uit cellen met een grote hoeveelheid pigment.
10. Bruch's membraan: vormt overgang met de choroidea.



Figuur 2: De lagen van de retina, Lawrence A. Yannuzzi, 2009,
(<http://www.macula.org/anatomy/index.html>)

De structuur van de retina ziet er iets anders uit in het maculagebied. In de centrale fovea zijn alleen de fotoreceptorlagen aanwezig (Yanoff Ophthalmology 2008). De functie van de fotoreceptoren en hun stroomafwaartse zenuwbanen en ganglioncellen is duidelijk. Zij zetten lichtimpulsen om in zenuwimpulsen en geleiden deze naar de oogzenuw. Staafjes en kegeltjes functioneren dankzij pigmentschijven die de lichtimpulsen omzetten in zenuwimpulsen. Deze pigmentschijven worden constant aangemaakt. Opgebruikte pigmentschijven schuiven uit de fotoreceptoren richting RPE-cellen. De ganglion cellaag en binnenste nucleaire laag zijn afwezig vanaf de foveola (Yanoff Ophthalmology 2008).

De primaire functie van retina pigment epitheel (RPE) cellen zijn, naast het absorberen van licht, het ondersteunen van de fotoreceptoren. Zo fungeert het RPE als een pomp die water en ionen uit de subretinale ruimte pompt en vormt het een bloedretina barrière dankzij tight-junctions tussen de afzonderlijke RPE-cellen (Yanoff Ophthalmology 2008). Bij de mens ondersteunt elke RPE cel ongeveer vijfenveertig fotoreceptoren en hebben een sterk ontwikkelde lysosomale systeem.

Tevens bevatten de RPE-cellen een voorraad vitamine A ten behoeve van de fotoreceptoren. De RPE-cellen functioneren voornamelijk als een verwerking- en vervoersysteem van voeding- en afvalstoffen (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski 2003 en Wolff's anatomy 1997).

Karakteristieken bij AMD

Age-related Macular degeneration (AMD) is de voornaamste veroorzaker van onomkeerbaar verlies van gezichtsvermogen onder individuen boven de zestig jaar. De prevalentie van AMD neemt toe met de leeftijd. Er is sprake van AMD wanneer enige vorm van visueel verlies gevonden wordt in combinatie met drusen in de macula, geografische atrofie van het RPE en/of neovascularisatie, bij personen boven de vijftig jaar.

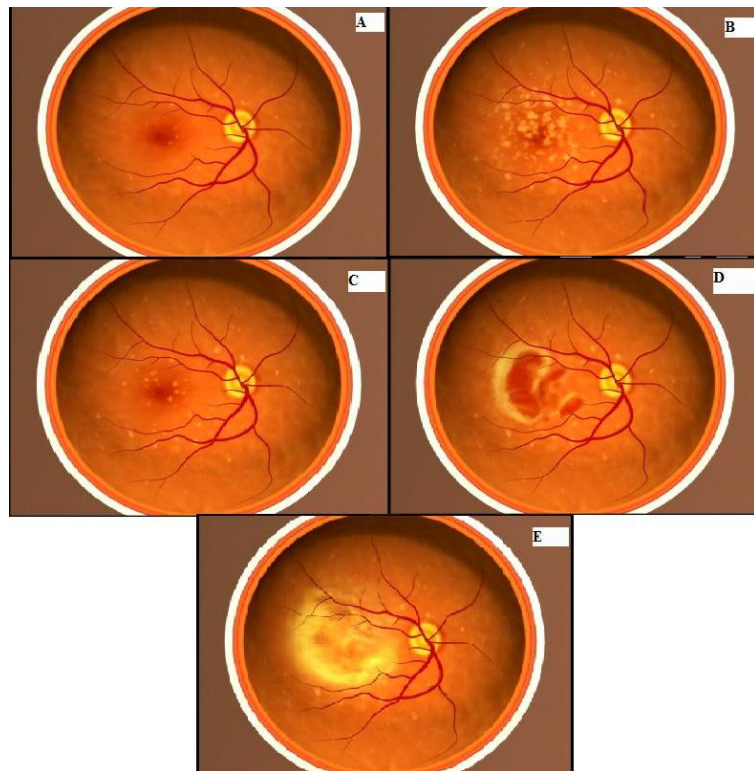
AMD heeft twee karakteristieken die in de macula zullen optreden de “vroeg” en “late” karakteristieken (Yanoff Ophthalmology 2008, Kanski 2003 en Wolff’s anatomy 1997).

Vroege karakteristieken

- Gelige vlekken op de macula genoemd ‘drusen’.
- Hyperpigmentatie van de retina pigmentepitheel.
- Scherp begrensde gebieden van retina pigmentepitheel depigmentatie.

Late karakteristieken

- Geografische atrofie van de retina pigmentepitheel.
- Pigment epitheel loslating met of zonder neurosensorische loslating.
- Subretinale of subretinale pigmentepitheel neovascularisatie.
- Fibrogliaal littekenweefsel, bloedingen en exsudaten.



Figuur 3: Karakteristieken bij AMD, New York State Optometric Association (http://www.nysoa.org/index.php?page_id=132)

A= Vroege leeftijdsgebonden macula degeneratie.

B= Vroege intermediaire leeftijdsgebonden macula degeneratie.

C= Intermediaire leeftijdsgebonden macula degeneratie.

D= Neovasculaire leeftijdsgebonden macula degeneratie.

E= Uitgebreid leeftijdsgebonden macula degeneratie met fibrose.

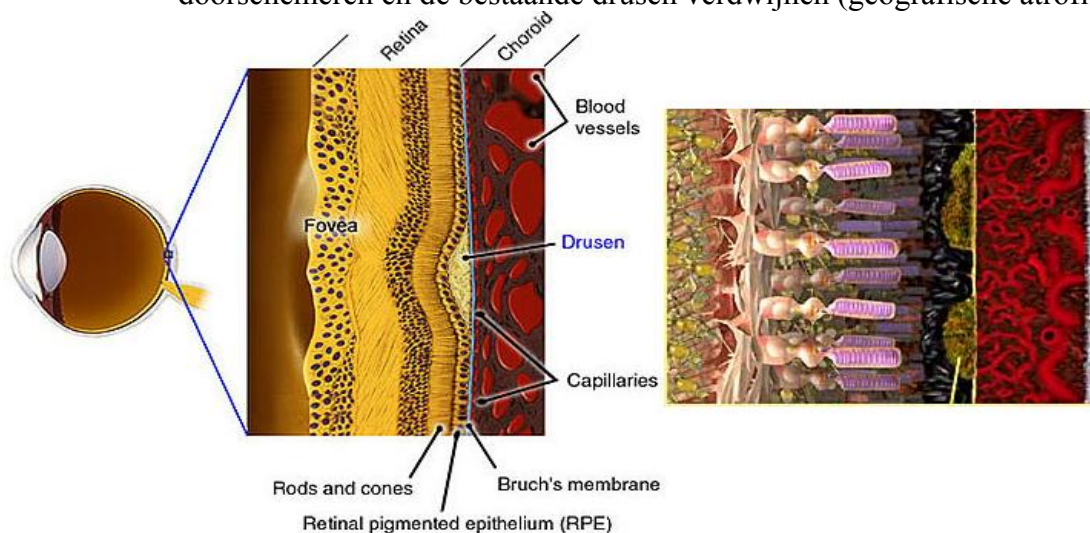
Classificatie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Er bestaan twee vormen van macula degeneratie. De atrofische, traag voortschrijdende vorm die 90% van de gehele groep uitmaakt, en de natte, snel verwoestende vorm. De groep met exsudatieve macula degeneratie bestrijkt slechts 10% van de gehele patiëntengroep met AMD, maar deze natte vorm veroorzaakt 88% van de functionele blindheid.

1. Atofische age-related macula degeneration ofwel leeftijdsgebonden macula degeneratie (AMD) wordt veroorzaakt door een langzame, progressieve atrofie van de fotoreceptoren, RPE en choriocapillaris. Hierdoor daalt de visus gestaag en neemt de metamorfopsie toe tot de patiënt uiteindelijk zijn centrale zien geheel verliest.

Atofische macula degeneratie kenmerkt zich door:

- Focale hyperpigmentatie of atrofie van de RPE met soms enkele macula drusen.
- Scherp begrensde gebieden van RPE atrofie geassocieerd met verlies van choriocapillairen.
- Vergroting van de atrofische gebieden waardoor de choroïdale vaten doorschemeren en de bestaande drusen verdwijnen (geografische atrofie).

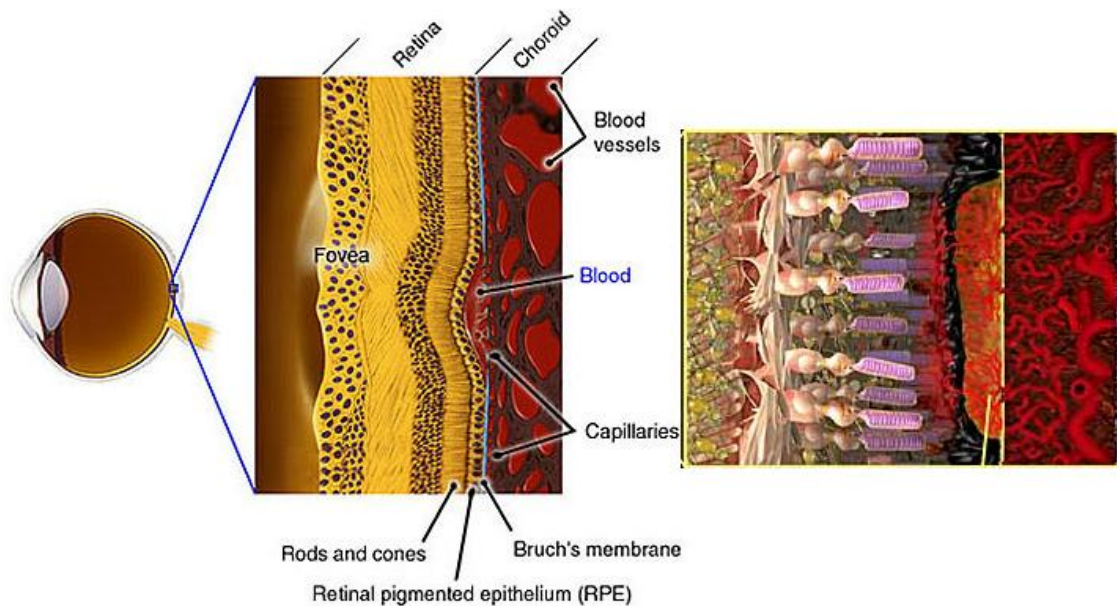


Figuur 3: Atofische (droge) AMD, American Health Assistance Foundation 2000-2010, (<http://www.ahaf.org/macular/about/understanding/wet-macular-degeneration.html>)

2. Exsudatieve age-related macula degeneration (AMD) vorm ontstaat in 10% van de gevallen van AMD. De schade ontstaat veel abrupter en het ziekteproces verloopt ook sneller dan bij atrofische AMD. De patiënt bemerkt plotseling een visusdaling. Het centrale zien kan verwoest worden, waardoor het opsporen van de aandoening noodzakelijk is.

Een kenmerk van exsudatieve AMD is het ontstaan van neovascularisatie vanuit de choriocapillaris (CNV) door een scheur in de RPE-Bruch's. Doordat dit gedeelte geen zuurstof meer ontvangt, groeien nieuwe vaatjes vanuit de choriocapillairen. Vanuit deze vaten kunnen vaatlekkages optreden, dit komt doordat choriocapillairen onvoldoende kunnen functioneren om nieuw vaatvorming te ondersteunen. De neovascularisatie kan ontstaan door:

- Lekages, met als gevolg een RPE-loslating of een neuroretinale loslating.
- Bloedingen, met als gevolg een sub-RPE of sub-retinale bloeding.
- Littekenweefsel vormen.



Figuur 4: Exudatieve (natte) AMD, American Health Assistance Foundation 2000-2010, (<http://www.ahaf.org/macular/about/understanding/wet-macular-degeneration.html>)

Drusen zijn afzettingen van abnormaal materiaal neerslagen in Bruch's membraan die vanuit de RPE-cellen niet goed zijn afgegeven aan de choriocapillairen. Naast plaatselijk geïsoleerde drusen verspreidt dit abnormaal materiaal zich ook als een diffuse laag door grotere gebieden van het membraan van Bruch.

Drusen worden zelden gezien onder de leeftijd van 60 jaar, maar kleine drusen ($<65\mu\text{m}$) zijn aanwezig in 90% van de bevolking en worden niet beschouwd tot het risico verhoging van het ontwikkelen van AMD.

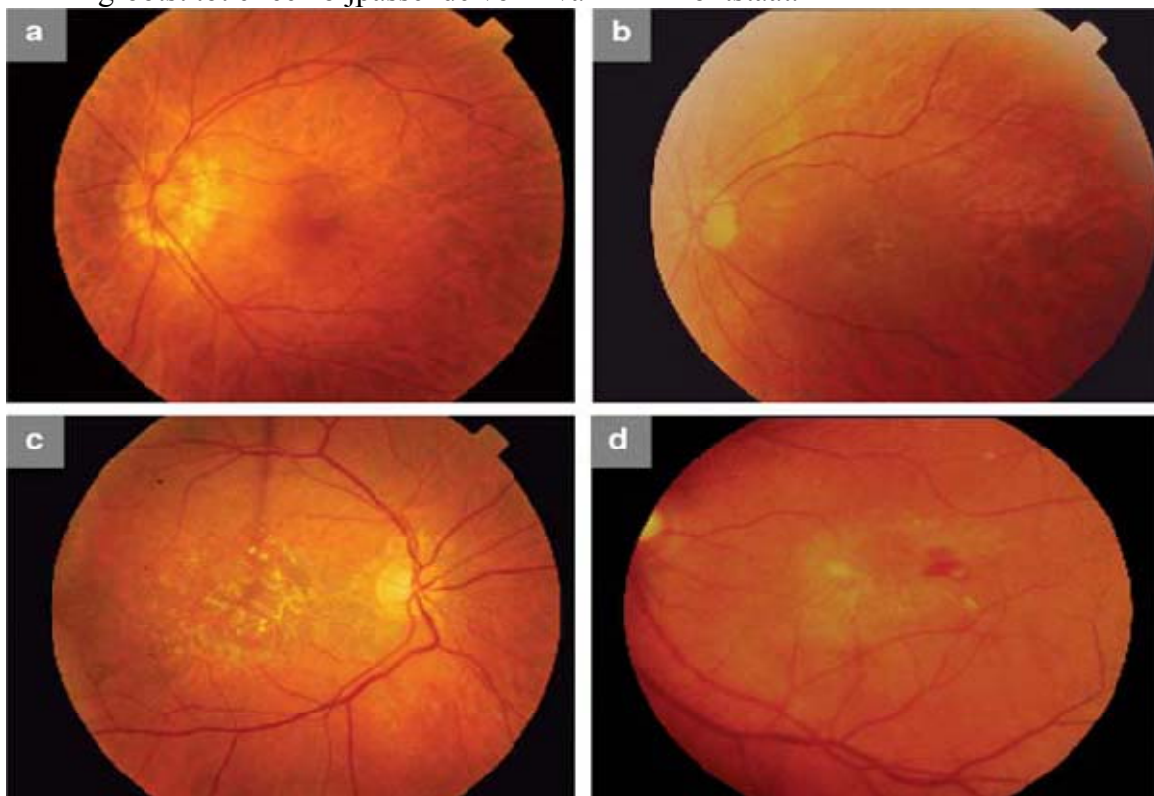
Uit de Rotterdam Studie is gebleken dat de aanwezigheid van drusen met meer dan 10% van de macula gebied of de aanwezigheid van retinale pigment veranderingen aanleiding hebben tot progressie van de late karakteristieke AMD. Hoewel de BMES, Studie Dam, Rotterdam Studie en AREDS het eens zijn dat het risico tot een progressie van AMD het hoogst is bij een maculapigment afwijking met een aanvulling van grote zachte drusen.

De Chesapeake Bay studie toont aan dat een groot aantal kleine, harde drusen het risico tot het ontwikkelen van grotere drusen over een periode van 5 jaar verhoogt. Integenstelling hiermee toonde het Beaver Dam studie dat ogen met meer dan 8 kleine, harde drusen meer kans hadden tot het ontwikkelen van grote, onduidelijke drusen en / of pigment-afwijkingen ten opzichte van ogen met minder dan 8 kleine harde drusen (16,3% vs . 4,7%).

Drusen bevinden zich vrijwel altijd op soortgelijke wijze verspreid in beide ogen.

Er bestaan vijf vormen van drusen (Kanski 2003 en Yanoff Ophthalmology 2008):

01. Basaalcelmembraan drusen (Fig.5a) zijn ontelbaar, klein, gelijkvormig en zijn meer bij jongere mensen zichtbaar.
02. Zachte drusen (Fig. 5b) zijn groter dan harde drusen en minder scherp begrensde. Ze worden geassocieerd met verhoogde kans tot het ontwikkelen van exsudatieve maculadegeneratie.
03. Semi-harde drusen (Fig. 5c) zijn onduidelijk begrensde, maar minder bol dan zachte drusen.
04. Harde drusen (Fig. 5d) zijn geelwit van kleur, klein, rond en goed begrensd. Ze worden geassocieerd tot het ontwikkelen van atrofische maculadegeneratie.
05. Gecalcificeerde drusen zijn een variatie op bovenstaande typen waarbij de drusen een glinsterend aspect krijgen door verkalking. Wanneer drusen calcificeren is de kans het grootst tot er een bijpassende vorm van AMD ontstaat.



Figuur 5: Drusen Classificatie, Eye Volume 24, No 5 May 2010, (<http://www.nature.com/eye/journal/v20/n6/images/6701951f1.jpg>)

De risicofactoren van leeftijdsgebonden macula degeneratie?

In de AREDS studie (2005) is onderzoek gedaan naar de risicofactoren van AMD. Deze risicofactoren die zijn gevonden, wijzen naar de volgende een aantal factoren:

Hoge leeftijd

Leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van AMD. Er vindt een exponentiele toename plaats van AMD na de leeftijd van 65 jaar.

Roken

Roken is naast een hoge leeftijd de enige risicofactor die door vele studies unaniem als belangrijk wordt geïdentificeerd (Good C., 2000).

In de AREDS-studie is gevonden dat mensen die roken een verhoogde kans hebben op neovasculaire AMD en centrale geografische atrofie. Roken wordt in verband gebracht met een lagere dichtheid van macula pigmenten. Dit wordt verklaard door een verhoogd turn-over van carotenoïden in het plasma onder invloed van de oxidatieve stress die roken veroorzaakt. Ook bij diabetici zijn de dichtheid van de maculaire pigmenten lager, omdat diabetes het metabolisme van maculaire pigmenten wijzigt. (Mares J.A, 2006)

Blootstelling aan het licht

Een recente studie heeft aangetoond dat mensen die zich langdurig blootstellen aan zonlicht (met name blauwlicht) in hun tienerjaren en in de volwassen jaren, de kans op het ontwikkelen van *vroege* macula degeneratie (zachte drusen of retinale pigment verandering) twee maal vergroot.

Maculaire pigmenten zijn in staat om de meest energetische en dus de potentieel gevaarlijkste lichtstralen te filteren en absorberen. Het absorptie spectrum van het maculair pigment strekt zich uit van 400nm tot 550nm en vertoont een piek bij 446nm (blauwlicht). De maximale absorptie ligt bij 445nm voor luteïne en bij 451nm voor zeaxanthine. Hierdoor absorbeert luteïne licht van iets kortere golflengtes dan zeaxanthine. Zeaxanthine absorbeert blauwgroen licht rond 500nm en iets langere golflengtes beter dan luteïne. Het filteren van blauw en ultraviolet licht heeft meerdere optische functies, zoals minder verblinding, minder aberraties, betere waarneming van details en verbetering van de contrasten (Junghans A, 2001).

Vetten

Een hoge inname van verzadigde vetten wordt geassocieerd met een verhoogde risico op maculadegeneratie, zowel bij vrouwen als mannen. Onze voeding bevat twee soorten vetten *verzadigde* en *onverzadigde*.

Transvet wordt gemaakt door de fabrikanten wanneer waterstof wordt toegevoegd aan plantaardige olie, een proces genaamd hydrogenering. Hydrogenatie verhoogt de houdbaarheid en de smaakstabiliteit van voedingsmiddelen in deze vetten. Beide soorten vetten zijn geassocieerd met een toename in het risico van maculaire degeneratie. Verrassend genoeg, zelfs verhoogde inname van meervoudig onverzadigde vetten (goede vetten), die een beschermend effect hebben tegen hart- en vasculaire ziekten, lijken helaas géén beschermende werking te bieden tegen maculaire degeneratie. (Jones A., 2007)

De AREDS-studie (2008) heeft aangetoond dat een lagere risico op AMD gecorreleerd is met hoge inname van omega-3 en lage inname omega-6 vetzuren en is afzonderlijk van DHA beschouwd.

De hersenen en het oog zijn bijzonder rijk aan docosahexaenoiden (DHA) oftewel Omega 3, met opstapeling tijdens foetale leven en de eerste levensmaanden. De ophoping van dit vetzuur is vooral belangrijk voor de fotoreceptoren. DHA kan ook de activiteit van bepaalde enzymen en het membraan transportsysteem bevorderen. Tenslotte zou de moleculen een uitgangsstof zijn voor andere actieve moleculen (AREDS 2008 en Beatty et al. 2000).

Overige risicofactoren (Nolan J., 2003 en Good C., 2000):

- Vrouwen meer dan Mannen
- AMD in de familiehistorie
- Vasculaire tekortkomingen
- Ongecontroleerde hypertensie
- Alcoholgebruik
- Hypermetropie
- Een tekort aan anti-oxidanten
- Cataract operatie
- Iris kleur
- Blanke ras meer dan Donkere ras (men denkt dat melanine hier een rol in speelt).

Oxidatieve stress

Oxidatieve stress verwijst naar celbeschadiging, veroorzaakt door reactieve zuurstof intermediaren (ROI's) (Beatty et al, 2000). Reactieve zuurstof intermediaren (ROI's) verwijzen naar vrije radicalen, waaronder waterstofperoxide en reactief zuurstof. Heel vaak zijn zij het bijproduct van het zuurstofmetabolisme. De produktie van reactieve zuurstof intermediaren (ROI's) wordt mede veroorzaakt door leeftijd, straling, ontstekingen, luchtvervuiling en roken, maar oxidatieve stress is ook betrokken bij vele ziektes (Fig.6) (Beatty et al, 2000). In dit hoofdstuk wordt de invloed van oxidatieve stress op de retina besproken en welke rol het speelt bij AMD.

Oxidatieve stress en de retina

De retina is erg gevoelig voor oxidatieve stress omdat deze (Beatty et al , 2000 en Bartlett H, 2006):

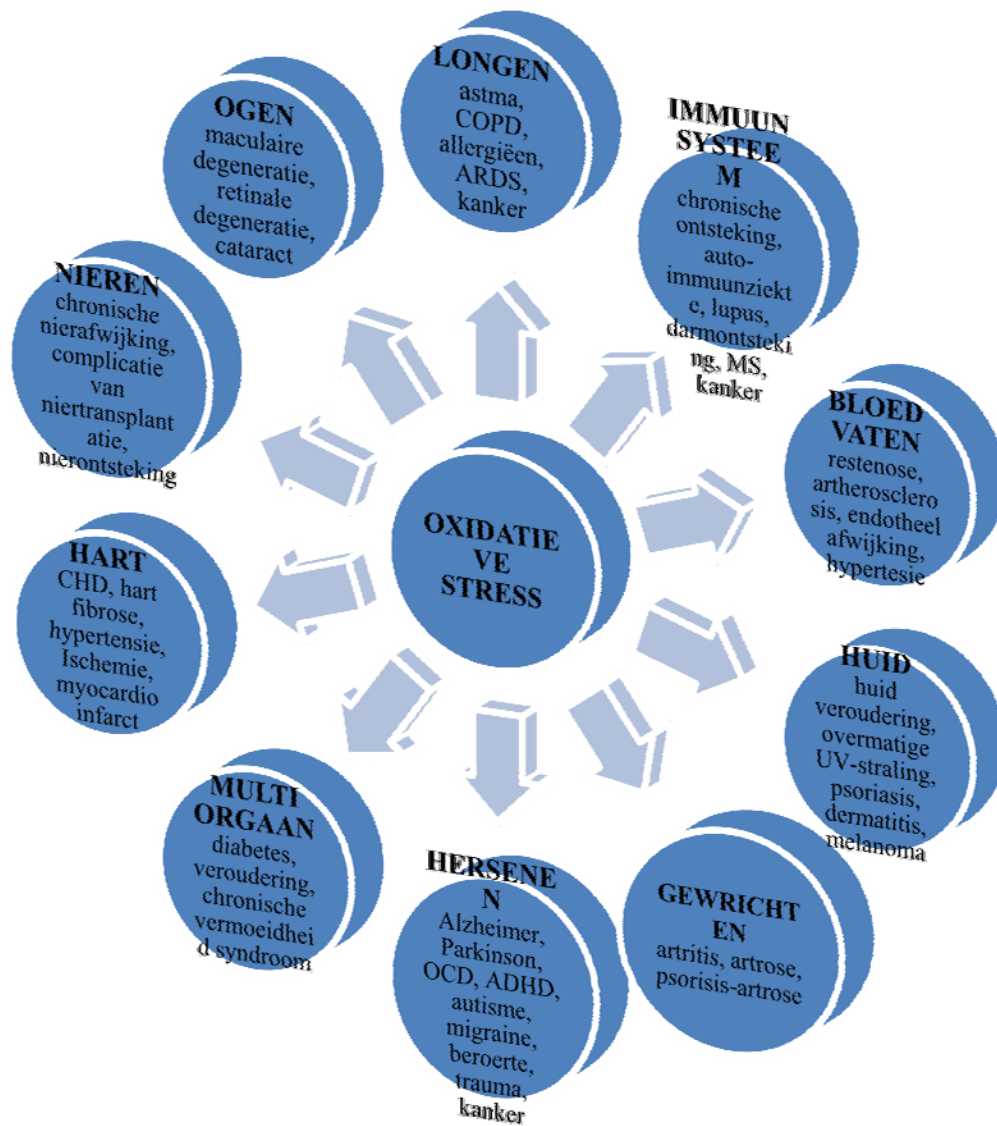
- veel zuurstof gebruikt doordat de retina het hoogste zuurstofmetabolisme in ons lichaam heeft.
- grote hoeveelheid meervoudige onverzadigde vetzuren bevat, door hun dubbele bindingen reageren ze gemakkelijk met vrije radicalen.
- veel wordt blootgesteld aan zichtbaar licht

Uit onderzoek is gebleken dat fotochemische beschadiging toe te schrijven is aan oxidatieve stress en dat de anti-oxidanten vitamine A, C en E beschermen tegen deze beschadiging. Ook maculapigment kan deze stress verminderen door het blauwe licht dat op de retina komt, te absorberen. (Beatty et al, 2000).

De rol van oxidatieve stress bij AMD

Leeftijdsgebonden macula degeneratie komt hoofdzakelijk voor bij oudere mensen. Om dichter bij de vraag te komen of oxidatieve stress een rol speelt bij AMD, zijn er twee theorieën van veroudering beschreven door Beatty et al, 2000.

De eerste theorie luidt de “vrije radicalen theorie van veroudering”. Hiermee wordt bedoeld dat veroudering en leeftijdsgebonden ziektes het resultaat zijn van cumulatieve schade die ontstaat door reacties waarbij reactieve zuurstof intermediaren (ROI's) betrokken zijn (Beatty et al, 2000). De tweede theorie luidt “de evolutietheorie van veroudering”. Hiermee wordt bedoeld dat er een afname is in de kracht van natuurlijke selectie zodra de mens ouder wordt en dat de mens uit genen bestaat die verouderen (Beatty et al, 2000).



Figuur 6: De rol van oxidatieve stress bij de mens met betrokken ziektes (Beatty et al, 2000).

Eigenschappen en functies van anti-oxidanten

De ooglenzen en het netvlies zijn rijk aan de anti-oxidanten zoals luteïne en zeaxanthine. Zo kan de ooglenzen met behulp van deze stoffen en eiwitten een filter vormen tegen bijvoorbeeld UV-straling, en als bescherming functioneren voor het netvlies.

Het filteren van blauw- en ultraviolet licht heeft ook optische functies, zoals het verminderen van verblinding en aberraties, waardoor men beter contrast heeft.

(Junghans et al.2001)

Anti-oxidanten hebben een beschermende werking tegen oxidatieve stress doordat ze het ontstaan van vrije radicalen en reactieve zuurstofatomen kunnen reduceren.

Naast de beschermende anti-oxidanten zijn er ook stoffen die het begin of de voortgang van de kettingreactie kunnen remmen of onderbreken voordat er schade wordt aangericht aan de netvliessen. Dat zijn de carotenoïden, wat een verzamelnaam is voor koolwaterstofhoudende pigmenten. Er zijn wel meer dan 600 verschillende soorten carotenoïden bekend, waarvan er 50 soorten voorkomen in voeding. Zo'n 20 verschillende soorten komen er voor in menselijke weefsel. Carotenoïden die uit de voeding gehaald kunnen worden zijn alpha-en bèta-caroteen, die kunnen omgezet worden in vitamine A, luteïne en zeaxanthine.

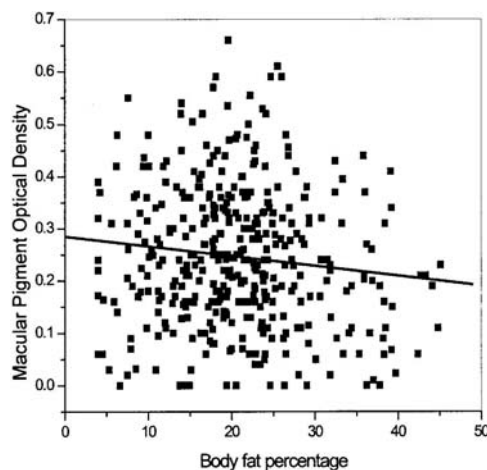
Vergeleken met de rest van het lichaam is het oogweefsel het rijkst aan anti-oxidanten.

Uit onderzoek van Schmitz et al (1993) kwam het volgende naar voren:

De concentratie van luteïne en zeaxanthine in macula pigment is 1000 micromol/l.

In andere lichaamsweefsels is dat ongeveer 2 micromol/L. Zo kan er dus vastgesteld worden dat het maculapigment een 500 keer zo hoge concentratie heeft aan luteïne en zeaxanthine, ten opzichte van andere lichaamsweefsels.

De concentratie van de maculaire pigmenten kan bij ieder persoon anders zijn. Het hangt natuurlijk samen met het voedingspatroon van een persoon, maar er zijn ook andere factoren die dat kunnen beïnvloeden. Zo was er uit onderzoek met 608 personen gebleken dat de concentratie Luteïne en Zeaxanthine in de retina lager zijn bij mensen met overgewicht. Dan is het natuurlijk de vraag of het veroorzaakt wordt door onvoldoende consumeren van groente en fruit, of dat het om een verstoord proces gaat in het netvlies. (Hammond et al. 2002)



In een andere studie is er gekeken naar de verhoudingen luteïne, zeaxanthine dat para fovea en fovea bevindt en meso-zeaxanthine dat in het centrum (umbo) van de macula bevindt.

Ratio L : Z : MZ binnenin 0.25 mm van de fovea 1 : 2 : 4

Ratio L : Z : MZ in de perifere retina = 2 : 1 : 0

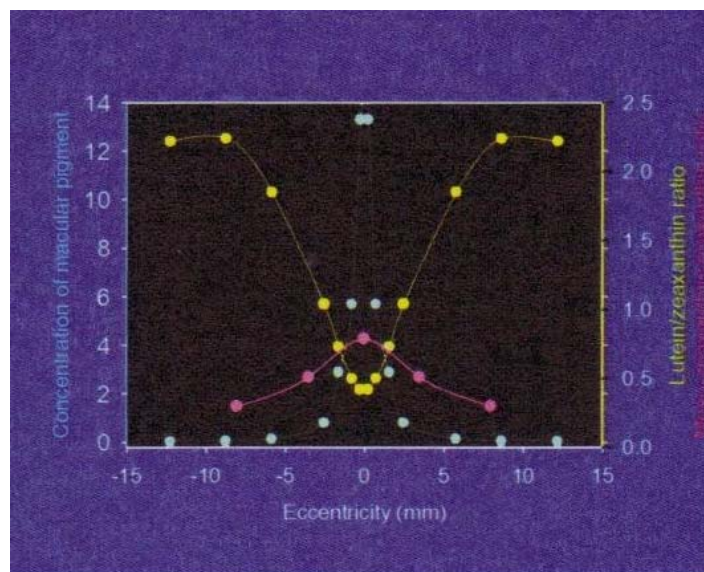
Deze verdeling heeft mogelijk te maken met de functies van deze anti-oxidanten.

Luteïne beschermt mogelijk de staafjes, door zijn aanwezigheid in de periferie.

Zeaxanthine beschermt mogelijk de kegeltjes, door zijn hoge concentratie in het centrale gedeelte. Meso-zeaxanthine is vergelijkbaar met zeaxanthine en heeft dus hetzelfde vermogen, maar er wordt in studies gerapporteerd dat meso-zeaxanthine de membranen beter tegen lipidenoxidatie en de structurele dichtheid van de macula beschermt dan zeaxanthine.

(Bone et al.1988, Bone et al. 2007)

Meso-zeaxanthine komt niet voor in voeding. Deze wordt omgezet van de ingenomen luteïne. Bij personen met AMD, kwam naar voren dat in tegenstelling tot gezonde ogen, de meso-zeaxanthine gehalte 30 % lager is. Een mogelijke verklaring is dat de hoeveelheid ingenomen luteïne te weinig is. Een andere is het onvermogen om de luteïne om te zetten in meso-zeaxanthine. (Berendschot et al. 2000, Bone et al 2007)



Relatie tussen MZ:Z en L:Z op het netvlies Bone et al. 2007

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de carotenoïden gehalte in groente en fruit.

Table 1. Carotenoids in Fruits and Vegetables Expressed as Mole %

Fruits/Vegetables	L+Z	L	Z
Egg yolk	89	54	35
Maize (corn)	86	60	25
Kiwi	54	54	0
Red seedless grapes	53	43	10
Zucchini squash	52	47	5
Pumpkin	49	49	0
Spinach	47	47	0
Orange pepper	45	8	37
Yellow squash	44	44	0
Cucumber	42	38	4
Pea	41	41	0
Green pepper	39	36	3
Red grape	37	33	4
Butternut squash	37	37	0
Orange juice	35	15	20
Honeydew	35	17	18
Celery (stalks/leaves)	34	32	2
Green grapes	31	25	7
Brussels sprouts	29	27	2
Scallions	29	27	3
Green beans	25	22	3
Orange	22	7	15
Broccoli	22	22	0
Apple (red delicious)	20	19	1
Mango	18	2	16
Green lettuce	15	15	0
Tomato juice	13	11	2
Peach	13	5	8
Yellow pepper	12	12	0
Nectarine	11	6	6
Red pepper	7	7	0
Tomato (fruit)	6	6	0
Carrots	2	2	0
Cantaloupe	1	1	0
Dried apricots	1	1	0

Reproduced with permission¹⁸

(Eamonn O'Connell et al. 2006)

Sinds enige tijd wordt luteïne als natuurlijke kleurstof gebruikt. De stof wordt bijvoorbeeld aan kippen gevoerd. Hierdoor wordt hun eierdooier mooi donker van kleur, en heeft ook nog een hogere voedingswaarde. Deze toegevoegde stof in voedingsmiddelen is vermeld onder het nummer E161b. (Hoyng et al. 2003)

Studies en Resultaten

Al in het jaar 1993 was er in een studie van de Eye Disease Case-control Study Group naar voren gekomen dat een hoge bloedspiegel anti-oxidanten geassocieerd is met een kleinere kans om AMD te ontwikkelen.

De EDCCS heeft een studie gedaan met 421 proefpersonen met natte AMD en 615 proefpersonen in de controlegroep. De resultaten waren als volgt:
Proefpersonen met de hoogste serumconcentraties van luteïne en zeaxanthine hebben 70% minder kans op natte AMD, dan de proefpersonen met de laagste serumconcentratie-waarden.

In het jaar 1996 was er in een studie (Hammond et al.) naar voren gekomen dat er een positieve relatie is tussen de inname van luteïne en zeaxanthine en de dichtheid van het macula pigment.

In 2002 werd dit nader onderzocht (Broekmans et al) Er werd toen gekeken naar de relatie van de concentraties luteïne en zeaxanthine en de macula pigment dichtheid. Bij dit onderzoek ging het om 178 mannen en 201 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 42/41 jaar. Een verhoging van 1 SD (is persoonlijk standaard deviatie in serum level) in luteïneserum is gerelateerd aan 13% verhoging van het macula pigment. Een verhoging van 1 SD van luteïne in vetweefsel was gerelateerd aan 11% verhoging van het macula pigment.

Wanneer we kijken naar studies die met behulp van voedingssupplementen uitgevoerd zijn, wordt de AREDS-1 studie (Age-Related Eye Disease Study Research Group) als de “Gouden Standaard” gezien. Deze klinische studie is in 1990 opgezet in de VS. Zo'n 4757 proefpersonen tussen de 55-80 jaar zijn er bestudeerd voor een periode van 6,3 jaar. De gebruikte combinatie voor de supplementen was zink en anti-oxidanten, er kon toen nog geen gebruik gemaakt worden van luteïne en zeaxanthine in voedingssupplementen.

AREDS formule was als volgt:

500 mg p/d Vitamine C

400 IU p/d Vitamine E

80 mg p/d Zink (is 5 keer zo hoog als de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid)

15 mg p/d Bèta-caroteen

2 mg p/d Koperoxide

Voor de rokers waren de supplementen zonder de bètacaroteen gebruikt (omdat bèta-caroteen het risico op longkanker verhoogt).

De studie toonde aan dat binnen 5 jaar, de kans op gevorderde AMD met 25 % afnam. En dat het risico op visusvermindering met 19% afnam bij gebruik van combinatie van bèta-caroteen, zink en anti-oxidanten.

Inmiddels zijn ze bezig met de AREDS 2 studie. Hierbij wordt er een combinatie van de AREDS 1 formule gebruikt met de nieuwe mogelijkheden. Dit onderzoek omvat 4000 proefpersonen tussen de 50-85 jaar en wordt in 2 fasen uitgevoerd.

De 1^e fase omvat de formule van AREDS 1. Dus de proefpersonen krijgen een zink dosis van 80 mg of 25 mg.

Daarna gaan ze de 2^e fase in, en bij deze worden ze verdeeld in 4 groepen. Namelijk:

Groep 1. Alleen anti-oxidantia, zonder betacaroteen en lagere zinkdoses (dit is ook de controlegroep)

Groep 2. luteïne 10 mg, zeaxanthine 2 mg en anti-oxidantia

Groep 3. Omega 3 1 gr, en anti-oxidantia

Groep 4. luteïne 10 mg, zeaxanthine 2 mg, Omega 3 1gr en anti-oxidantia

De AREDS- 2 studie loopt naar verwachting tot december 2012.

Desmettre et al.

Van de resultaten van AREDS-2 studie die tot nu toe bekend zijn, kunnen we eigenlijk al voorspellen dat de rol van omega 3 ook een heel belangrijke rol gaat spelen naast de redelijk functies van luteïne, zeaxanthine en meso-zeaxanthine.

De AREDS-2 studie heeft tot nu toe aangetoond dat een lagere risico op AMD gecorreleerd is met hoge inname van omega-3 vetzuren en van DHA afzonderlijk beschouwd.

De hersenen en het oog zijn bijzonder rijk aan docosahexaenoiden (DHA), met opstapeling tijdens foetale leven en de eerste levensmaanden. De ophoping van dit vetzuur is vooral belangrijk voor de fotoreceptoren.

Uit onderzoek naar de relatie tussen vetinname en de snelheid van progressie van AMD blijkt dat:

- Een hoge inname van zowel dierlijke en plantaardige vetten verhoogt de snelheid van progressie van AMD, maar de resultaten waren sterker en meer van belang bij plantaardig vet.
- Een hogere inname van verzadigde, mono-onverzadigde, poly-onverzadigde en trans onverzadigde vetten vergroot de kans op een progressie.
- Een hogere inname van bewerkte- en gebakken etenswaren, verhogen de snelheid ongeveer tweevoudig tot een progressie van AMD.
- Een hogere inname van vis is geassocieerd met een lager risico tot een progressie van AMD bij patiënten met lagere linolzuur; noten bleken ook een beschermend effect te hebben.

(SanGiovanni et al, 2008)

Door Berendschot et al (2000) en Landrum et al is er een onderzoek gedaan naar de inname van bepaalde hoeveelheden luteïne en de daarmee geassocieerde toename van macula pigment dichtheid.

Aan de studie van Berendschot et al. hebben uiteindelijk 8 mannen tussen 18-50 jaar, met een gemiddelde leeftijd was 40,6 jaar meegedaan. Er was een vrij strenge selectie, want deze groep moest bestaan uit proefpersonen die niet roken of gerookt hebben en die geen gebruik maken van aanvullende vitamines en/of mineraal supplementen.

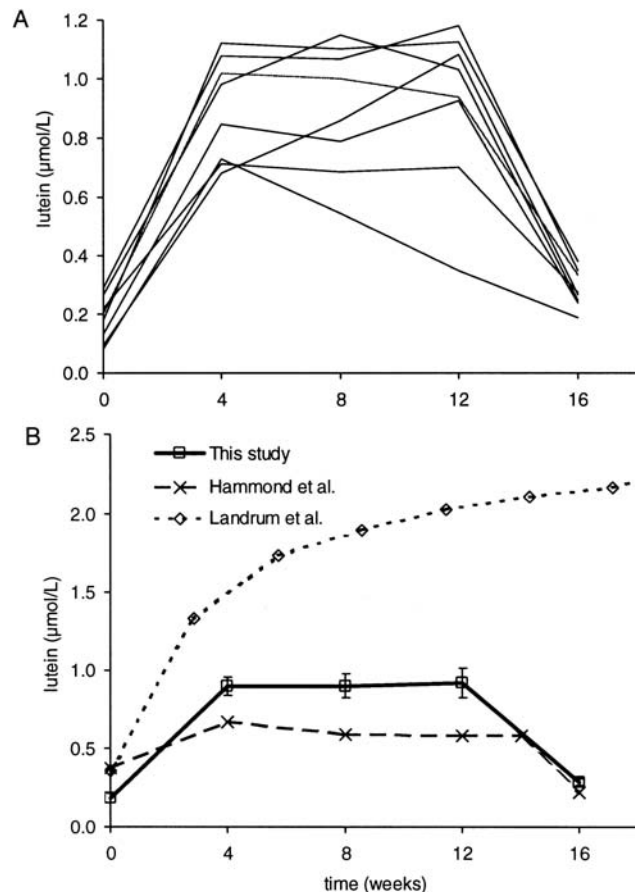
Voor een periode van 3 maanden moesten ze dagelijks 10 mg luteïne innemen.

Aan de hand van bloedafnamen (begin van het onderzoek, en dan om de 4 weken, en 4 weken nadat de studie was afgerond) werd de serumconcentratie luteïne bepaald.

Na 4 weken was de gehalte van luteïne in serum gestegen van gemiddeld 0,18 naar 0,90 micromol/l, en bleef gedurende 8 weken op dezelfde hoogte 4 weken nadat de inname van luteïne was gestopt, was de luteïne gehalte in het serum gezakt naar 0,28 micromol/l.

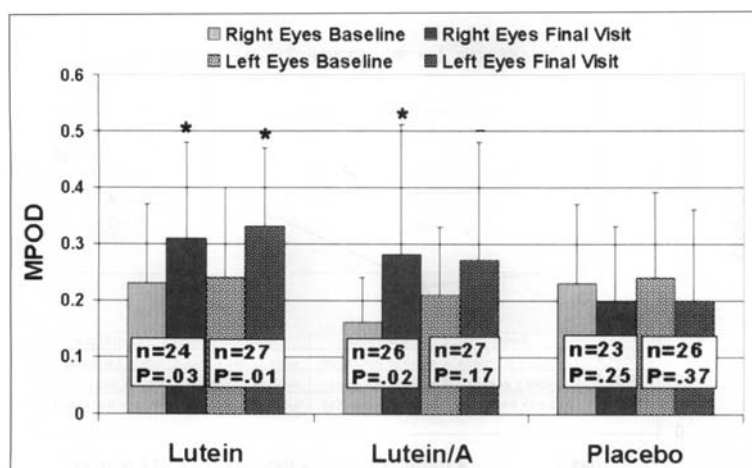
De macula pigment dichtheid was na de eerste 4 weken toegenomen met 5,3% en 4,1% bij het vaststellen door 2 verschillende meetmethoden (?).

In de studie van Landrum et al. was de luteïne inname drie keer zo hoog, en het luteïne gehalte in het serum was uiteindelijk twee keer zo hoog. Maar de macula pigment dichtheid had dezelfde toename als bij de studie van Berendschot et al. Hieruit concluderen ze dat een dagelijkse dosis van 10 mg luteïne voldoende is om de macula pigment dichtheid te verhogen.



In 2004 is door Richer et al. is er gekeken naar de relatie van luteïne inname en visusveranderingen.

Een groep van 90 proefpersonen kreeg 1 jaar lang supplementen met luteïne of luteïne + anti-oxidanten ten opzichte van een placebogroep. Resultaten geven een significante verhoging van de dichtheid van het macula pigment en daarmee ook een significante verbetering in visus ten opzichte van een verslechtering in de placebogroep.



Ook zijn er duidelijke verbeteringen in de hersteltijd na verblinding.

Proefpersonen met graad II (volgens AREDS = laag of matig risico op AMD, dat wil zeggen: geen of enkele kleine drusen of gemiddelde drusen) hadden eerst een hersteltijd van 135 sec. dit daalde tot 35 sec.

Bij proefpersonen met graad IV (volgens AREDS = hoog risico op AMD, dat wil zeggen: uitgebreide drusen of niet centrale atrofie in minstens 1 oog, of eindstadium AMD in 1 oog of visusverlies door AMD in 1 oog) daalde de hersteltijd van 102 sec naar 80 sec. ook was er bij deze groep een significante verbetering met het Amsler-kaartje onderzoek. In de placebogroep was er bij geen enkel onderdeel een significante verbetering te zien.

Discussie

Wereldwijd worden er onderzoeken gedaan naar de verschillende factoren die een rol spelen bij het tegengaan van progressie bij AMD. Door de verschillen in onderzoeksmethoden, gebruikte soorten voedingssupplementen, grootte van de onderzoeksgroepen is het soms lastig om een goede vergelijking te kunnen maken.

De AREDS-1 en 2 studies zijn natuurlijk grootschalig, in totaal gaat het om zo'n 8757 proefpersonen. Er zit echter wel een verschil in de typen anti-oxidanten die er in de voedingssupplementen gebruikt zijn. AREDS-1 studie was in 1990 opgezet en duurde ongeveer 6,3 jaar. Het was toen nog niet mogelijk om luteïne en zeaxanthine te verwerken in de voedingssupplementen. Er werd toen gekozen voor een combinatie van zink en anti-oxidanten. De AREDS-2 studie loopt tot 2012, en hierbij wordt naast de luteïne en zeaxanthine, ook Omega 3 verwerkt in de voedingssupplementen.

Er zijn verschillen te vinden in de grootte en samenstelling van de onderzoeksgroepen. Van de studies die we geanalyseerd hebben, bestond de kleinste groep uit 8 proefpersonen (Berendschot et al.2000) en de grootste groep bestond uit 5000 proefpersonen (AREDS-2 studie, 2008). Verder zijn er ook verschillen te vinden in de studieduur, want dit kan verschillen van 4 weken tot 6,3 jaar.

De resultaten van de studies zijn hierbij natuurlijk ook afhankelijk van de oogartsen en/of optometristen die de fundusbeelden, FAG-foto's en dergelijke beoordelen. Voor de meest optimale beoordeling zou dit dus steeds gedaan moeten worden door de behandelaar/beoordelaar zelf en/of door een tweede beoordelaar. Maar aangezien sommige studies jarenlang kunnen duren zal dit niet altijd het geval kunnen zijn.

Conclusie

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat er een positief verband is tussen de inname van luteïne, zeaxanthine, meso-zeaxanthine, Omega 3 en andere anti-oxidanten tot het tegen gaan van progressie bij AMD.

Een studie van de EDCSG (1993) toonde aan dat proefpersonen met de hoogste serumconcentraties van luteïne en zeaxanthine 70% minder kans hebben op exsudatieve AMD.

Wanneer de serumconcentraties van de carotenoïden en anti-oxidantenindex tussentijds toenam, zorgde dit ervoor dat het risico op exsudatieve AMD ook afnam.

De AREDS 1-studie toonde aan dat binnen 5 jaar, de kans op gevorderde AMD met 25 % afnam. En dat het risico op visusvermindering met 19% afnam bij gebruik van combinatie van betacaroteen, zink en anti-oxidanten (AREDS 2001).

De absorptie van luteïne en zeaxanthine hangt af van het lipidegehalte in voeding. In de studie wordt waargenomen dat het lipidegehalte in de voeding een rol speelt met de plasmaconcentratie van luteïne en zeaxanthine. Roodenburg et al. (2000)

De AREDS-2 studie heeft tot nu toe aangetoond dat een lagere risico op AMD gecorreleerd is met hoge inname van omega-3 en lage inname omega-6 vetzuren. (AREDS 2008).

De studies van Berendschot et al. en Landrum et al. (2000) toonden aan dat een dagelijkse dosis van 10 mg luteïne al voldoende is om de macula pigment dichtheid te verhogen.

Een epidemiologische studie toont aan dat de concentraties aan luteïne en zeaxanthine in de retina lager zijn bij zwaarlijvige personen bij personen met normaal lichaamsgewicht. Dit zou een verband kunnen hebben met slechte voeding, ofwel met een competitie tussen de retina en het vetweefsel wat de verdeling van deze pigmenten betreft. (Hammond et al. 2002)

Ook bij diabetici is de dichtheid van de maculaire pigmenten lager, omdat diabetes het metabolisme van maculaire pigmenten wijzigt (Mares 2006).

In 2004 is door Richer et al. gekeken naar de relatie van luteïne inname en visusveranderingen. Inname van luteïne en luteïne met anti-oxidanten gedurende een jaar, gaf een significante verhoging van de dichtheid van het macula pigment en daarmee ook een significante verbetering in visus ten opzichte van een verslechtering in de placebogroep.

Met de resultaten die we tot nu toe hebben verkregen kunnen we onze hoofdvraag, of voedingssupplementen een positief effect hebben op het tegengaan van progressie bij AMD dus positief beantwoorden.

De medische behandeling van exsudatieve AMD is momenteel mogelijk met Anti-VEGF therapie. Dit wordt gedaan met Lucentis en Avastin injecties. Deze blokkeren de activiteit van de vasculaire endotheliale groeifactor (dus het eiwit wat neovascularisatie stimuleert). Er bestaat dus nog geen medische behandeling voor de atrofische vorm van AMD, daarom is het erg belangrijk dat mensen bewuster om moeten gaan met hun voeding-en levensstijl. Dus preventie is en blijft essentieel als het gaat om het toekomstbeeld van de patiënten met en zonder AMD. Preventie kan aan de hand van:

- Mensen bewust maken van voedingswaarden. Voedingsmiddelen met relatief hoog gehalte aan luteïne zijn spinazie, broccoli, boerenkool, erwten, pompoen en nectarine. Voedingsmiddelen met hoog gehalte aan zeaxanthine zijn onder andere eierdooiers, maïs, oranje paprika, sinaasappels, mango.
- Mensen die tot een bepaalde risicogroep behoren jaarlijks controleren.
- Macula pigment waarden goed in de gaten houden. Tegenwoordig bestaat er apparatuur die de dichtheid van macula pigment kan analyseren. Hierbij wordt rekening gehouden met bepaalde factoren zoals leeftijd, levensstijl en erfelijkheid, zodat er ook een risicoanalyse van gemaakt kan worden.
- Samenwerking van de oogartsen en diëtisten, zodat het voedingspatroon geanalyseerd kan worden en zonodig aanvuld kan worden met supplementen.

Er worden nog vele onderzoeken gedaan naar milieu, voeding, genetische factoren om een remedie te vinden voor AMD. Zo geeft de AREDS- 1 studie nog een te beperkte informatie over de werkzaamheid van de verschillende stoffen in de voedingssupplementen. Op een aantal vragen zijn er nog geen duidelijke antwoorden op te geven. De AREDS-2 studie is inmiddels vol op gang. De resultaten worden in 2012 verwacht. Hopelijk zijn er dan ook antwoorden te vinden op de volgende vragen:

- Is de gebruikte hoge dosering noodzakelijk om een effect te bereiken, of is een lagere dosering ook effectief?
- Hoe lang zou een supplement gebruikt moeten worden?
- Wat zijn de risico's van gebruik van dergelijke hoge doseringen voor perioden langer dan de studieperiode?

We kunnen dus concluderen dat er geen medische behandeling bestaat tegen atrofische macula degeneratie. Behalve het voorschrijven van low vision hulpmiddelen en het adviseren van een gezond voedingspatroon en levensstijl ter vertraging van de progressie (Beatty 2000).

Literatuurlijst

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001), *A randomized, placebocontrolled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss*. AREDS report no. 8 Arch Ophthalmol; 119(10): 1417-36.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2008), *The relationship of dietary ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident Age-Related Macular Degeneration*. AREDS Report No. 23 Arch Ophthalmol; 126(9): 1274–1279.
3. Bartlett H, Eperjesi F. (2006) *Macular pigment, the role of xanthophylls in preventing AMD*. Optometry.co.uk May 19.
4. Beatty S, Koh HH, Phil M, Henson D, and Boulton M (2000) *The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration*. Survey of ophthalmology volume 45 number 2.
5. Berendschot T.J.M, Goldbohm R.A., Wilhemina A, Klöpping A, Van de Kraats J, Van Norel J, Van Norren J(2000), *Influence of Lutein supplementation on macular pigment, assessed with objective techniques*. Investigative Ophthalmology & Visual Science vol 41, no. 11.
6. Bone RA, Landrum JT, Cao Y, Howard AN and Alvarez-Calderon F (2007) *Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin*. Nutrition & Metabolism p. 4:12.
7. Born AJ, Tripathi RC, and Tripathi BJ (1997) Wolff's anatomy of the Eye and Orbit. Eighth edition, Oxford 226-228.
8. Chung HY, Rasmussen HM and Elizabeth JJ (2004) *Lutein Bioavailability Is Higher from Lutein-Enriched Eggs than from Supplements and Spinach in Men*. Jean Mayer U.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston. p. 134 (8): 1887-93.
9. Delcourt C, Carriere I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group (2006) *Plasma Lutein and Zeaxanthin and other carotenoids in relation to age-related maculopathy and cataract*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47 (6):2329-35.
10. Desmettre T, Aknin I, Bron A, Creusot-Garcher C. (juni 2008), *Voedingssuppletie en LMD: fictie of realiteit*. Realites Ophthalmologiques n^o 154 (In NL uitgegeven door Bausch&Lomb).

11. Eye Disease Case-control Study Group (1993) *Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 111(1):104-9.
12. Good C, Muller A. (2000) *Role of oxidative stress in macular degeneration related to age*. French Journal of ophthalmology 23: 835-840.
13. Hammond BR Jr, Ciulla TA, Snodderly DM (2002) *Macular pigment density is reduced in obese subjects*. Investigative Ophthalmology & Visual Science. p. 43 (1): 47-50.
14. Hoyng et al (2003) *Voedingssupplementen en leeftijdsgebonden maculadegeneratie, Voorlopig standpunt van de tijdelijke werkgroep "AMD en voedingssupplementen"*.
15. Jones A. (2007) *Age related macular degeneration, should your patients be taking additional supplements?* Australian Family Physician Vol.36 No.12, December 2007
16. Junghans A, Sies H, and Stahl W (2001) *Macular Pigments Lutein and Zeaxanthin as Blue Light Filters Studied in Liposomes*. Archives of Biochemistry and Biophysics p. 391 (2): 160-4.
17. Kanski J.J. (2003) '*Clinical Ophthalmology*', vijfde druk, Oxford, 405-409.
18. Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, Wooten BR, Johnson EJ, and Chappell RJ (2006) *Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative*. Am J Clin Nutr. p. 84 (5): 1107-22.
19. Nolan J, O'Donovan O, Beatty S. (2003) *The role of macular pigment in the defence against AMD*. Optometry.co.uk February 21.
20. Richer S, Stilles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J (2004) *Double-masked, placebo controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)* Optometry 75(4): 216-30.
21. Roodenburg AJ, Leenen R, van het Hof KH, Weststrate JA, Tijburg LB (2000) *Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not alpha-carotene, beta-carotene, and vitamin E in humans*. Am J Clin. p. 71 (5): 1187-93.
22. Trevithick-Sutton CC, Foote CS, Collins M, Trevithick JR (2006) *The retinal carotenoids zeaxanthin and lutein scavenge superoxide and hydroxyl radicals: A chemiluminescence and ESR study*. Molecular Vision p. 12: 1127-35.

23. Yanoff M, Duker JS (2008) Ophthalmology: Expert Consult -Yanoff-3rd Ed. Mosby 99-125: 1552.

Auteursrechten

De volgende verklaring dient in het artikel opgenomen te zijn:

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij/zij vrijwaart de Opleiding Optometrie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

