



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΣΤΑΦΥΛΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ
ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΝΕΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ.”**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δρ. ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΑΝ. ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ.**

**ΤΕΧΝΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ, RND MANAGER,
ΧΗΜΙΚΟΣ, MSC, PHD, DOC PHARMA A.E.**

ΝΙΚΟΛΟΥΔΑΚΗ ΑΡΤΕΜΙΣ ΑΡΕΤΗ

**A.M.: 00130
ΑΘΗΝΑ, 2024**



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY



**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

**GRAPE-BASED SUPPLEMENTS FOR EYE THE SUPPORT OF EYE HEALTH.
NEW PRODUCTS RESEARCH AND DESIGN.**

**SUPERVISOR: ZOUMPOULAKIS PANAGIOTIS, PROFESSOR, PRESIDENT OF THE
DEPARTMENT OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY UNIVERSITY OF WEST ATTICA.**

**TECHNICAL ADVISOR: MARIANNA XANTHOPOULOU, RND MANAGER,
CHEMIST, MSC, PHD, DOC PHARMA S.A.**

**NIKOLOUDAKI ARTEMIS ARETI
A.M.: 00130
ATHENS, 2024**

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Δρ. Ζουμπουλάκη Παναγιώτη, Πρόεδρο του τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και Καθηγητή, και την Δρ. Ξανθοπούλου Μαριάννα, χημικό, υπεύθυνη του τμήματος Έρευνας και Ανάπτυξης της φαρμακευτικής εταιρείας Doc Pharma A.E., για την εμπιστοσύνη που έδειξαν στο πρόσωπό μου, την υποστήριξη, την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές που μου προσέφεραν καθ' όλη την διάρκεια εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας μου. Ο χρόνος και η προσοχή που μου αφιέρωσαν, ήταν το πιο χρήσιμο εργαλείο.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας, Δρ. Λεωνίδα Δημήτριο, Πρόεδρο του Περιφερειακού Συμβουλίου Έρευνας και Καινοτομίας της Περιφέρειας Θεσσαλίας, Καθηγητή του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του Δ.Π.Μ.Σ. "Βιοεπιχειρείν", και Δρ. Τερζίδη Μιχαήλ, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας του Διεθνούς Πανεπιστημίου Ελλάδος, για τον χρόνο, την προσοχή τους και την εποικοδομητική συζήτηση που ακολούθησε της παρουσίασης.

Αφιέρωση

Αφιερωμένη στους γονείς και την αδελφή μου, που με αγάπη και υπομονή είναι πάντα δίπλα μου, με εμπυχώνουν, και με υποστηρίζουν ειλικρινά, σε κάθε βήμα για την επίτευξη των στόχων μου, όλα, αυτά, τα χρόνια των σπουδών μου.

Ιούνιος 2024,
Άρτεμις Νικολουδάκη,
Οινολόγος MSc

Πίνακας Περιεχομένων

1. Εισαγωγή.....	-6-
2. Ανατομία – Φυσιολογία Ανθρώπινου Οφθαλμού.....	-7-
2.1. Δακρυική Συσκευή.....	-8-
2.2. Επιπεφυκότας.....	-9-
2.3. Σκληρός Χιτώνας.....	-9-
2.4. Κερατοειδής Χιτώνας.....	-10-
2.5. Ίριδα.....	-11-
2.6. Ακτινωτό Σώμα.....	-11-
2.7. (Κρυσταλλοειδής) Φακός.....	-12-
2.8. Υαλοειδές Σώμα.....	-13-
2.9. Αμφιβληστροειδής Χιτώνας.....	-13-
2.10. Ωχρά Κηλίδα.....	-13-
3. Κοινές Οφθαλμικές Παθήσεις.....	-14-
3.1. Γλαύκωμα.....	-14-
3.1.1. Βασικοί Τύποι Γλαυκώματος.....	-14-
3.1.2. Παθοφυσιολογία και Αιτίες Πρόκλησης.....	-16-
3.1.3. Στάδια Εξέλιξης Νόσου.....	-18-
3.1.4. Θεραπεία.....	-18-
3.2. (Ηλικιακή) εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας.....	-19-
3.2.1. Παθοφυσιολογία και Αιτίες Πρόκλησης.....	-19-
3.2.2. Στάδια Εξέλιξης Νόσου.....	-21-
3.2.3. Θεραπεία.....	-22-
3.3. Οξειδωτικό Στρες και Οφθαλμικές Παθήσεις.....	-23-
4. Συμπληρώματα Διατροφής.....	-24-
4.1. Η θέση των συμπληρωμάτων διατροφής στην ενίσχυση της οφθαλμικής υγείας.....	-27-
5. Κύρια σύσταση συμπληρωμάτων.....	-28-
5.1. Τα φλαβονοειδή και τα οφέλη τους για την οφθαλμική υγεία.....	-28-
5.1.1. Προανθοκυανιδίνες και η απομόνωσή τους.....	-28-
5.1.2. Ιδιότητες Προανθοκυανιδινών.....	-29-
6. Σχεδιασμός Προϊόντων.....	-30-
6.1. Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλίου & Εκχύλισμα Σταφίδας.....	-30-
6.2. Ginko Biloba.....	-33-
6.3. (Trans-) Ρεσβερατρόλη.....	-35-
6.4. Βιταμίνη Α και Καροτενοειδή.....	-37-
6.5. Βιταμίνες Συμπλέγματος Β.....	-42-
6.6. Βιταμίνη C.....	-43-

6.7. Βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη).....	-44-
6.8. Συνένζυμο Q10.....	-47-
6.9. Ψευδάργυρος.....	-48-
6.10. Χαλκός.....	-48-
6.11. Στεατικό Μαγνήσιο.....	-49-
6.12. Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη.....	-49-
6.13. Διοξειδίο του Πυριτίου.....	-50-
7. Μέθοδοι – Υλικά.....	-51-
7.1. Μεθοδολογία Έρευνας.....	-51-
7.2. Βάσεις Δεδομένων – Λέξεις Κλειδιά.....	-52-
8. Παραγωγή Νέων Προϊόντων.....	-52-
8.1. Περιγραφή Προϊόντων – Ποιο πρόβλημα λύνεται;.....	-52-
8.2. Διαδικασία Παραγωγής.....	-55-
8.2.1. Εξοπλισμός.....	-55-
8.2.2. Συνταγές.....	-55-
8.2.3. Πρώτες Ύλες.....	-56-
9. Επιχειρηματικό Πλάνο για την Ανάπτυξη & Προώθηση των Νέων Προϊόντων.....	-58-
9.1. Τιμολογιακή Πολιτική.....	-58-
9.2. Έρευνα Αγοράς.....	-59-
9.2.1. Ανάλυση Ανταγωνισμού.....	-60-
9.2.1.1. Άμεσος Ανταγωνισμός.....	-60-
9.2.1.2. Έμμεσος Ανταγωνισμός.....	-62-
9.3. Σχέδιο Μάρκετινγκ.....	-65-
9.3.1. Κανάλια Προώθησης και Προβολής των προϊόντων.....	-65-
9.3.2. Κανάλια Διανομής.....	-65-
9.3.3. Αγορά Στόχος – Ιδανικός Καταναλωτής.....	-66-
10. Συμπεράσματα – Συζήτηση.....	-66-
Βιβλιογραφία.....	-67-

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οφθαλμική υγεία αποτελεί παράμετρο άκρως σημαντική για την καλή ποιότητα της ανθρώπινης ζωής, ωστόσο η ευαισθησία που την χαρακτηρίζει, η οποία και εντείνεται την σύγχρονη εποχή λόγω καθημερινής της καταπόνησης, μπορεί να επιφέρει περιορισμό της όρασης, επηρεάζοντας κατ' επέκταση σε σημαντικό βαθμό την καθημερινότητα των ασθενών. Οι βασικές αιτίες της προοδευτικής και συχνά μη αναστρέψιμης απώλειας όρασης, περιλαμβάνουν διάφορες παθολογικές καταστάσεις, μεταξύ άλλων αυτή του καταρράκτη, της οφθαλμικής ατροφίας, της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, της ραγοειδίτιδας, του γλαυκώματος, της διαβητική αμφιβληστροειδοπάθειας κ.ά.. Οι ανθρώπινοι οφθαλμοί είναι διαρκώς εκτεθειμένοι στο εξωτερικό περιβάλλον καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για προστασία τους προς αποφυγή πρόκλησης βλαβών. Πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των κορτιζονικών και των αντιφλεγμονωδών, χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση οφθαλμικών διαταραχών. Η νέα προσέγγιση ωστόσο, στρέφεται περισσότερο στην ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης μέσω συμπληρωμάτων με φυσικά αντιοξειδωτικά και θρεπτικά συστατικά. Αξιοσημείωτες κλινικές μελέτες, αποδεικνύουν πως συστατικά όπως πολυφαινόλες και βιταμίνες με αποδεδειγμένα ευεργετικές δράσεις για την ανθρώπινη όραση, είναι ικανές να συμβάλλουν για παράδειγμα στην εξουδετέρωση του οξειδωτικού στρες, συνθήκης που σχετίζεται με τα πρώιμα στάδια πολλών οφθαλμικών παθήσεων. Χορηγούμενα συστατικά όπως τα καροτενοειδή, το συνένζυμο Q10, οι βιταμίνες, το εκχύλισμα *Ginkgo biloba* αλλά και πολυφαινόλες του σταφυλίου όπως οι ανθοκυανίνες και η ρεσβερατρόλη, ενισχύουν, σύμφωνα με κλινικά αποτελέσματα, την εύρυθμη λειτουργία της ανθρώπινης όρασης, ακόμη κι όταν αυτή φέρει παθολογικά γνωρίσματα. Πολλές από τις παραπάνω ενώσεις έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν σταθερά στη μείωση της οφθαλμικής πίεσης, προφυλάσσοντας ασθενείς με γλαύκωμα από περεταίρω επιδείνωση, και ενίοτε συμβάλλοντας στην μερική θεραπεία τους.

Έτσι, ένας συνδυασμός θρεπτικών και αντιοξειδωτικών, μπορεί να αποτελεί τη σωστή βάση για την πρόληψη διαταραχών του αμφιβληστροειδούς και την προστασία των ματιών, σε συνδυασμό με φαρμακευτικές θεραπείες, γεγονός που εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την περεταίρω μελέτη των πρώιμων σταδίων οφθαλμικών διαταραχών.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

Όραση, συμπληρώματα διατροφής, γλαύκωμα, ωχρά κηλίδα, προανθοκυανιδίνες, ρεσβερατρόλη

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπό της εν λόγω εργασίας αποτελεί ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη δύο νέων συμπληρωμάτων διατροφής με στόχο την ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας, βασιζόμενων σε δραστικά συστατικά προερχόμενα από το φρούτου του σταφυλιού. Ο σχεδιασμός βασίστηκε σε εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση όσον αφορά την τελική φόρμουλα, την αγορά και τον ανταγωνισμό. Η εργασία πλαισιώνεται και από ένα συνοπτικό επιχειρηματικό σχέδιο με σκοπό την επιτυχημένη τοποθέτηση των προϊόντων στην αγορά.

Η εργασία πραγματοποιήθηκε με την υποστήριξη της φαρμακευτικής εταιρείας Doc Pharma.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

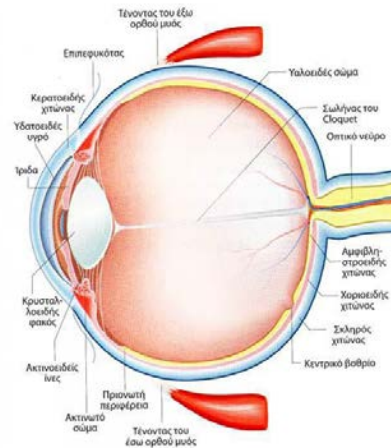
Οι οφθαλμικές ασθένειες που σχετίζονται με την ανθρώπινη γήρανση, όπως το γλαύκωμα, ο καταρράκτης, η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας οφειλόμενη σε γήρας, η ξηροφθαλμία και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αποτελούν μερικές από τις κύριες αιτίες προοδευτικής και μη αναστρέψιμης απώλειας όρασης παγκοσμίως που επηρεάζουν τον ηλικιωμένο πληθυσμό (Rauf et al., 2017; (London et al., 2015; Abu-Amero et al., 2016; Ding et al., 2012). Οι περισσότερες από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις οφείλονται σε πολύπλοκους μηχανισμούς και χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικές, με την διάγνωση τους να γίνεται συνήθως σε προχωρημένα στάδια και άρα την θεραπεία τους να είναι συχνά αναποτελεσματική (Rhone et al., 2008). Έτσι περισσότερη σημασία δίνεται πλέον στην πρόληψη με σκοπό την αποτροπή ή την καθυστέρηση της εμφάνισής τους, τόσο μέσω προστασίας και ενίσχυσης της οπτικής οξύτητας του ανθρώπινου οφθαλμού όσο και μέσω ερευνών για περαιτέρω κατανόηση των εκφυλιστικών οφθαλμολογικών παθήσεων αυτού (West et al., 2006; Nelson et al., 2003). Πληθώρα κλινικών μελετών έχει αποδείξει την συμβολή βιοδραστικών ενώσεων όπως οι πολυφαινόλες του σταφυλίου (π.χ. ανθοκυανίνες, ρεσβερατρόλη) και τα καροτενοειδή (π.χ. λουτεΐνη, ζεαξανθίνη), -συστατικά εντοπιζόμενα σε φρούτα και λαχανικά-, στην προστασία και διατήρηση της καλής όρασης, συνεπώς μια διατροφή πλούσια σε αυτά τα στοιχεία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καλή οφθαλμική υγεία (Cho et al., 2004; Tang et al., 2011; Milani et al., 2017). Η μεταξύ άλλων αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση αυτών των βιοδραστικών ενώσεων, είναι ιδιαίτερης σημασίας για την αντιμετώπιση και του οξειδωτικού στρες, -αιτίας πρόκλησης πολλών από τις προαναφερόμενες οφθαλμολογικές παθήσεις (Čejková et al., 2004; Chen et al., 2006; Kowluru et al., 2009; Kowluru et al., 2007).

2. Ανατομία – Φυσιολογία Ανθρώπινου Οφθαλμού

Ο ανθρώπινος οφθαλμός αποτελεί το όργανο το σώματος που σχετίζεται με την αίσθηση της όρασης. Πιο συγκεκριμένα, ο αμφιβληστροειδής χιτώνας αποτελεί το σημείο-δέκτη του οφθαλμού στο οποίο καταφθάνουν τα οπτικά ερεθίσματα, προκειμένου να μεταφερθούν μέσω των οπτικών νεύρων και των οπτικών οδών στον ινιακό λοβό. Πρόκειται για το τμήμα του εγκεφάλου όπου πραγματοποιείται η επεξεργασία των ερεθισμάτων αυτών με αποτέλεσμα να γίνονται αντιληπτά και κατανοητά περιβάλλοντα χαρακτηριζόμενα από ικανότητα εκπομπής, σκέδασης, απορρόφησης και διάθλασης φωτός (ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας) που δύναται να συλληφθούν από τον οφθαλμό (Leydhecker, 1984).

Το όργανο του οφθαλμού χαρακτηρίζεται μορφολογικά (Εικόνα 1.) ως ένας στρογγυλός βολβός, με τοίχωμα αποτελούμενο από τρία βασικά τμήματα. Το πρώτο εξωτερικά αποτελεί ο ινώδης χιτώνας, που περιλαμβάνει τον σκληρό και τον κερατοειδή χιτώνα, το δεύτερο το αγγειώδες τμήμα, που περιλαμβάνει το ακτινωτό σώμα, τον χοριοειδή χιτώνα και την ίριδα, ενώ το τρίτο, το εσωτερικό, ο αμφιβληστροειδής. Ο κερατοειδής χιτώνας, καλύπτεται από μια διαρκώς ανανεωμένη στοιβάδα που καλείται με την σειρά της δακρυϊκό φιλμ. Η υγρή αυτή στιβάδα, που απλώνεται από το εσωτερικό των βλεφάρων, παρέχει προστασία, χάρη στην παρουσία ουσιών με αντιμικροβιακή δράση (λυσοζύμη, ανοσοσφαιρίνη και λακτοφερρίνη), ενώ παράλληλα πραγματοποιεί και θρέψη του κερατοειδούς χιτώνα (Snell et al., 2006). Η ίριδα αποτελεί το έγχρωμο μέρος του ανθρώπινου οφθαλμού, και φέρει στην μέση της μια χαρακτηριστική μικρή οπή, την επανομαζόμενη κόρη του οφθαλμού (Leydhecker, 1984).

Η αίσθηση της όρασης ενεργοποιείται με την πρόσπτωση και είσοδο ακτινών φωτός στον κερατοειδή χιτώνα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τα τρία τέταρτα περίπου της διαδικασίας της εστίασης. Με την κατεύθυνση αυτών προς το εσωτερικό του, ξεκινάει η δημιουργία ειδώλων. Ο φακός ολοκληρώνει την εστίαση του φωτός στον αμφιβληστροειδή, ώστε τελικά να αναπτυχθεί ένα επαρκώς ευκρινές είδωλο του οπτικού περιβάλλοντος (Fotiadis). Ακολουθεί η μεταφορά των οπτικών σημάτων στον ινιακό βολβό του εγκεφάλου, ώστε αυτά να επεξεργαστούν και να γίνουν αντιληπτά (Leydhecker, 1984). Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται τα τμήματα του ανθρώπινου οφθαλμού. Ακολουθεί μια σύντομη παρουσίαση αυτών.



Εικόνα 1.: Η δομή του ανθρώπινου οφθαλμού (Fotiadis).

2.1. Δακρυϊκή Συσκευή

Η δακρυϊκή συσκευή περιλαμβάνει ως επιμέρους τμήματά της τον κύριο και τον επικουρικό δακρυϊκό αδένες, και τα δακρυϊκά σωληνάκια, λιμνίο, πόρο και ασκό. Η παραγωγή και έκκριση των δακρύων πραγματοποιείται μέσω των δακρυϊκών αδένων που εντοπίζονται στο άνω πλάγιο τμήμα του οφθαλμικού κόγχου, μέσω βλεφαρισμού (κινήσεων δηλαδή των βλεφάρων) με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα λεπτού πάχους στρώμα που επικαλύπτει τον επιπεφυκότα και τον κερατοειδή χιτώνα. Έτσι τους παρέχεται προστασία, χάρη στην παρουσία ουσιών με αντιμικροβιακή και αντιβακτηριδιακή δράση (π.χ. οι πρωτεΐνες λυσοζύμη, ανοσοσφαιρίνη, λιποκαλίνη και λακτοφερρίνη), ενώ παράλληλα πραγματοποιείται και θρέψη του κερατοειδούς (Stern et al., 1998).

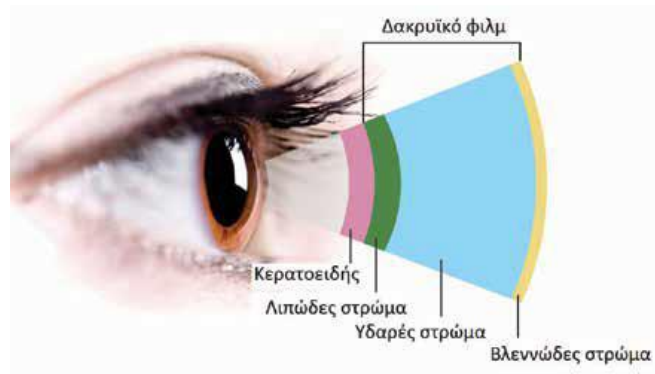
Το δακρυϊκό φιλμ, αφορά σε ένα στρώμα δακρύων, απλώνεται από το εσωτερικό των βλεφάρων, και αποτελείται από τρία στρώματα (εξωτερικά προς εσωτερικά) (Εικόνα 2.):

1. Λιπώδης στοιβάδα: περιλαμβάνει κυρίως λιπίδια, παράγεται μέσω των μείβομιανών αδένων και η λειτουργία της έγκειται στην παρεμπόδιση της εξάτμισης της υδάτινης στοιβάδας.

2. Υδάτινη στοιβάδα: περιλαμβάνει κυρίως νερό και άλατα, παράγεται από τους δακρυϊκούς αδένες (κύριο και επικουρικούς), και είναι υπεύθυνη για την θρέψη, την ενυδάτωση και την προστασία του οφθαλμού από μικροοργανισμούς του περιβάλλοντος.

3. Βλεννώδης στοιβάδα: αποτελείται κυρίως από βλέννα και παράγεται από τα καλυκοειδή κύτταρα του επιπεφυκότα. Βασική λειτουργία της είναι η σύνδεση των μικρολαχνών του επιθηλίου του κερατοειδή χιτώνα με την υδάτινη στοιβάδα, προς συγκράτηση των δακρύων στον κερατοειδή.

(Snell et al., 2006; Stern et al., 1998).



Εικόνα 2.: Τα στρώματα του δακρυϊκού φιλμ (National eye institute, 2016).

2.2. Επιπεφυκότας

Πρόκειται για μια λεπτή βλεννογόνο μεμβράνη η οποία καλύπτει το εσωτερικό των βλεφάρων, καλύπτοντας έτσι και την εμπρόσθια επιφάνεια του βολβού (εκτός του κερατοειδούς χιτώνα) (Snell et al., 2006). Εκτείνεται μεταξύ του βλεφαρικού χείλους και του ορίου του κερατοειδούς ακριβώς πριν τον σκληρό χιτώνα. Περιλαμβάνει αιμοφόρα αγγεία που περιέχουν σημαντικά για την θρέψη των βλεφάρων και του οφθαλμικού βολβού συστατικά. Μία λειτουργία αυτής της μεμβράνης είναι η διαφύλαξη της υγρασίας και της λιπαρότητας στα κατάλληλα επίπεδα τόσο της πρόσθιας επιφάνειας του οφθαλμού, όσο και του εσωτερικού των βλεφάρων, ώστε να επιτρέπεται το άνοιγμα και το κλείσιμό τους χωρίς την πρόκληση ερεθισμών. Άλλη λειτουργία του επιπεφυκότα αποτελεί η προστασία του οφθαλμού, μέσω παρεμπόδισης της εισόδου και άρα πρόκλησης επιμολύνσεων από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. σκόνη, μικροοργανισμοί) (Shumway et al., Updated 2023). Διακρίνεται στον βλεφαρικό επιπεφυκότα που εντοπίζεται στην εσωτερική πτυχή των βλεφάρων, και στον βολβικό επιπεφυκότα, που είναι λεπτός και διαφανής, κάνοντας ορατό τον σκληρό χιτώνα και τα αγγεία του. Τέλος περιλαμβάνει κολπώματα (άνω και κάτω), τα οποία αποτελούν μια μεταβατική περιοχή ανάμεσα στον βολβικό και βλεφαρικό επιπεφυκότα, και που χάρη στην χαλαρότητα και ευκαμψία τους επιτρέπουν την ελεύθερη κίνηση των βλεφάρων και του βολβού του ματιού (Eye, human Encyclopædia Britannica, 2006).

2.3. Σκληρός χιτώνας

Ο σκληρός χιτώνας αφορά στο λευκό μέρος του ανθρώπινου οφθαλμού που περιβάλλει τον κερατοειδή και αποτελώντας εξωτερικό περίβλημα του οφθαλμικού βολβού, προφυλάσσει το περιεχόμενο του. Κύριο συστατικό της κατασκευής του αποτελεί το

κολλαγόνο, ένα σχετικά σκληρό υλικό και καλύπτεται από το επισκλήριο, το οποίο αποτελεί μια ινώδη στοιβάδα που τον διαχωρίζει από τον επιπεφυκότα. Φέρει μικρά αιμοφόρα αγγεία προς τροφοδότηση του οφθαλμού με αίμα. Με την πάροδο του χρόνου, ο αρχικά πιο κυανός σκληρός χιτώνας των νεότερων ηλικιών, αποκτά πιο υποκίτρινες χροιές εξαιτίας της εναπόθεσης λίπους. Το πάχος του διαφοροποιείται, αλλά κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 1 χιλιοστού στα σημεία που βρίσκονται πιο κοντά στο οπτικό νεύρο κατά την οπίσθια πλευρά του και 0,6 χιλιοστών στον ισημερινό. Το πιο λεπτό σημείο του εντοπίζεται συνήθως πίσω από τις καταφύσεις των ορθών μυών και κυμαίνεται περί τα 0,3 χιλιοστά. Διακρίνεται σε 3 στρώματα:

1. Επισκλήριο: αφορά στην εξωτερική στοιβάδα πάνω από τον σκληρό χιτώνα και περιέχει δέσμες αποτελούμενες από κολλαγόνο, κύτταρα (μελανοκύτταρα και ινοβλάστες), καθώς και νευρικές ίνες μη μυελινωμένες.

2. Στρώμα: αφορά σε έναν ινώδη ιστό, αναμειγμένο με ελαστικές, λεπτές ίνες αποτελούμενες από κολλαγόνο, που διαφοροποιούνται ως προς το μέγεθος τους, με διαμέτρους που κυμαίνονται μεταξύ 28 και 280 μm .

3. Φαιό πέταλο. Αφορά στην πιο εσωτερική στοιβάδα που διαθέτει ο σκληρός χιτώνας. Χαρακτηρίζεται από μια χροιά ελαφρώς καφέ, οφειλόμενη στην ύπαρξη μελανοκυττάρων, τα οποία και συνθέτουν ένα λεπτό, ακανόνιστου σχήματος στρώμα.

(Snell et al., 2006).

2.4. Κερατοειδής χιτώνας

Πρόκειται για το διάφανο τμήμα του οφθαλμικού βολβού, που περιβάλλει την κόρη, την ίριδα, καθώς και τον πρόσθιο θάλαμο. Η σημαντικότητά του έγκειται μεταξύ άλλων στην συμβολή του στην διάθλαση ή κάμψη των φωτεινών ακτινών, αλλά και στην εστίαση, όπως προαναφέρθηκε, του μεγαλύτερου ποσοστού αυτών που εισέρχονται στον οφθαλμό (Cassin et al., 1990; Goldstein et al., 2007). Η πρωτεΐνη που εντοπίζεται σε μεγαλύτερη αφθονία στη σύστασή του είναι η αλβουμίνη (Nees et al., 2003). Αποτελείται από πέντε στρώματα:

1. Επιθήλιο: πρόκειται για μια στρώση αποτελούμενη από επιθηλιακά κύτταρα, που αναγεννιούνται και αναπτύσσονται ταχύτατα και διατηρούνται σε καλά επίπεδα υγρασίας λόγω των δακρύων.

2. Στρώμα του Bowman: πρόκειται για ένα πιο σκληρό στρώμα, κατασκευασμένο κυρίως από κολλαγόνο, εντοπιζόμενο κάτω από το επιθήλιο, με πάχος 8-14 μm (Merindano et al., 2002; Hayashi et al., 2002).

3. Στρώμα του κερατοειδούς χιτώνα: απαρτιζόμενο από ίνες με βάση κολλαγόνο και ινοβλάστες, αυτό το διαφανές και μη κυτταρικό στρώμα, χαρακτηρίζεται από δραστηριότητα

σχετική με την γενική επισκευή και συντήρηση (Eye, human Encyclopædia Britannica, 2006).

4. Μembrάνη του Descemet: αφορά σε ένα λεπτό, επίσης μη κυτταρικό στρώμα, που αποτελεί την βάση του ενδοθηλίου (Dua et al., 2013).

5. Ενδοθήλιο: περιλαμβάνει κύτταρα πλούσια σε μιτοχόνδρια, των οποίων κύριος ρόλος είναι η εξασφάλιση ροής των υγρών μεταξύ των υδατικών και των στρωμάτων του κερατοειδούς. Σε αντίθεση με τα κύτταρα του επιθηλίου, τα κύτταρα αυτά δεν χαρακτηρίζονται από ικανότητα ανάπλασης, με επακόλουθο η οποιαδήποτε διαταραχή της υγρής αυτής ισορροπίας, να δημιουργεί οίδημα του κερατοειδούς και παρεμβολή στη διαφάνεια που τον χαρακτηρίζει και, κατά συνέπεια, να επηρεάσει την σχηματιζόμενη εικόνα (Yanoff et al., 2012).

2.5. Ίριδα

Η ίριδα, εντοπίζεται ανάμεσα στον κερατοειδή χιτώνα και τον φακό, χωρίζοντας το εμπρόσθιο μέρος του βολβού σε οπίσθιο και πρόσθιο θάλαμο, και φέρει στο μέσον της μια χαρακτηριστική μαύρη, στρογγυλή οπή που αποτελεί την κόρη. Ως προς τον ιστολογικό της χαρακτηρισμό, συγκροτείται από ένα οπίσθιο φύλλο δύο στρωμάτων μελαγχρωστικών κυττάρων. Μπορεί να χαρακτηρίζεται από πληθώρα χρωμάτων, ενώ βασική της λειτουργία είναι η ρύθμιση της ποσότητας φωτός που εισέρχεται στον οφθαλμό φτάνοντας στον αμφιβληστροειδή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω συστολής της, όταν το φως είναι άφθονο, και διαστολής της όταν η ποσότητά του μειώνεται, βοηθώντας έτσι την αίσθηση της όρασης και ενισχύοντας την αίσθηση βάθους (Eye, human Encyclopædia Britannica, 2006). Φυσιολογικά η ίριδα έχει διάμετρο περίπου 12 χιλιοστά, ενώ η κόρη αναλόγως την συνθήκη κυμαίνεται μεταξύ 2 και 9 χιλιοστά. Η μέγιστη διάμετρος της κόρης τείνει να μειώνεται στον άνθρωπο με την πάροδο των χρόνων (Winn et al., 1994).

2.6. Ακτινωτό Σώμα

Το ακτινωτό σώμα απαρτίζεται από τον ακτινωτό μυ, αιμοφόρα αγγεία και μελανοκύτταρα που τον φιλοξενούν, το στρώμα (δεσμίδες χαλαρού συνδετικού ιστού), και το ακτινωτό επιθήλιο. Το δεύτερο αποτελεί παραγωγό του υδατοειδούς υγρού (Standring et al., 2008). Μαζί με την ίριδα, τον χοριοειδή χιτώνα και τον ακτινωτό κύκλο, αποτελούν τμήματα του ραγοειδούς χιτώνα, κύρια λειτουργία του οποίου είναι, μέσω των τριχοειδών αγγείων του, η ανταλλαγή αερίων και η μεταφορά θρεπτικών συστατικών στους ιστούς του οφθαλμού (π.χ. στον εξωτερικό αμφιβληστροειδή χιτώνα, στον κερατοειδή και τον φακό, που χαρακτηρίζονται

από απουσία δικών τους αγγείων). Άλλη κύρια λειτουργία του ραγοειδούς χιτώνα είναι η απορρόφηση φωτός.

Το ακτινωτό σώμα ενώνει την οδοντωτή περιφέρεια του χοριοειδούς με τη ρίζα της ίριδας (Cassin et al., 1990). Πρόκειται για έναν δακτύλιο στο εσωτερικό του οφθαλμικού βολβού, που χωρίζει τον οπίσθιο θάλαμο από το υαλοειδές σώμα. Στο εσωτερικό ακτινωτό επιθήλιο φέρονται πτυχές, που εκκρίνουν το σχετιζόμενο με την ενδοφθάλμια πίεση υδατοειδές υγρό στον οπίσθιο θάλαμο, το οποίο ρέει στη συνέχεια μέσω της κόρης στον πρόσθιο θάλαμο, μεταφέροντας θρεπτικά συστατικά και απομακρύνοντας τις διάφορες τοξίνες (Lang et al., 2007).

Το ακτινωτό σώμα συμβάλλει στην υποστήριξη του φακού μέσω συνδετικών ιστών που ονομάζονται ζωνώδεις ίνες (ίνες Zinn), αλλά και στην προσαρμογή και καλύτερη εστίαση του φωτός στον αμφιβληστροειδή μέσω συσπάσεων του ακτινωτού μυός και άσκησης πίεσης στις ίνες που προαναφέρθηκαν (Schnaudigel, 1990). Οι συσπάσεις αυτές αυξάνουν το πάχος και την καμπυλότητα του φακού, ενισχύοντας την εστίαση στα κοντινά αντικείμενα, ενώ η χαλάρωση του ακτινωτού μυ λειτουργεί αντίστροφα, μειώνοντας το πάχος του φακού, και ενισχύοντας την καλύτερη εστίαση σε αντικείμενα που βρίσκονται σε πιο μακρινή απόσταση (Snell et al., 2006).

2.7. (Κρυσταλλοειδής) φακός

Ο φακός, αποτελεί κομμάτι του πρόσθιου μέρους του βολβού. Πρόκειται για ένα διάφανο εναπόθεμα πίσω από την ίριδα του ματιού, το οποίο μαζί με τον κερατοειδή χιτώνα ρυθμίζει το ποσοστό διάθλασης του φωτός με σκοπό να αποστέλλονται πιο καθαρά οπτικά σήματα από το περιβάλλον στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (Bassnett et al., 2021). Δεν διαθέτει αιμοφόρα αγγεία, συνδετικό ιστό ή νεύρα (Duker et al., 2008) και η πρόσθια επιφάνειά του είναι λιγότερο καμπυλωτή συγκριτικά με την οπίσθια. Αποτελείται από τρεις επιμέρους δομές:

Κάψουλα: πρόκειται για μια ελαστική, διαφανή και λεία μεμβράνη που αποτελεί την πιο εξωτερική στρώση του φακού και που συντίθεται από κολλαγόνο (Forrester et al., 1996). Η πρόσθια πλευρά της κάψουλας του φακού συνδέεται με το επιθήλιό του ενώ η οπίσθια συνδέεται με τις φακαίες ίνες.

Επιθήλιο: τα επιθηλιακά κύτταρα αυτά εντοπίζονται μόνο στην πρόσθια μεριά του φακού και έχουν διπλή λειτουργία. Δραστηριότητά τους είναι η διαίρεση και διαφοροποίηση προς κύτταρα των φακαίων ινών του φακού, αλλά και η μεταφορά θρεπτικών συστατικών από το υδατοειδές υγρό προς το εσωτερικό μέρος του φακού (Eye, human Encyclopædia Britannica, 2006).

Φακαίες ίνες: τα μακριά, λεπτά και διαφανή αυτά κύτταρα καλύπτουν κατά κυριότητα το εσωτερικό του φακού (Forrester et al., 1996).

2.8. Υαλοειδές Σώμα

Το υαλώδες σώμα αφορά σε μια διάφανη δομή, με μορφή γέλης, εντοπιζόμενη ανάμεσα στον αμφιβληστροειδή, το ακτινωτό σώμα και τον φακό. Η σύσταση της γέλης αυτής περιλαμβάνει κατά πλειοψηφία νερό (σε ποσοστό έως 98%), ακολουθούμενο από άλλα δομικά συστατικά (π.χ. ηλεκτρολύτες, σάκχαρα, γλυκοζαμινογλυκάνες, και πρωτεΐνες με κυριότερη το κολλαγόνο) (Snell et al., 1997; Angi et al., 2012). Τα επιμέρους τμήματά του διακρίνονται στο κεντρικό υαλοειδές σώμα, τον οπίσθιο φλοιό, και τον σωλήνα του Cloquet. Κύρια λειτουργία του υαλοειδούς σώματος είναι η προφύλαξη του βολβού καθώς και η εξασφάλιση της σφαιρικής μορφής του οφθαλμού προς επίτευξη μιας ευκρινούς όρασης, - κάτι που επιτυγχάνεται μέσω της πίεσης που του ασκείται από τον αμφιβληστροειδή (Snell et al., 1997).

2.9. Αμφιβληστροειδής χιτώνας

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί τον εσωτερικό χιτώνα του ανθρώπινου οφθαλμού και βασική του λειτουργία είναι η μετατροπή του φωτός σε νευρικά σήματα που διαβιβάζονται στον εγκέφαλο, προκειμένου το περιβάλλον να γίνεται αντιληπτό. Εντοπίζεται ανάμεσα στον χοριοειδή χιτώνα και το υαλοειδές σώμα, και απαρτίζεται από 2 τμήματα, το νευροεπιθήλιο (κύριος αμφιβληστροειδής) και το ελάγχρουν επιθήλιο (Britannica, accessed April 2024), με τον κυρίως αμφιβληστροειδή να αφορά σε μια διαφανή μεμβράνη αποτελούμενη κυρίως από νευρικά κύτταρα, γλοιακά κύτταρα, αγγεία καθώς και τρεις βασικούς νευρώνες, συνδεδεμένους με αποφυάδες, που σχηματίζουν εν τέλει την οπτική οδό (Hogan et al., 1971; Nguyen-Ba-Charvet et al., 2014). Βασικό χαρακτηριστικό του αμφιβληστροειδούς αποτελούν οι φωτούποδοχείς, νευρικά κύτταρα μέσω των οποίων αναπτύσσεται η αίσθηση της όρασης, και συγκεκριμένα μέσω της αντίληψης των χρωμάτων (οφειλόμενης σε νευρικά κύτταρα που αποκαλούνται κωνία), και διευκόλυνσης της όρασης σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού (οφειλόμενης σε νευρικά κύτταρα που ονομάζονται ραβδία) (Ferrara et al., 2021).

2.10. Ωχρά Κηλίδα

Η ωχρά κηλίδα, εντοπίζεται στο κέντρο του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και χαρακτηρίζεται από σχήμα ελλειπούς κύκλου. Πρόκειται ουσιαστικά για μια σκουρότερη περιοχή του

κεντρικού βοθρίου, του σημείου δηλαδή του αμφιβληστροειδούς με την υψηλότερη οπτική οξύτητα, που σχετίζεται με την αντίληψη των χρωμάτων και την κεντρική όραση. Η ωχρά κηλίδα αποτελείται από πολλαπλά στρώματα γαγγλιακών κυττάρων, και η υψηλή οπτική οξύτητα του σημείου οφείλεται στην απουσία αγγείων και νευρικού ιστού, καθώς έτσι το φως που εισέρχεται έχει καλύτερη πρόσβαση στα έξω τμήματα των φωτοϋποδοχέων, σε σύγκριση με άλλες περιοχές του αμφιβληστροειδούς χιτώνα (Roberts et al., 2018; Riordan et al., 2005; Hirsch et al., 2015).

3. Κοινές Οφθαλμικές Παθήσεις

3.1. Γλαύκωμα

Ο όρος γλαύκωμα αφορά σε μια ευρύτερη κατηγορία οφθαλμικών παθήσεων, αποτέλεσμα των οποίων είναι η καταστροφή του οπτικού νεύρου που μεταφέρει τα οπτικά σήματα στον εγκέφαλο. Η καταστροφή οφείλεται σε αυξημένες τιμές ενδοφθάλμιας πίεσης, η οποία μεταφέρεται σε πίεση προς το οπτικό αυτό νεύρο, επιφέροντας αλλοιώσεις και επιδείνωση της οπτικής ικανότητας. Η μέση τιμή φυσιολογικής πίεσεως είναι 16 mmHg, με το εύρος της να κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20 mmHg. Ενδοφθάλμια πίεση πάνω με τιμή άνω των 21-24 mmHg θεωρείται ύποπτη και μπορεί να είναι ο πρόδρομος ανάπτυξης γλαυκώματος, χωρίς ωστόσο αυτή να είναι η μόνη εξήγηση (Kelly et al., 2020). Αποτελεί χρόνια πάθηση, που συχνά δεν γίνεται αντιληπτή στην αρχή, ώστε να αποτελέσει πηγή ανησυχίας για τους ασθενείς, παρά μόνο σε προχωρημένα στάδια, και μπορεί να επιφέρει μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης (Stein et al., 2021; Resnikoff et al., 2004). Το χαρακτηριστικό αυτό κάνει την πάθηση του γλαυκώματος την δεύτερη σημαντικότερη μετά τον καταρράκτη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως (Stein et al., 2021), καθώς υπολογίζεται ότι προσβάλλει περίπου 80 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, με το 50% των ασθενών να αγνοεί την ύπαρξή του. Περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξή του φαίνεται να είναι οι ηλικιωμένοι, ενώ το γλαύκωμα κλειστής γωνίας αφορά περισσότερο τον γυναικείο πληθυσμό (Mantravadi et al., 2015).

3.1.1. Βασικοί τύποι γλαυκώματος

Το γλαύκωμα κατατάσσεται σε διάφορες κατηγορίες (Paton et al., 1976), με μερικές να παρουσιάζονται παρακάτω (Χανδρινός, 2018):

Ι. Γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης: παρά το γεγονός ότι σε αυτόν τον τύπο γλαυκώματος, η ενδοφθάλμια πίεση διατηρείται σε τιμές που κυμαίνονται εντός των φυσιολογικών ορίων, το οπτικό νεύρο εμφανίζει βλάβες (Rhee 2012). Υπάρχει πληθώρα ατόμων που

χαρακτηρίζονται από πολυετή υψηλή οφθαλμική πίεση χωρίς απαραίτητα να εμφανίσουν ποτέ βλάβη (Mantravadi et al., 2015). Το γνωστό και ως γλαύκωμα φυσιολογικής τάσης μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ροή αίματος και άρα αντίστοιχη τροφοδότησή του, ή σε γενικότερη αυξημένη ευαισθησία του.

II. Πρωταρχικό γλαύκωμα ανοικτής γωνίας: πρόκειται για την πιο κοινότερη μορφή γλαυκώματος, χαρακτηρίζοντας έως και το 90% των περιπτώσεων. Σε αυτόν τον τύπο γλαυκώματος, που αποτελεί χρόνια και αργά εξελισσόμενη πάθηση, η γωνία που σχηματίζει η ίριδα με τον κερατοειδή χιτώνα παραμένει ανοικτή, χάνει ωστόσο σταδιακά τη λειτουργικότητά της προκαλώντας σταδιακή επιδείνωση της όρασης. Η παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού εμποδίζεται, με αποτέλεσμα την συσσώρευσή του, την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, χωρίς ωστόσο αυτό να γίνεται αντιληπτό στα πρώιμα στάδια (Mozaffarieh et al., 2008). Έτσι εκδηλώνεται ζημιά στο οπτικό νεύρο, καθώς και σταδιακή απώλεια οπτικών πεδίων. Παρατηρείται αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση χωρίς αυτό να αφορά απαραίτητα όλα τα περιστατικά, και χωρίς να σημαίνει ότι η αύξηση αυτή είναι πάντα εκτός των επιτρεπτών στα πλαίσια του φυσιολογικού ορίων.

III. Πρωταρχικό γλαύκωμα κλειστής γωνίας (οξύ/χρόνιο): Αναπτύσσεται μετά από τραυματισμό, φλεγμονή, όγκους καθώς και μετά την χρήση κορτιζόνης. Σε αυτό τον τύπο γλαυκώματος, που αποτελεί πιο σπάνια, αλλά ταυτόχρονα πιο επικίνδυνη μορφή, η γωνία που σχηματίζει η ίριδα με τον κερατοειδή χιτώνα είναι κλειστή με αποτέλεσμα να εξασθενεί η λειτουργικότητά της και η ενδοφθάλμια πίεση να χαρακτηρίζεται και σε αυτήν την περίπτωση από υψηλή τιμή. Σε ορισμένα περιστατικά, η ίριδα μπορεί να έχει υποστεί πιο έντονη μετακίνηση με επακόλουθο την πλήρη απόφραξη της γωνίας και την ξαφνική, ταχεία αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (οξύ γλαύκωμα), καθώς φράζει η γωνία αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού. Συνοδεύεται από έντονο πόνο στους οφθαλμικούς βολβούς, θολή όραση πονοκέφαλο και ναυτία, αποτελώντας επείγουσα κατάσταση που απαιτεί άμεση προσοχή (Stein et al., 2021).

IV. Συγγενές γλαύκωμα: εκδηλώνεται σε βρέφη και μικρά παιδιά, ηλικίας έως τριών χρονών. Συχνά παρουσιάζεται κατά τη γέννηση και μπορεί να οφείλεται σε δυσμορφίες των δομών παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού. Μπορεί να προκαλέσει υπερβολική δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, θολό κερατοειδή και διεύρυνση του κερατοειδούς, απαιτώντας την προσοχή των γονέων. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του, είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να επιτευχθεί η απαραίτητη πρόληψη για την αποφυγή της απώλειας όρασης των παιδιών.

V. Νεοαγγειακό: αποτελεί έναν ασυνήθιστο τύπο γλαυκώματος, υπαγόμενο στο δευτερογενές γλαύκωμα, σοβαρό ως προς την ταχύτητα απώλειας όρασης, που είναι δύσκολο έως σχεδόν αδύνατο να αντιμετωπιστεί. Πρόκειται ουσιαστικά για μια συνθήκη κατά την οποία νέα, μη φυσιολογικά αγγεία αρχίζουν να αναπτύσσονται στη γωνία του ματιού,

αρχίζοντας να εμποδίζουν την παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού. Συχνά οφείλεται σε πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οφειλόμενη σε σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 1 και 2) ή απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Μπορεί ακόμη να οφείλεται σε άλλες καταστάσεις που να συμβάλλουν στην εκδήλωση ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς ή του ακτινωτού σώματος. Αποτελεί μεγάλο κίνδυνο για άτομα με κακή ροή αίματος στο μάτι καθώς και για άτομα που έχουν υποστεί χειρουργική επέμβαση για θεραπεία του καταρράκτη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία και ενδεχόμενη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, έντονο πόνο και μείωση της οπτικής οξύτητας. Ο έλεγχός της κατάστασής του από τους ασθενείς μπορεί να πραγματοποιηθεί με διατήρηση των σταθερών επιπέδων γλυκόζης με χρήση ινσουλίνης.

VI. Γλαύκωμα απολέπισης: υπάγεται στο πρωτεύων γλαύκωμα. Το γλαύκωμα απολέπισης σχετίζεται με τη συσσώρευση ενός υλικού που μοιάζει με πρωτεΐνη μέσα στο μάτι, υλικού που δύναται να εμποδίσει τα κανάλια παροχέτευσης, οδηγώντας σε επικίνδυνα αυξημένες τιμές την ενδοφθάλμια πίεση. Συχνά συνοδεύεται από εναποθέσεις στον φακό του ματιού. Είναι πιο σύνηθες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Στα ευρύτερα συμπτώματα του γλαυκώματος, ανεξαρτήτως τύπων, συγκαταλέγονται μεταξύ άλλων, η φωτοευαισθησία, ο πόνος και η διαστολή των οφθαλμών, η θόλωση του κερατοειδούς χιτώνα, η δακρύρροια, και οι σπασμοί των βλεφάρων, συμπτώματα που πρέπει άμεσα να επιστήσουν την προσοχή.

3.1.2. Παθοφυσιολογία και Αιτίες Πρόκλησης

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης του γλαυκώματος δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Μια εξήγηση υποστηρίζει πως οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς εμφανίζονται ιδιαίτερα επιρρεπείς σε μηχανικές βλάβες από την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, καθώς περνούν μέσα από τους πόρους στο τετριμμένο πέταλο του ηθμοειδούς οστού που χωρίζει το κύτος του εγκεφαλικού κρανίου από το κύτος της ρίνας, συμμετέχοντας στη διαμόρφωση και των δύο. Έτσι, οι αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση θα προκαλούσαν νευρική βλάβη, όπως συμβαίνει στο γλαύκωμα. Μια άλλη εξήγηση που εστιάζει στα αγγεία υποθέτει ότι η μειωμένη τροφοδότηση αίματος των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς οδηγεί σε νευρική βλάβη. Αυτή η μείωση της παροχής αίματος μπορεί να οφείλεται είτε στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης είτε σε συστηματική υπόταση ή/και αθηροσκλήρωση, καθώς άτομα με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα χαμηλή διαστολική αρτηριακή πίεση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης γλαυκώματος (Stein et al., 2021).

Άλλη θεωρία για την ερμηνεία εμφάνισης γλαυκώματος στρέφεται σε πρωτογενείς νευροεκφυλιστικές συνθήκες, οι οποίες μπορεί να αποτελούν παράγοντες πρόκλησης

εκφυλισμού στην κεφαλή του οπτικού νεύρου (Stein et al., 2021; Jadeja et al., 2020), καθώς γίνονται συχνά συσχετίσεις ανάμεσα στο γλαύκωμα και την πάθηση του Alzheimer καθώς και καταστάσεις νοητικής στέρξης (Helmer et al., 2013; Ko et al., 2018). Η συσχέτιση έγκειται και στο γεγονός ότι η παθογένεση τόσο του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας όσο και του Alzheimer, -όπως υποδεικνύεται και από κλινικές μελέτες-, μπορεί να οφείλεται στο οξειδωτικό στρες (Njie-Mbye et al., 2013; Ryan et al., 2023).

Άλλοι παράγοντες πρόκλησης γλαυκώματος μπορεί να συσχετίζονται με την ανατομική δομή και το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου, την ροή αίματος του οπτικού νεύρου, τυχόν τραύματα συμπίεσης των νεύρων, τον διεγερτικό νευροδιαβιβαστή, τον παράγοντα τροφοδότησης, τους μηχανισμούς γήρανσης και την απώλεια νευρώνων που τους συνοδεύει κ.ά. (Hasnain, 2006; Osborne et al., 1999), (Levin et al., 2008; Varma et al., 2008; Hernández et al., 2008). Θα πρέπει ακόμη να λαμβάνονται υπόψιν παράγοντες, όπως η φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή και η κληρονομικότητα της νόσου (National Eye Institute, retrieved 2016). Η εκδήλωση γλαυκώματος σε συγγενή α' βαθμού, για παράδειγμα μεταξύ αδελφών, αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσής του κατά δύο έως τέσσερις φορές (Yanoff et al., 2009). Ειδικά το πρωτογενές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σχετίζεται με μεταλλάξεις πολλαπλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των MYOC, ASB10, WDR36, NTF4, TBK1 και RPGRIP1 (Fernández-Martínez et al., 2011). Πολλά από αυτά τα γονίδια αφορούν σε κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη του γλαυκώματος, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της ενδοφθάλμιας πίεσης, της υγείας των γαγγλιακών κυττάρων που φέρει ο αμφιβληστροειδής και της λειτουργίας του οπτικού νεύρου (Wiggs). Το γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης, σχετίζεται επίσης με γονιδιακές μεταλλάξεις που αφορούν τα γονίδια OPA1 και OPTN, ενώ το συγγενές γλαύκωμα μπορεί να προκληθεί από μεταλλάξεις στα γονίδια CYP1B1 ή LTBP2, τα οποία και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Badawi et al., 2019).

Στην πάθηση αυτή παρατηρείται μη φυσιολογική ισορροπία ανάμεσα στην ποσότητα υδατοειδούς υγρού που παράγεται προς εξυπηρέτηση της μεταφοράς θρεπτικών στοιχείων και διατήρησής του σχήματος του βολβού, και της ποσότητας αυτού που απομακρύνεται, εξαιτίας απόφραξης των καναλιών αποστράγγισης δακρύων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (Larousse Britannica). Έτσι, επιφέρεται καταστροφή των γαγγλιακών κυττάρων που βοηθούν την μεταφορά πληροφοριών μέσω του οπτικού νεύρου προς τον εγκέφαλο, και κατ' επέκταση αλλοιώσεις και περιορισμός της όρασης. Στην πράξη, η διαφορά ανάμεσα σε μια υγιή και μια γλαυκωματική κατάσταση οφθαλμού γίνεται αντιληπτή από την ασάφεια στα όρια που διαχωρίζουν το οπτικό νεύρο από τον αμφιβληστροειδή. Καθώς ο νευρικός ιστός που φέρει το οπτικό νεύρο χάνεται, το κέντρο του οπτικού δίσκου χάνει πλέον τις οπτικές του ίνες, ενώ όσες απομένουν μαζί με τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, μετατοπίζονται στην άκρη, καθώς δεν έχουν πλέον στήριξη. Εμφανίζεται

στο κέντρο του οπτικού δίσκου μια κοίλανση με αυξημένο μέγεθος συγκριτικά με την υγιή κατάσταση, διακυμάνσεις της οποίας σε τιμές άνω των 0.5 cup/disc ratio δημιουργούν υποψίες για παρουσία γλαυκώματος (Χανδρινός, 2018).

Τέλος βασικά αίτια υποστηριζόμενα από πολλά μέλη της κλινικής οφθαλμιατρικής φαίνεται να είναι και στρεσογόνοι παράγοντες.

3.1.3. Στάδια εξέλιξης νόσου

Τα αρχικά στάδια του γλαυκώματος μπορεί να μην περιλαμβάνουν καθόλου συμπτώματα. Σε περίπτωση που περιλαμβάνουν, αυτά αφορούν σε ήπια συστολή του κεντρικού και περιφερειακού οπτικού πεδίου. Τα σχετικά παρακεντρικά τυφλά σημεία του οπτικού πεδίου είναι οι περιοχές όπου οι μικρότεροι και αμυδρότεροι στόχοι δεν οπτικοποιούνται από τον ασθενή αποτελώντας οπτικά ελλείμματα (Glaucoma, 2015). Στο δεύτερο στάδιο, ξεκινάει η εκδήλωση της βλάβης των οπτικών ινών, με σταδιακή απώλεια της περιφερικής όρασης, ενώ στο τρίτο στάδιο αναπτύσσονται πλέον περιοχές χαρακτηριζόμενες από μειωμένη αντίληψη σε κρίσιμο βαθμό στο εκτός “κεντρικής περιοχής” μέρος του οπτικού πεδίου, δίνοντας την δυνατότητα τελικά στον ασθενή να διακρίνει μόνο το κεντρικό τμήμα μιας εικόνας, εξαιτίας περιορισμού της περιφερικής όρασης. Το τέταρτο στάδιο αφορά την περίπτωση που δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και δράση για την αντιμετώπιση της κατάστασης και περιλαμβάνει πλέον την επέκταση της βλάβης από την περιφέρεια προς το κέντρο (Khurana et al., 2015), με το πέμπτο στάδιο να οδηγεί μέχρι και σε μόνιμη τύφλωση. Το τελικό αυτό στάδιο περιλαμβάνει έντονο οφθαλμικό πόνο, και απουσία αντανάκλαστικού στο φως και απόκρισης της κόρης (Sit, 2006).

3.1.4. Θεραπεία

Ο σύγχρονος τρόπος διαχείρισης του γλαυκώματος την σημερινή εποχή στοχεύει περισσότερο στην ρύθμιση και συγκεκριμένα στην μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, αποσκοπώντας στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου με πιο ήπιο τρόπο (Noecker, 2006; Parikh et al., 2008). Στόχος είναι η τιμή της να είναι ίση ή χαμηλότερη από 18 mmHg σε ήπιο, 15 mmHg σε μέτριο και 12 mmHg σε σοβαρού σταδίου γλαύκωμα (Sihota et al., 2018). Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, η καταπολέμηση του γλαυκώματος επιδιώκεται και μέσω διαφόρων φαρμακευτικών (συνταγογραφούμενες σταγόνες, φάρμακα) ή/και χειρουργικών τεχνικών, όπως η καναλοπλαστική (Shingleton et al., 2008), η τραμπεκουλοπλαστική (Dada et al., 2016; Cillino et al., 2016), τα εμφυτεύματα παροχέτευσης γλαυκώματος (Lewis, 2014), το λέιζερ κ.ά. , που αποτελούν επί του παρόντος τους βασικούς άξονες της θεραπείας του γλαυκώματος (Weinreb et al., 2014). Η θεραπεία

του απόλυτου γλαυκώματος, του γλαυκώματος τελικού σταδίου δηλαδή, αποτελεί μια οδυνηρή διαδικασία που περιλαμβάνει μεθόδους, όπως η κυκλοκρυοπηξία, η κυκλοφωτοπηξία ή η ένεση αλκοόλης 99%.

Οι θεωρίες που εστιάζουν στα αγγεία και την μειωμένη αιματική ροή, αλλά και όσες στρέφονται σε πρωτογενείς νευροεκφυλιστικές συνθήκες, έχουν οδηγήσει σε μελέτες για διάφορες νέες, νευροπροστατευτικές θεραπείες. Πολλές από αυτές αφορούν στην συμπερίληψη διατροφικών συστατικών, μερικές από τις οποίες μπορεί θεωρούνται ήδη ασφαλείς με βάση τις απόψεις κλινικών ιατρών, ενώ άλλες βρίσκονται υπό δοκιμή. Το ψυχικό στρες θεωρείται επίσης, όπως προαναφέρθηκε, ένα πολύ βασικό αίτιο πρόκλησης γλαυκώματος και απώλειας όρασης, πράγμα που σημαίνει ότι η εκπαίδευση διαχείρισης του άγχους με χρήση διάφορων τεχνικών μπορεί να είναι χρήσιμες (Sabel et al., 2018). Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει μετά την επίτευξη της επιθυμητής τιμής ενδοφθάλμιας πίεσης, να γίνεται τακτική παρακολούθηση για την αξιολόγηση αυτής και της εξέλιξης της νόσου.

3.2. Εκφύλιση Ωχράς Κηλίδας

Η (ηλικιακή) εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί οφθαλμική πάθηση χαρακτηριζόμενη από σταδιακή επιδείνωση. Αποτελεί μια από τις πιο βασικές αιτίες σοβαρής έως και ολοκληρωτικής απώλειας όρασης παγκοσμίως (Ramin et al., 2015), αν και δεν καταλήγει συνήθως σε πλήρη τύφλωση αφού η περιφερική όραση συχνά παραμένει ανέπαφη. Αφορά σε ζημιές προκαλούμενες είτε σε τμήμα είτε σε ολόκληρη την περιοχή της ωχράς κηλίδας, λειτουργία της οποίας είναι η κεντρική όραση και η συλλογή του φωτός του περιβάλλοντος για αποστολή στον εγκέφαλο, στον έναν ή και στους δύο οφθαλμικούς βολβούς. Η περιοχή της ωχράς κηλίδας μπορεί να αποτελεί μόνο ένα μικρό ποσοστό (περίπου 2,1%) του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, με το υπόλοιπο περιφερικό πεδίο να παραμένει ανεπηρέαστο από τη νόσο, ωστόσο, σχεδόν το ήμισυ του οπτικού φλοιού είναι αφιερωμένο στην επεξεργασία πληροφοριών που προέρχονται από αυτήν, κάνοντας ξεκάθαρη την σοβαρότητα της νόσου της (Roberts, 2006). Αποτέλεσμα είναι η θόλωση της όρασης, με δυσκολία στην αναγνώριση προσώπων, ανάγνωση, οδήγηση κ.λπ. ειδικά σε συνθήκες ανεπαρκούς φωτισμού, καθώς και η ενδεχόμενη δημιουργία παραισθήσεων (National Eye Institute, 2015).

3.2.1. Παθοφυσιολογία και Αιτίες Πρόκλησης

Ο μηχανισμός δράσης της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, έχουν ωστόσο προταθεί ορισμένες θεωρίες, σχετιζόμενες με το οξειδωτικό στρες, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τις φλεγμονώδεις διεργασίες.

Παρατηρείται ανισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή κατεστραμμένων κυτταρικών συστατικών και στην επαρκή αποικοδόμηση αυτών, με αποτέλεσμα την συσσώρευση επιβλαβών προϊόντων, όπως η ενδοκυτταρική λιποφουσκίνη και τα εξωκυτταρικά drusen. Στα πρώιμα στάδια της νόσου, η αρχική ατροφία προσδιορίζεται με βάση κάποιες περιοχές λέπτυνσης ή αποχρωματισμού του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που προηγούνται της εκτεταμένης ατροφίας που έπεται. Στα πιο προχωρημένα στάδιά της, η ατροφία του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς ή/και η ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων πίσω από τον αμφιβληστροειδή, έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο των φωτοϋποδοχέων και την απώλεια της κεντρικής όρασης. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται περισσότερο στην υγρή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, καθώς η πάθηση κατατάσσεται σε δυο κατηγορίες.

Στην ξηρή (μη εξιδρωματική) μορφή, τα drusen συσσωρεύονται μεταξύ του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς, προκαλώντας ατροφία και ουλές στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Στην υγρή (εξιδρωματική) μορφή, που αποτελεί πιο σοβαρή μορφή, τα αιμοφόρα αγγεία αναπτύσσονται από το χοριοειδές (νεοαγγείωση) πίσω από τον αμφιβληστροειδή, αυξάνοντας τις πιθανότητες για διαρροή αίματος και υγρού, καταστρέφοντας τους φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς (Mullins et al., 2000). Η νεοαγγείωση οφείλεται στον παράγοντα VEGF που συσχετίζεται με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και η κατηγορία αυτή χαρακτηρίζεται από αιφνίδια θόλωση της κεντρικής όρασης.

Οι παραπάνω περιπτώσεις αφορούν τα τελικά στάδια της πάθησης, που διακρίνονται σε μη εξιδρωματική (ξηρή) και σε εξιδρωματική εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Η διαφορά των δύο μορφών έγκειται στην αλλαγή της ωχράς κηλίδας. Τα άτομα που πάσχουν από ξηρή μορφή παρουσιάζουν drusen, δηλαδή κυτταρικά υπολείμματα (δημιουργούμενα από συσσώρευση εξωκυτταρικών πρωτεϊνών και λιπιδίων) στην ωχρά κηλίδα τους που οδηγούν σε σταδιακή πρόκληση βλάβης των φωτοευαίσθητων κυττάρων και σε απώλεια όρασης. Οι ασθενείς της υγρής μορφής, εμφανίζουν αιμοφόρα αγγεία που αναπτύσσονται κάτω από την ωχρά κηλίδα, προκαλώντας διαρροή αίματος και υγρού μέσα στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (WebMD. retrieved 2022). Τα περιστατικά της μη εξιδρωματικής (ξηρής) εκφύλισης της ωχράς κηλίδας συχνά είναι ασυμπτωματικά ή χαρακτηρίζονται από σταδιακή απώλεια της κεντρικής όρασης, ενώ τα άτομα με εξιδρωματική (υγρή) εκφύλιση της ωχράς κηλίδας συνήθως χαρακτηρίζονται από μια ταχεία έναρξη απώλειας όρασης. Η πρώτη μορφή αποτελεί το 90% των περιπτώσεων (Mehta, 2015).

Το περιεχόμενο των drusen έχει βρεθεί πλούσιο σε μια οικογένεια ανοσο-διαμεσολαβητών. Ο συμπληρωματικός παράγοντας Η, μια μεγάλη, ευδιάλυτη, γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος, έχει αποδειχθεί σημαντικός αναστολέας φλεγμονών και ένας πολυμορφισμός που σχετίζεται με την πρόκληση νόσου στο γονίδιο CFH συνδέεται με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς

κηλίδας (Tzoumas et al., 2020; Hageman et al., 2005; Chen et al., 2006; Despriet et al., 2006). Έτσι, έχει αναπτυχθεί ένα παθοφυσιολογικό μοντέλο της οφθαλμολογικής αυτής πάθησης, σχετιζόμενο με την χρόνια, σε χαμηλό βαθμό συμπληρωματική ενεργοποίηση και φλεγμονή της ωχράς κηλίδας (Rohrer et al., 2010; Kunchithapautham et al., 2011).

Το χρωμόσωμα 10q26 στο LOC 387715, αποτελεί ένα ισχυρό προγνωστικό μέσο, αφού η πρόκληση πολυμορφισμού με εισαγωγή ή διαγραφή σε αυτή τη θέση, μειώνει την έκφραση του γονιδίου ARMS2 μέσω της αποσταθεροποίησης του mRNA που προκύπτει από αυτό (Fritsche et al., 2008). Άλλοι γονιδιακοί δείκτες που θεωρείται πως σχετίζονται με την εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελούν γονίδια που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της χοληστερόλης, (π.χ. ηπατική λιπάση, τρανσφεράση του εστέρα χοληστερόλης, η λιποπρωτεϊνική λιπάση κ.ά.) και τυχόν παραλλαγές σε αυτά, καθώς στα πρώιμα στάδια της νόσου, τα drusen εμφανίζονται πλούσια σε χοληστερόλη (Neale et al., 2010).

Παράγοντες που εντείνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της νόσου αυτής, αποτελούν η ηλικία, η διατροφή, το χρόνιο κάπνισμα και η εκτεταμένη έκθεση στον ήλιο, η εθνικότητα καθώς και το οικογενειακό ιστορικό των ατόμων (Tzoumas et al., 2020), με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να αποτελεί η ηλικία καθώς πρόκειται για πάθηση εκδηλωνόμενη κατά πλειοψηφία σε άτομα άνω των 50-60 ετών (Deangelis et al., 2011), ενώ υπεύθυνα αίτια θεωρούνται και ο κυτταρικός θάνατος των φωτοϋποδοχέων (Dunaief et al., 2002), η συσσώρευση λιποφουσκίνης (Finnemann et al., 2002) καθώς και η μεταβολική δυσλειτουργία του επιθηλίου της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς (Brown et al., 2019).

3.2.2. Στάδια Εξέλιξης Νόσου

Πρόκειται για νόσο που στα αρχικά στάδια είτε έχει απουσία συμπτωμάτων είτε εμφανίζεται ως ελαφρώς θολή/μειωμένη όραση στον έναν ή και στους δύο οφθαλμικούς βολβούς. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν (American Academy of Ophthalmology, 2015):

1. Παραμορφωμένη όραση, κατά την οποία ένα πλέγμα ευθύγραμμων γραμμών γίνεται αντιληπτό από τον ασθενή ως κυματιστό, ενώ τμήματα του πλέγματος αυτού μπορεί να φαίνονται κενά. Μπορεί ακόμη να υπάρχουν σκιές ή απουσιάζουσες περιοχές όρασης.
2. Αργή ανάκτηση της οπτικής ικανότητας μετά από έκθεση σε έντονο φως.
3. Μεγάλη μείωση της δραστηρικής οξύτητας και ευκρίνειας.
4. Θολή όραση.
5. Δυσκολία στην ακριβή διάκριση των χρωμάτων αλλά και αποχρώσεων αυτών.
6. Μειωμένη αντίληψη στην αντίθεση που διαχωρίζει τα όρια ενός αντικειμένου από τα όρια άλλου.
7. Οπτικές παραισθήσεις.

Σε πιο σπάνιες, οξείες καταστάσεις χαρακτηριζόμενες από έντονες επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων, μη θεραπεύσιμου γλαυκώματος κ.λπ., ωστόσο λίγοι ασθενείς με εκφύλιση της ωχράς κηλίδας οδηγούνται σε ολική απώλεια της όρασης (Roberts, 2006).

Η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας μπορεί να διακριθεί σε 3 στάδια: το πρώιμο, το ενδιάμεσο και το τελικό, κατηγοριοποίηση που συνήθως γίνεται με βάση την έκταση και των αριθμών των drusens. Η πάθηση φαίνεται να ξεκινά με την εμφάνιση μικρών κίτρινων εναποθέσεων (drusens) στην ωχρά κηλίδα, μεταξύ του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και του υποκείμενου χοριοειδούς, χωρίς αυτό να επηρεάζει την όραση στην πλειοψηφία των ασθενών αυτού του πρώιμου σταδίου, και χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα άτομα θα εκδηλώσουν απαραίτητα την νόσο. Το μέγεθός τους μπορεί να φτάσει μέχρι το πλάτος μιας μέσης ανθρώπινης τρίχας. Στην πραγματικότητα, η πλειονότητα των ατόμων άνω των 60 ετών που εκδηλώνουν drusens, δεν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με επιδείνωση της όρασης, με την πάθηση συχνά να χαρακτηρίζεται σε αυτό το σημείο ασυμπτωματική. Ο κίνδυνος εμφάνισης των συμπτωμάτων που προ-αναφέρθηκαν είναι υψηλότερος, όταν τα σκληρά αυτά εξιδρώματα (drusens) πληθαίνουν και αυξάνονται σε έκταση, καθώς τότε συνδέονται με διαταραχή στο μελαγχρωματικό κυτταρικό στρώμα που βρίσκεται υπό την ωχρά κηλίδα του οφθαλμού. Στο ενδιάμεσο αυτό στάδιο μπορεί να παρατηρηθεί μερική απώλεια όρασης, ωστόσο το στάδιο μπορεί και να μην γίνει αντιληπτό. Αξίζει να σημειωθεί ότι drusens που εμφανίζονται μεγάλα σε έκταση αλλά χαρακτηρίζονται μαλακά, θεωρείται ότι συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. Το τελικό στάδιο της πάθησης, ο αμφιβληστροειδής έχει υποστεί πλέον σοβαρή βλάβη και οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από απώλεια της κεντρικής όρασης, ενώ κατατάσσονται στις κατηγορίες της ξηρής και της υγρής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας που προαναφέρθηκαν (Ferris et al., 2013).

3.2.3. Θεραπεία

Στην περίπτωση της ξηρής εκφύλισης ωχράς κηλίδας δεν διατίθεται κάποια ουσιαστική θεραπεία, καθώς η ζημιά στην κεντρική όραση δεν δύναται να αποκατασταθεί. Το 2023 αναφέρθηκε ότι η χρωστική ουσία λιποφουσκίνη μπορεί να διασπαστεί με τη βοήθεια μελανίνης και φαρμάκων μέσω ενός νέου μηχανισμού που έχει τη δυνατότητα να μειώνει τον σχηματισμό του drusens, όσο βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη. Παράγοντες που περιορίζουν την επιδείνωση της νόσου είναι η σωματική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και η επιλογή κατάλληλων διατροφικών συνηθειών (Lyu et al., 2023). Η υγρή μορφή της οφθαλμικής αυτής πάθησης αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά μεταξύ άλλων με ενέσεις που περιέχουν εγκεκριμένους αναστολείς VEGF υπό μορφή φαρμάκων (Sarwar et al., 2016; Nguyen,

2020), με επεμβάσεις λέιζερ (Lindsley et al., 2016), με φωτοδυναμική θεραπεία κ.ά., με σκοπό την καταστροφή των νέων αγγείων (Meads, 2003).

3.3. Οξειδωτικό Στρες & Οφθαλμικές Παθήσεις

Ως οξειδωτικό στρες αναφέρεται η ανισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών συστημάτων στα κύτταρα και τους ιστούς, που προκύπτει από την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), καθώς κι από την ανικανότητα των βιολογικών συστημάτων να απενεργοποιούν αυτά τα τοξικά μόρια και να επιδιορθώνουν τις βλάβες που προκύπτουν εξαιτίας τους.

Σε οξειδωτικό στρες οφείλεται μερικώς και πληθώρα οφθαλμολογικών παθήσεων, ανάμεσά τους ο καταρράκτης, η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, το γλαύκωμα, εκφυλιστικές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Cai et al., 2000; Kowluru, 2014). Ο ανθρώπινος οφθαλμικός βολβός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε οξειδωτικές βλάβες, εξαιτίας της έντονης μεταβολικής του δραστηριότητας, της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και της άμεσης επαφής του με το οξυγόνο. Στους παράγοντες πρόκλησης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD), θεωρείται πως συμβάλλει και το οξειδωτικό στρες, καθώς οι ενεργές μορφές οξυγόνου μπορεί να βλάψουν τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, οδηγώντας σε εξασθένηση της κεντρικής όρασης (Kauppinen et al., 2016). Όσον αφορά το γλαύκωμα, παρά το ότι ο μηχανισμός εμφάνισής του δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, θεωρείται πως τα αυξημένα επίπεδα ROS σε συνδυασμό με μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα αποτελούν παράγοντα πρόκλησης, καθώς έχουν παρατηρηθεί σε γλαυκωματώδη μάτια (Izzotti et al., 2006). Λοιπές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, θεωρείται πως οφείλονται εν μέρει στον παράγοντα του οξειδωτικού στρες, με αποτέλεσμα βλάβες των κυττάρων του και των αιμοφόρων αγγείων, και συχνό αποτέλεσμα την απώλεια όρασης (Kowluru et al., 2007).

Καθώς το φαινόμενο αυτό αποτελεί σύνηθες αίτιο πρόκλησης βλαβών στον ανθρώπινο οφθαλμό, η πιθανή συμβολή ποικίλων αντιοξειδωτικών φυτικής προέλευσης μέσω της ένταξής τους στην διατροφή με σκοπό την πρόληψη και διόρθωσή τους, έχει στρέψει την παγκόσμια ιατρική κι επιστημονική κοινότητα προς αυτήν την ερευνητική κατεύθυνση (Perez-Garmendia et al., 2020).

Ο ανθρώπινος οργανισμός μεταξύ διαφόρων στρατηγικών για την αποτροπή της οξείδωσης, στρέφεται και στην χρήση αντιοξειδωτικών ενζύμων (πχ. CAT, SOD, GSH-px), με μερικά από αυτά να χρειάζονται μικροθρεπτικά συστατικά, όπως ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, ο χαλκός και το μαγγάνιο προκειμένου να λειτουργήσουν σωστά (Gulcin, 2020). Εναλλακτική λύση για την ελαχιστοποίηση ή και εξουδετέρωση του οξειδωτικού στρες, δύναται να

επιτευχθεί και με συνδυαστική πρόσληψη αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών, όπως οι βιταμίνες C και E ή και το βήτα-καροτένιο (Wolanciej et al., 2016). Ο συνδυασμός των διαφόρων θρεπτικών στοιχείων συνίσταται με βάση διάφορες κλινικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών, χωρίς να αποκλείεται και να παρεμποδίζεται η μεμονωμένη συμβολή του καθενός στην πρόληψη και καταπολέμηση διαφόρων οφθαλμολογικών παθήσεων και χωρίς να παρεμποδίζει το ένα συστατικό την δράση του άλλου (Harej et al., 2019; Slavona-Kazakova et al., 2021; Sentkowska et al., 2019; Aliaga et al., 2018). Για τις περισσότερες οφθαλμικές παθήσεις, αξιολογήθηκε ως αποτελεσματική η χορήγηση μείγματος αντιοξειδωτικών και πληθώρα ασθενών υποβλήθηκαν ανά τα χρόνια σε επιτυχείς στις περισσότερες περιπτώσεις θεραπείες που περιλάμβαναν συγκεκριμένους συνδυασμούς, ορισμέ-νες φορές υψηλών δόσεων, ψευδαργύρου και πολυβιταμινών [πχ. 500 mg βιταμίνης C, 15 mg β-καροτενίου, 400 μονάδες (περίπου 270 mg), βιταμίνης E, 80 mg ψευδαργύρου και 2 mg χαλκού] (Akuffo et al., 2015; Stringham et al., 2016).

Κλινικές μελέτες πάνω στις προαναφερόμενες παθολογικές καταστάσεις, έχουν παρουσιάσει τις δοσολογίες που προτείνονται προς ημερήσια κατανάλωση αλλά και αυτές που δεν συνίσταται να υπερβαίνονται στα διάφορα μείγματα ενώσεων που παρασκευάζονται. Σκοπός είναι να επιτυγχάνεται η μέγιστη δράση του καθενός σε κατάλληλα ποσοτικά όρια ημερήσιας πρόσληψης, ώστε να εξασφαλίζεται η αποφυγή του πιθανού ανταγωνισμού μεταξύ τους ή η αναποτελεσματική συσσώρευσή τους (AREDS report, 2001).

4. Συμπληρώματα Διατροφής

Η μελέτη των όρων που αφορούν στην αγορά των συμπληρωμάτων διατροφής είναι αναγκαία προκειμένου να καταλήξουμε ή μη στην συμπερίληψη των ουσιών που αναλύθηκαν παραπάνω στα αναπτυσσόμενα συμπληρώματα διατροφής που σχεδιάζει η παρούσα εργασία.

Οι εντατικοί ρυθμοί της σύγχρονης ζωής, αιτία αύξησης και εμβάθυνσης των αναγκών και απαιτήσεων του αγοραστικού κοινού μεταβάλλουν τις κατευθύνσεις κίνησης των φαρμακοβιομηχανιών. Το ολοένα πιο έντονο ενδιαφέρον των καταναλωτών για το ευ ζην καθώς και η ολοένα μεγαλύτερη καταπόνηση της όρασης εξαιτίας της πολύωρης έκθεσης σε οθόνες, δείχνουν μια ξεκάθαρη προτίμηση προς την αξιοποίηση στο μέγιστο των οφελών της φύσης. Έτσι λοιπόν, ο σχετικά νέος κλάδος των συμπληρωμάτων διατροφής, που άξονα ανάπτυξης και δράσης έχουν την βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης υγείας με χρήση φυσικών βιοδραστικών ουσιών, έρχεται να παρουσιάσει σκευάσματα που δεν απαιτούν κλινικές δοκιμές για να κυκλοφορήσουν στην αγορά, αφού το είδος και οι ποσότητες των

συστατικών που τα απαρτίζουν, θεωρούνται απαλλαγμένα από παρενέργειες και τοξική δράση, ευεργετικά για τον ανθρώπινο οργανισμό και συχνά ευρέως χρησιμοποιούμενα ακόμα και στην βιομηχανία των τροφίμων.

Τα φυτά έχουν ανέκαθεν υπάρξει κύρια πηγή άντλησης θρεπτικών συστατικών για την παρασκευή τόσο φαρμάκων όσο και συμπληρωμάτων διατροφής, με την αξιοποίηση τους να εφαρμόζεται από την αρχαιότητα ακόμα. Στην αρχή αυτή, βασίστηκε και η παρούσα εργασία. Η συσχέτισή τους με την συμβολή στο ευ ζην, οδήγησε στην δημιουργία μιας νέας γενιάς μεθόδων και προϊόντων πρόληψης και ενίσχυσης φαρμακευτικών αγωγών για την θεραπεία παθολογικών καταστάσεων, όπως τα συμπληρώματα διατροφής και τα λειτουργικά τρόφιμα, που εδραιώνονται στις διεθνείς αγορές ολοένα και περισσότερο, υποστηρίζοντας μια ολιστική προσέγγιση απέναντι σε θέματα υγείας, μάλλον πιο αποτελεσματική από την αντιμετώπιση με μεμονωμένα σκευάσματα προχωρημένων παθολογικών καταστάσεων. Ταυτόχρονα προσδίδεται μεγαλύτερη αξία στον γεωργικό τομέα, ενώ καλύπτονται και οι ανεπαρκείς από την δίαιτα προσλήψεις βιοδραστικών, θρεπτικών ουσιών απαραίτητων για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού και την ενίσχυση φαρμακευτικών αγωγών (Raskin et al., 2002).

Για να οριστεί ένα σκεύασμα ως συμπλήρωμα διατροφής, θα πρέπει να αποσκοπεί στην συμπλήρωση της διατροφής των ατόμων. Πρόκειται για σκευάσματα διαφόρων μορφών, όπως χάπια, κάψουλες, δισκία, σκόνες ή υγρά (Office of Dietary Supplements, archived on 2020), που συνήθως περιέχουν θρεπτικά συστατικά είτε εξαγόμενα από πηγές τροφίμων είτε συνθετικά. Η δεύτερη περίπτωση αποσκοπεί στην επίτευξη της συμπερίληψης των αναγκών ποσοτήτων για κατανάλωση. Τα θρεπτικά συστατικά συνήθως κατηγοριοποιούνται σε βιταμίνες, μέταλλα, φυτικές ίνες, λιπαρά οξέα και αμινοξέα, αλλά και ενώσεις φυτικής, ζωικής ή μικροβιακής προέλευσης καθώς και προϊόντα ζύμωσης, όλα σε διάφορες μορφές (π.χ. εκχυλίσματα, αφυδατωμένες ή συμπυκνωμένες μορφές) (Σκουρολιάκου), που ενώ μπορεί να μην θεωρούνται ως απαραίτητες για τη ζωή, και επομένως δεν αποτελούν θρεπτικά συστατικά από μόνα τους, ούτε υποκατάστατα τροφών (Yan, 2015; The American journal of clinical nutrition, 2007), χαρακτηρίζονται από ευεργετικά αποτελέσματα. Στις Η.Π.Α., ο "νόμος για τα συμπληρώματα διατροφής για την υγεία και την εκπαίδευση του 1994" ορίζει τα συμπληρώματα διατροφής, ως παρασκευάσματα που μπορεί να περιλαμβάνουν εκτός των παραπάνω, και διαιτητικές ουσίες, για τη συμπλήρωση της δίαιτας των ατόμων και την αύξηση της συνολικής διατροφικής πρόσληψης, συμπυκνώματα, μεταβολίτες, και εκχυλίσματα. Η επισήμανση των σκευασμάτων αυτών ως συμπληρώματα διατροφής είναι απαραίτητη, ενώ πρέπει να προορίζεται για κατάποση και σε καμία περίπτωση να μην αφορούν σε χρήση ως συμβατικό φαγητό ή ως αποκλειστικό στοιχείο ενός γεύματος ή της δίαιτας, να μη αποτελεί φαρμακευτικό σκεύασμα, αντιβιοτικό ή βιολογικό (Office of Inspector General, 2003). Ακόμη δεν θα πρέπει να αποτελούν

συντηρητικές ουσίες (Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About Medical Foods, 2016), και μορφές που κατατάσσονται στα ρινικά σπρέι ή στα τοπικά εναποθέματα, π.χ. λοσιόν που εφαρμόζονται στο δέρμα, δεν πληρούν τις προϋποθέσεις. Παρόμοιος ορισμός δίνεται και από την νομοθεσία της Ε.Ε. (Yan, 2015; The American journal of clinical nutrition, 2007), αφού ως συμπληρώματα διατροφής, ορίζονται σύμφωνα με την οδηγία Food Supplements Directive (FSD) 2002/46/EC, τα βρώσιμα προϊόντα που στόχο έχουν να ενισχύσουν την κανονική (καθημερινή) διατροφή και τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικό ή βιοδραστικό αποτέλεσμα (Επίσημη εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης).

Τα συστατικά των συμπληρωμάτων μπορεί να προέρχονται ακόμη από μύκητες ή βακτήρια, καθώς και ζωικές πηγές, με ουσίες όπως το κολλαγόνο προερχόμενο από πουλερικά ή ψάρια να κατατάσσονται στην τελευταία κατηγορία. Τα συστατικά τους μπορεί επίσης να είναι συνθετικά αντίγραφα φυσικών ουσιών (π.χ. μελατονίνη) (Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, Institute of Medicine, & National Research Council of the National Academies, 2004). Σε κάθε περίπτωση, τα συμπληρώματα και η παραγωγή τους συνοδεύονται από νομοθεσίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφάλεια τους, ενώ πρέπει να φέρουν και την κατάλληλη επισήμανση ("Food Supplements". European Food Safety Authority, European Commission, 2009). Παρ' όλα αυτά, δεν απαιτείται κυβερνητική έγκριση για την παρασκευή ή την κυκλοφορία τους στην αγορά, ενώ αναλύσεις γίνονται συνήθως μόνο σε περιπτώσεις που πρέπει να παρθεί απόφαση για την απόσυρση και αναίρεση της κυκλοφορίας τους (Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, Institute of Medicine, & National Research Council of the National Academies, 2004).

Η χορήγησή τους μπορεί να πραγματοποιηθεί με λήψη δια της στοματικής οδού ή χορήγηση δια της ρινικής οδού, με υπογλώσσια ή ενέσιμη χορήγηση, καθώς και με εμφύτευση (DSHEA, 1994; Haller et al., 2008).

Η βιομηχανία των συμπληρωμάτων διατροφής, είχε αξία 151,9 δισεκατομμυρίων δολαρίων το 2021 ("Dietary Supplements Market Size & Trends Report, 2021–2028," 2021), ενώ κυκλοφορούν περισσότερα από 50.000 προϊόντα συμπληρωμάτων διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες ("Dietary Supplement Label Database", 2017), τα οποία καταναλώνει συστηματικά περίπου το 50% του αμερικανικού, ενήλικου πληθυσμού. Οι πολυβιταμίνες αποτελούν το πιο συχνά επιλεγμένο προϊόν μεταξύ των τύπων συμπληρωμάτων διατροφής (Park, 2013).

4.1. Η θέση των συμπληρωμάτων διατροφής στην ενίσχυση της οφθαλμικής υγείας

Τα συμπληρώματα διατροφής συνίστανται σε άτομα με (ηλικιακή) εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, με στόχο τη μείωση της βλάβης που προκαλείται στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα με βάση αντιοξειδωτικές ενώσεις. Τα σκευάσματα που συνήθως προτείνονται είναι γνωστά ως AREDS, και περιλαμβάνουν συνήθως συγκεκριμένες βιταμίνες και μέταλλα, όπως η βιταμίνη E και C, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός (για αποφυγή ανεπάρκειας χαλκού σχετιζόμενη με ψευδάργυρο), η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη, καθώς υπάρχουν στοιχεία πως η λήψη βιταμινών και μετάλλων μπορεί να συμβάλλει στην καταπολέμηση και την επιβράδυνση της νόσου αυτής, καθώς και στην ενδεχόμενη ενίσχυση της οπτικής οξύτητας σε άτομα που βρίσκονται στα ενδιάμεσα στάδια της (Apte, 2021). Βάση για την ανάπτυξή τους αποτέλεσε μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Ματιών (NEI, 1992; Age-Related Eye Disease Study Research Group, 1999), στην οποία συμμετείχαν περισσότερα από 5.000 άτομα, ηλικίας 55-80 ετών, χαρακτηριζόμενα από ενδιάμεσα ή προχωρημένα στάδια εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) αλλά και καταρράκτη. Σκοπός ήταν η εξαγωγή επιστημονικών συμπερασμάτων σχετικά με το εάν η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες, βιταμίνες και μέταλλα θα μπορούσε να επιβραδύνει την περεταίρω επιδείνωση των προαναφερόμενων παθήσεων. Μια παρόμοια έρευνα ξεκίνησε το 2006, βασιζόμενη στην πρώτη (AREDS), με συμμετοχή 4.203 ατόμων, ηλικίας 50-85, με ενδιάμεσα στάδια εκφύλισης ωχράς να χαρακτηρίζουν είτε έναν είτε και τους δύο οφθαλμούς, αλλά και με συνδυασμό ενδιάμεσης και προηγμένης εκφύλισης και στους δύο βολβούς (AREDS2 Research Group et al., 2012). Σκοπός ήταν ο εμπλουτισμός και η περεταίρω συγκεκριμενοποίηση της φόρμουλας που προέκυψε από την προηγούμενη έρευνα. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις έρευνες AREDS και AREDS2, απέδειξαν πως τα συμπληρώματα διατροφής, φάνηκαν αποτελεσματικά σε επαρκή βαθμό ως προς την επιβράδυνση της επιδείνωσης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας ακόμη κι όταν η πάθηση βρισκόταν σε ανεπτυγμένο στάδιο κατά περίπου 25%. Ακόμη, τα ω-3 λιπαρά οξέα, δεν φάνηκαν αποτελεσματικά για τις εξεταζόμενες νόσους, ενώ η φόρμουλα AREDS2 ενδείκνυται με μεγαλύτερη ασφάλεια και σε καπνιστές, καθώς δεν περιέχει βήτα-καροτένιο, μια ουσία που έχει συσχετιστεί με την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 1999; AREDS2 Research Group et al., 2012).

Δεν υπάρχουν ωστόσο επαρκείς ενδείξεις ότι η συμπλήρωση μικροθρεπτικών συστατικών αποτρέπει την εξέλιξη της νόσου σε άτομα που διανύουν τα τελικά στάδια ή ότι αποτρέπει την σίγουρη εμφάνισή της σε υγιή άτομα (Evans et al., 2023).

5. Κύρια Σύσταση Συμπληρωμάτων

5.1. Τα φλαβονοειδή και τα οφέλη τους για την οφθαλμική υγεία

Οι κύριες φαινολικές ενώσεις που εντοπίζονται στα γίγαρτα σταφυλίου περιλαμβάνουν εκτός από τις ανθοκυανίδες, στιλβένια, φλαβονόλες, φλαβάν-3-όλες, και φαινολικά οξέα (Machado et al., 2017). Η επιστημονική εστίαση γίνεται περισσότερο στα κουκούτσια του φρούτου παρά στην φλούδα του καρπού, καθώς η συγκέντρωση φλαβονοειδών εκεί είναι μέχρι και δέκα φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με την σάρκα του καρπού (Tang et al., 2018). Από τις πιο σημαντικές φλαβονόλες είναι μεταξύ άλλων η κερκετίνη (Machado et al., 2017), η λουτεολίνη (luteolin) (Pasini et al., 2019) και η ανθοκυανιδίνη κυανιδίνη-3-γλυκοζίτης (Tang et al., 2018). Άλλα συστατικά των γιγάρτων που χάρη στην προστασία τους έναντι στο οξειδωτικό στρες κέντρισαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, είναι τα μονομερή φλαβάν-3-ολών κατεχίνης κι επικατεχίνης, καθώς και οι αντίστοιχες ολιγομερείς τους μορφές (π.χ. γαλλοκατεχίνη), που καλούνται προανθοκυανιδίνες (Bagchi et al., 2000; Ma et al., 2017), (Chen et al., 2017). Αυτό βρίσκει σύμφωνους και τους De Freitas et al. (1998), που υποστηρίζουν πως οι σπόροι σταφυλίου περιέχουν προανθοκυανιδίνες τύπου Β στην γαλλοϋλιωμένη και νογαλοϋλιωμένη μορφή τους.

5.1.1. Προανθοκυανιδίνες και η Απομόνωσή τους

Ως προς την απομόνωση των προανθοκυανιδινών από τους σπόρους σταφυλίου, έχουν εφαρμοστεί διάφορες τεχνικές εκχύλισης. Η συμβατική μέθοδος περιλαμβάνει χρήση οργανικών διαλυτών, όμως οι χαμηλές συγκεντρώσεις τελικής ουσίας και ο μη βιώσιμος χαρακτήρας τους, κάνουν προηγμένες τεχνολογίες σχετικές με πράσινες εκχυλίσσεις που περιλαμβάνουν ένα στάδιο συγκέντρωσης/καθαρισμού να φαίνονται πιο δελεαστική εναλλακτική για την παραγωγή εκχυλισμάτων προς αξιοποίηση στους κλάδους των τροφίμων και της υγείας (Lucarini et al., 2018). Άλλες μέθοδοι που έχουν μελετηθεί αρκετά αφορούν στην ενζυμική επεξεργασία, τα παλμικά ηλεκτρικά πεδία, την υποβοηθούμενη από μικροκύματα εξαγωγή, την υποβοηθούμενη με υπερήχους εκχύλιση και την εξαγωγή υπερκρίσιμου και υποκρίσιμου υγρού, αν και η βιομηχανική εφαρμογή δεν είναι ακόμα δυνατή για όλες τους (Lucarini et al., 2018; Barba et al., 2015). Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι στο στάδιο συγκέντρωσης/καθαρισμού θα μπορούσε να εφαρμοστεί και με καθαρισμό ρητινών ανταλλαγής ή με διήθηση μεμβράνης (Pasini et al., 2019; Nawaz et al., 2006; Cassano et al., 2018).

Σύμφωνα με τους Kuhnert et al. (2015), οι οποίοι προέβησαν σε ανάλυση διαφόρων εκχυλισμάτων σπόρων σταφυλίου διαθέσιμων στο εμπόριο, εφαρμόζοντας την εργαστηριακή

μέθοδο HPLC-FLD, και προσδιόρισαν μια μέση συνολική περιεκτικότητα σε προανθοκυανιδίνες, προέκυψε ότι η συγκέντρωσή τους μπορεί να κυμανθεί μεταξύ 76 και 99%. Τα πολυμερή (με βαθμό πολυμερισμού >5) κυμάνθηκαν από 47 έως 81% (w/w), τα μονομερή και τα διμερή αποτελούσαν το 7–14% (w/w) και τα γαλλοϋλιωμένα μονομερή, διμερή, τριμερή και τετραμερή κυμάνθηκαν από 0 έως 5,3% (w/w). Ένας τέτοιος προσδιορισμός που αξιολογεί την περιεκτικότητα σε προανθοκυανιδίνες των εκχυλισμάτων, είναι αρκετά σημαντικό να διενεργείται πριν την δημιουργία και ανάπτυξη μιας κλινικής δοκιμής με χρήση προϊόντος παράγωγου σταφυλιού. Σύμφωνα με τους Kuhnert et al. (2015), τα αποτελέσματα που προκύπτουν από φασματοφωτομετρικές δοκιμασίες, που συνήθως χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ολικής περιεκτικότητας σε προανθοκυανιδίνες στα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού, είναι πολύ διαφορετικά από τα αντίστοιχα που προκύπτουν με εφαρμογή μεθόδων HPLC, κάτι που θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν όταν αγοράζονται τυποποιημένα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού και χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των in vivo δραστηριοτήτων τους.

5.1.2. Ιδιότητες Προανθοκυανιδινών

Οι βιολογικές, φαρμακολογικές και φαρμακευτικές ιδιότητες των προανθοκυανιδινών έχουν διερευνηθεί εκτενώς, ειδικά όσες συσχετίζονται με την δέσμευση και αδρανοποίηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η ικανότητα δέσμευσης των τελευταίων, έχει προσδιοριστεί με μεθόδους χημειοφωταύγειας και αναγωγή του κυτοχρώματος c. Σε συγκέντρωση 100 mg/l, το GSPE (grape seed proanthocyanidin extract) εμφάνισε 78-81% αναστολή του ανιόντος υπεροξειδίου (υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2) και της ρίζας υδροξυλίου (υδροξύλιο OH). Κάτω από παρόμοιες συνθήκες, η βιταμίνη C περιόρισε αυτές τις δύο ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κατά περίπου 12-19%, ενώ η βιταμίνη E κατά 36-44%. Ο συνδυασμός υπεροξειδικής δισμουτάσης (superoxide dismutase) και καταλάσης ανέστειλε το ανιόν υπεροξειδίου κατά περίπου 83%, ενώ η μανιτόλη είχε ως αποτέλεσμα 87% αναστολή της ρίζας υδροξυλίου. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το GSPE είναι πιο ισχυρός καθαριστής ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε σύγκριση με τις βιταμίνες C και E (Bagchi et al., 1997). Για να θεωρηθεί μια προανθοκυανιδίνη αντιοξειδωτική ένωση, θα πρέπει να πληροί δύο βασικές προϋποθέσεις: (i) σε χαμηλές συγκεντρώσεις συγκριτικά με το προς οξείδωση υπόστρωμα, να καθυστερεί, ή να αποτρέπει την αυτοοξειδωση ή τον οξειδωτικό τραυματισμό που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και (ii) το παραγόμενο προϊόν μετά τον καθαρισμό να είναι σταθεροποιημένο με ενδομοριακό δεσμό υδρογόνου σε περαιτέρω οξείδωση (Shahidi και Wanasundara, 1992).

Εκτός από τη δέσμευση ελεύθερων ριζών και την αντιοξειδωτική δράση σε κυτταρικό επίπεδο, οι προανθοκυανιδίνες εμφανίζουν σε επίπεδο οργανισμού, καρδιοπροστατευτικές

και αγγειοδιασταλτικές (ενίσχυση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων καθώς και της ευθραυστότητας τους), αντιαλλεργικές, αντιβακτηριακές, ανοσοδιεγερτικές, αντικαρκινικές, αντιικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Bagchi et al., 1997; Bagchi et al., 1998), καθώς και δεσμευτική δράση έναντι των ενζύμων A2 φωσφογονάση, κυκλοξυγονάση και λιποξυγονάση (Salah et al., 1995, Rice-Evans et al., 1996). Σε *in vitro* πειράματα, αποτελέσματα έδειξαν ότι οι προανθοκυανιδίνες μπορούν να αναστέλλουν μη ανταγωνιστικά τη δράση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται σε αντιδράσεις παραγωγής ελεύθερων ριζών, αλλά και των ενζύμων ελαστάση, κολλαγενάση, υαλουρονιδάση και β-γλυκουρονιδάση (Bombardelli et al., 1997; Hatano et al., 1990). Ακόμη, έχουν την ικανότητα αναστολής της υπεροξειδωσής λιπιδίων, και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Murray et al., 1999; Bagchi et al., 1997; Bagchi et al., 1998; Robert et al., 1990).

6. Σχεδιασμός Προϊόντων

Ακολουθεί η παρουσίαση των συστατικών που επιλέχθηκαν να απαρτίζουν τα συμπληρώματα διατροφής.

6.1. Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλιού και Εκχύλισμα Σταφίδας

Το εκχύλισμα γιγάρτων σταφυλιού αλλά και το εκχύλισμα σταφίδας, έχει δείξει μέσα από ποικίλες κλινικές μελέτες ευεργετικές επιδράσεις σε πληθώρα παθήσεων του ανθρωπίνου σώματος, -μεταξύ άλλων απέναντι στον διαβήτη (Prasain et al., 2009) και την εγκεφαλοαγγειακή βλάβη οφειλόμενη σε υπέρταση (Chacón et al., 2009), αλλά και συμβολή στην ρύθμιση του μεταβολισμού και την βελτίωση της εντερικής χλωρίδας (Yang et al., 2018; Pons et al., 2017). Οι αντιοξειδωτικές αυτές δράσεις οφείλονται κυρίως στις προανθοκυανιδίνες, την κατηγορία φλαβονοειδών που αποτελούν το πιο ενεργό συστατικό του εκχυλίσματος μεταξύ των βιοδραστικών συστατικών που εντοπίζονται στο εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού (Sherif et al., 2017). Όπως προαναφέρθηκε, έχει αποδειχθεί πως οι προανθοκυανιδίνες σπόρων σταφυλιού, αποτελούν πιο ισχυρούς δεσμευτές ελεύθερων ριζών συγκριτικά με τις βιταμίνες C, E αλλά και το β-καροτένιο, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (Bagchi et al., 2014). Ο πιο αναγνωρισμένος μηχανισμός δράσης τους, έγκειται στην αναστολή της υπεροξειδωσής λιπιδίων, με επακόλουθο την αναστολή παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και, ως εκ τούτου, την προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από απόπτωση. Άλλες δράσεις αφορούν μεταξύ άλλων στην ενζυμική αναστολή, στην προστασία του DNA από διάσπαση, στην αντιφλεγμονώδη δράση, στην διέγερση της παραγωγής κυτταροκινών για καλύτερη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων, στην

μείωση της διαπερατότητας και της ευθραυστότητας των τριχοειδών και στην σκλήρυνση των μεμβρανών (Upadhyay et al., 2015).

Όσον αφορά την ευεργετική επίδραση των γιγάρτων σταφυλίου και του εκχυλίσματός τους σε οφθαλμολογικές παθήσεις, αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι όχι μόνο είναι υπαρκτές αλλά και αρκετά ισχυρές (Lee et al., 2005). Η τρέχουσα βιβλιογραφία συμφωνεί σχετικά με την πιθανή προστατευτική αντιοξειδωτική βιοδράση του εκχυλίσματος σπόρων σταφυλίου έναντι του οξειδωτικού στρες όπως προέκυψε από *in vivo* μελέτες. Οι Mani Satyam et al. (2000) έδειξαν σε μια *in vivo* μελέτη πραγματοποιούμενη σε αρουραίους πως η χορήγηση εκχυλίσματος γιγάρτων σταφυλίου μία ημέρα πριν από την χορήγηση σεληνικού νατρίου (Na_2SeO_3), -ουσίας ικανής να επάγει την εμφάνιση καταρράκτη σε ζώα-, συνέβαλε καθοριστικά στην βελτίωση της πάθησης (Bagchi et al., 2000). Οι προστατευτικές δράσεις των προανθοκυανιδινών των γιγάρτων σταφυλίου στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς έχουν επίσης επιβεβαιωθεί από μια σημαντική έρευνα των Li et al. (2019) επίσης σε ποντίκια, οι οποίοι υποστηρίζουν μια πιθανώς πολλά υποσχόμενη θεραπευτική δράση του εκχυλίσματος γιγάρτων σταφυλίου στον περιορισμό του γλαυκώματος (Li et al., 2020).

Υπάρχει ωστόσο και μια πληθώρα κλινικών μελετών που συνδέουν το εκχύλισμα γιγάρτων σταφυλίου με οφθαλμολογικές παθήσεις, αποδεικνύοντας την ευεργετική του δράση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η κλινική μελέτη των Moon et al. (2019) για τον έλεγχο της πιθανής αποτελεσματικότητας εκχυλίσματος προανθοκυανιδίνης από σπόρους σταφυλίου (GSPE) χορηγούμενου από του στόματος σε ασθενείς με μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε τρεις ομάδες συνολικά αποτελούμενες από 124 συμμετέχοντες, ηλικίας 40-78 ετών, που χαρακτηρίζονταν από πάχυνση του αμφιβληστροειδούς με σκληρά εξιδρώματα και μέση καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα με τιμή 0,8, χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, calcium dobesilate (CD 750 mg/ημέρα) και GSPE (150 mg/ημέρα) δια του στόματος για έως και 12 μήνες. Κύριο αποτέλεσμα αποδείχθηκε η βελτίωση των σκληρών εξιδρωμάτων κατά τουλάχιστον 1 βαθμό σε μια κλίμακα των 10 βαθμών, η οποία ήταν και πιο έντονη στην ομάδα που έλαβε το GSPE συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε το CD. Στην ομάδα GSPE, ο συνολικός όγκος της ωχράς κηλίδας μετά το πέρας των 9 μηνών θεραπείας ήταν σημαντικά μειωμένος συγκριτικά με εκείνον στην έναρξη της κλινικής μελέτης. Τέσσερις περιπτώσεις στην ομάδα χορήγησης του GSPE και 2 στην ομάδα χορήγησης του CD εμφάνισαν πιθανές παρενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία, όλες όμως γαστρεντερικού χαρακτήρα. Τελικό αποτέλεσμα αποτέλεσε πως η από του στόματος θεραπεία με GSPE για 1 χρόνο βελτίωσε σημαντικά και πιο αποτελεσματικά από το calcium dobesilate τα σκληρά εξιδρώματα σε ασθενείς με μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Moon et al., 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση των Davinelli et al. (2021) έδειξε επίσης ότι ευρύτερα τα φλαβονοειδή έχουν ευεργετικές επιδράσεις σε ποικίλες οφθαλμολογικές παθήσεις. Το σχετικά χαμηλό κόστος τους, το γεγονός ότι δεν συνοδεύονται από σοβαρές παρενέργειες και η εύκολη πρόσβαση σε αυτά, κάνουν τις ενώσεις αυτές ελκυστικά συστατικά συμπληρωμάτων διατροφής με στόχο την ενίσχυση της ανθρώπινης όρασης (Davinelli et al., 2021).

Ενδιαφέρον εμφανίζουν και αποτελέσματα κλινικών μελετών διεξαγόμενων από τους Ohguro et al. βασιζόμενων σε ανθοκυανίνες μαύρης σταφίδας. Η πρώτη κλινική μελέτη τους (2012) σχετιζόμενη με το γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, και πραγματοποιούμενη σε 38 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν σταγόνες κατά του γλαυκώματος ή εικονικό φάρμακο. Στα μισά άτομα που χορηγήθηκαν ανθοκυανίνες μαύρης σταφίδας δια της στοματικής οδού για διάστημα 24 μηνών (50 mg/ημέρα, n=19), παρατηρήθηκαν ως κύριο αποτέλεσμα καλύτερες τιμές και βελτίωση στην μέση απόκλιση των αποτελέσματα του αναλυτή οπτικών πεδίων Humphrey, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των γλαυκωματικών αλλοιώσεων, καθώς και αυξημένες ροές του οφθαλμικού αίματος συγκριτικά με τους ασθενείς που χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Αντίστοιχα αξιόλογες αλλαγές δεν παρατηρήθηκαν στην ενδοφθάλμια πίεση. Τελικό συμπέρασμα των ερευνητών ήταν η ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανθοκυανινών μαύρης σταφίδας συμπληρωματικά ωστόσο της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (Ohguro et al., 2012).

Συμπληρωματική έρευνα των Ohguro et al. (2013), ήταν και αυτή που διερεύνησε την συμβολή ανθοκυανινών μαύρης σταφίδας στην βελτίωση της ισορροπίας της ενδοφθάλμιας πίεσης τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με γλαύκωμα. Τα αποτελέσματα από την χορήγηση αυτών (50 mg/1 φορά την ημέρα) σε 12 υγιή άτομα αλλά και στα άτομα-ασθενείς γλαυκώματος της προηγούμενης έρευνας έδειξαν μια σημαντική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε αντίθεση με την ομάδα χορήγησης του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή τους παλμούς και ως τελικό συμπέρασμα προτάθηκε η από του στόματος χορήγηση ανθοκυανινών μαύρης σταφίδας (BCACs) για την ενδεχόμενη μείωση των επιπέδων της ενδοφθάλμιας πίεσης σε υγιή άτομα καθώς και σε ασθενείς με γλαύκωμα (Ohguro et al., 2013). Επιπλέον, η κλινική μελέτη των Yoshida et al. (2013), εστιάζει στις ανθοκυανίνες μαύρης σταφίδας και την συμβολή τους στις συγκεντρώσεις ορού ενδοθελίνης-1 σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Η κλινική μελέτη διάρκειας 24 μηνών, περιλάμβανε χορήγηση εικονικού φαρμάκου στους μισούς (n = 19) και ανθοκυανινών μαύρης σταφίδας (BCACs) (n = 19) στους άλλους μισούς συμμετέχοντες κι έπειτα λήψη ορού για εξέταση κάθε 6 μήνες. Για την σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν υγιείς εθελοντές (n = 20) με αντίστοιχη ηλικία και φύλο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των πιθανών ευεργετικών επιδράσεων των ανθοκυανινών μαύρης σταφίδας στο γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

είναι και η ομαλοποίηση των επιπέδων Ενδοθηλίνης-1 στον ορό, κάτι που μπορεί να ρυθμίσει την εξαρτώμενη από Ενδοθηλίνη-1 ρύθμιση της αιμοδυναμικής του οφθαλμικού αίματος, καθώς η από του στόματος χορήγηση των BCACs, προκάλεσε αύξηση των επιπέδων Ενδοθηλίνης-1 στον ορό που έφτασε τα επίπεδα των υγείων, και σε αντίθεση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Επομένως επιβραδύνεται η επιδείνωση του οπτικού πεδίου καθώς αυξάνεται η οφθαλμική ροή αίματος του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (Yoshida et al., 2013).

6.2. Ginkgo biloba

Το Ginkgo biloba αφορά σε ένα φυτό χαρακτηριζόμενο από ποικίλη βιοδραστικότητα. Οι γενικότερες δράσεις του εκχυλίσματός του (GBE) έχουν ευρεία εφαρμογή. Μία από τις πιο σημαντικές έγκειται στην ικανότητά του GBE να αυξάνει την ροή του αίματος χάρη σε τροποποίηση που επιτελεί στο ιξώδες του αλλά και χάρη στην ισχυρή αναστολή που έχει βρεθεί ότι προκαλεί στον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ο οποίος δύναται με την σειρά του να επιφέρει συσσώρευση αυτών, αποκοκκίωση ουδετερόφιλων καθώς και παραγωγή ριζών οξυγόνου, ενώ μπορεί και να ενισχύσει την διεγερτική τοξικότητα του γλουταμικού με αποτέλεσμα εγκεφαλική βλάβη (Clark et al., 1992; Kleijnen et al., 1992). Άλλη λειτουργία του αφορά στην ενδεχόμενη δράση του έναντι του οξειδωτικού στρες, αφού όπως έχει προκύψει πειραματικά (in vivo), αποτρέπει την νευροτοξικότητα του γλουταμικού σε μοντέλο τρωκτικού (Zhu et al., 1997) και προστατεύει από υπεροξειδωση των λιπιδίων σε διάφορους ιστούς και πειραματικά συστήματα (Zhu et al., 1997; Chen et al., 1998; Marcocci et al., 1994).

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του χαρακτηρίζονται ως πολλά υποσχόμενα και ως προς τα δυνητικά ευεργετικά οφέλη του απέναντι στην πρόληψη αλλά και την ενδεχόμενη θεραπεία οφθαλμικών παθήσεων, με κυριότερο το γλαύκωμα (Ritch, 2000). Στο πόρισμα αυτό έχει οδηγήσει πληθώρα επιστημονικών ευρημάτων, ανάμεσά τους και το γεγονός πως η ανασταλτική δράση του GBE φαίνεται να είναι σημαντική στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης οφειλόμενης σε στεροειδή, -όπως αποδείχθηκε σε πειραματόζωα (κουνέλια)-, αλλά και η παντελής αποτροπή δυσάρεστων επιπτώσεων που η δεξαμεθαζόνη μπορεί να επιφέρει στα κύτταρα του δοκιδωτού πλέγματος (Jia et al., 2008). Έχει ακόμη συσχετιστεί με βελτίωση του επιδεινωμένου οπτικού πεδίου ατόμων που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και που έπασχαν από γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (Quaranta et al., 2014; Shim et al., 2012; Dewi et al., 2016; Guo et al., 2014; Lee et al., 2013; Park et al., 2011; Quaranta et al., 2003). Μεταξύ των περισσότερων από 60 ενώσεων με γνωστή βιοδραστικότητα που περιέχει (Ritch, 2000), είναι το τερπενοειδές ginkgolide B, ουσία που παρέχει προστασία στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και προάγει in vitro την ανάπτυξή τους με

αντιαπόπτωση (Wang et al., 2012). Έχει αναφερθεί πως δρα νευροπροστατευτικά για τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς σε ζωικό μοντέλο τρωκτικού χαρακτηριζόμενο από χρόνια γλαύκωμα, αναστέλλοντας την απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς έπειτα από κάκωση στο οπτικό νεύρο (Hirooka et al., 2004; Xie et al., 2009; Ma et al., 2010).

Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται να επιβεβαιώνονται και από τα θετικά αποτελέσματα κλινικών ερευνών, αφού υπάρχουν αρκετές που αφορούν στην χορήγηση εκχυλίσματος *Ginkgo biloba*, που συνοδεύομενης από ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την βελτίωση της οφθαλμικής υγείας ασθενών με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Οι Dewi et al. (2016) σε κλινική μελέτη κατά την οποία χορηγούνταν 1 κάψουλα των 40mg GBE δύο φορές την ημέρα σε 20 ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, κατέγραψαν μετά την θεραπεία σημαντική μείωση του δείκτη οξειδωτικού στρες MDA, αλλά και αύξηση του επιπέδου του οξειδοαναγωγικού ενζύμου μετά τον έκτο μήνα, παρά την μη παρατήρηση σημαντικών διαφορών στην ενδοφθάλμια πίεση, το στρώμα της ρινικής ίνας του αμφιβληστροειδούς, την μέση και την κεφαλή του οπτικού νεύρου μετά την χορήγηση της δραστικής και συγκριτικά με τα αποτελέσματα εικονικού φαρμάκου. Το GBE λοιπόν θεωρήθηκε αποτελεσματικό ως αντιοξειδωτικό, ενώ έδρασε και ως νευροπροστατευτικό, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση τυχόν βλαβών του οπτικού πεδίου και του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς στο πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες και το ένζυμο οξειδοαναγωγής που συμβάλλουν στην παθογένεση του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας, μπορούν να καταπολεμηθούν με χορήγηση GBE, χάρη στον νευροπροστατευτική και αντιοξειδωτική του δράση, αφού επιβράδυνε την πρόκληση βλάβης στο οπτικό πεδίο και το στρώμα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (Sari et al., 2016).

Θετικά αποτελέσματα έδειξε και κλινική των Lee et al. (2013), κατά την οποία έγινε χορήγηση 80mg GBE δύο φορές την ημέρα σε 42 συμμετέχοντες με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης, -ανάμεσά τους τέσσερις περιπτώσεις με σακχαρώδη διαβήτη και τέσσερις με υπέρταση. Παρατηρήθηκε επιβράδυνση στην εξέλιξη της βλάβης του οπτικού πεδίου, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην τιμή της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά την χορήγηση. Επομένως, η χορήγηση GBE φαίνεται να αποτελεί μια ευνοϊκή συμπληρωματική παράμετρο στην ενίσχυση φαρμακευτικής αγωγής κατά του γλαυκώματος (Lee et al., 2013).

Η κλινική έρευνα των Park et al. (2011), κατά την οποία εξετάστηκε η επίδραση παρόμοιας χορηγούμενης ποσότητας GBE και συχνότητας για ένα μήνα (80mg GBE δύο φορές/ημέρα) σε 15 συμμετέχοντες ηλικιών μεταξύ 18 και 80 ετών με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης, έδειξε επίσης επιθυμητή αύξηση στην ροή του αίματος στον οφθαλμικό βολβό. Μετά τη θεραπεία η μέση ροή αίματος, ο όγκος και η ταχύτητα κυκλοφορίας αυξήθηκαν σχεδόν σε όλα τα σημεία του οφθαλμού, ενώ υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση στη ροή του

αίματος, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Τέλος, αυξήθηκε σημαντικά ο όγκος του αίματος στην άνω ρινική και άνω κροταφική πλευρά του νευροαμφιβληστροειδούς, ενώ η ταχύτητα του αίματος αυξήθηκε σημαντικά σε περιοχές του κάτω κροταφικού νευροαμφιβληστροειδικού χείλους και της άνω κροταφικής περιθηλικής περιοχής.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα συμπεράσματα της κλινικής μελέτης των Quaranta et al. (2003), οι οποίοι εξέτασαν τα αποτελέσματα της χορήγησης 40mg GBE 3 φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες (ακολουθούμενες από 8 εβδομάδες έκπλυσης και άλλες 4 εβδομάδες με χορήγηση εικονικού φαρμάκου, με διαφορετική σειρά εφαρμογής της κάθε φάσης) σε 27 συμμετέχοντες ηλικιών 58-80 ετών, χαρακτηριζόμενους από διμερή βλάβη του οπτικού πεδίου οφειλόμενο σε γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης. Καταγράφηκε σημαντική βελτίωση στους δείκτες των οπτικών πεδίων, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις τιμές της ενδοφθάλμιας ή της αρτηριακής πίεσης ή στον καρδιακό ρυθμό, ούτε μετά την θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ούτε με GBE. Παρατηρήθηκε μόνο βελτίωση της προϋπάρχουσας βλάβης του οπτικού πεδίου σε ορισμένους συμμετέχοντες ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης.

Η ενδεχόμενη αξιοποίηση λοιπόν του GBE για την ευεργετική συμβολή του στην θεραπεία του γλαυκώματος, έγκειται στο ότι μπορεί να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στην εξομάλυνση της ροής αίματος στον οφθαλμικό βολβό, αλλά και παραγόντων κινδύνου όπως η ορθοστατική υπόταση, οι ημικρανίες κ.ά. που συχνά χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με (Lee et al., 2013), ενώ η αποτροπή της πρόκλησης βλάβης στην κυτταρική μεμβράνη εξαιτίας ελεύθερων ριζών, αποδεικνύει ότι μπορεί να συμμετέχει ενεργά στην επιβράδυνση ή και διακοπή της επιδείνωσης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Evans, 2000).

6.3. (Trans-) Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη (trans-3,40,5-τριυδροξυστιλβένιο) αποτελεί πολυφαινολική φυτοαλεξίνη που ανήκει με βάση την χημική της δομή στην οικογένεια των στιλβενίων (ομάδα ενώσεων αποτελούμενη από 2 αρωματικούς δακτυλίους ενωμένους με μια γέφυρα μεθυλενίου) η οποία εντοπίζεται κυρίως στους σπόρους και στην φλούδα του καρπού του ιδιαίτερα του κόκκινου σταφυλιού, αλλά και στα φύλλα ευκαλύπτου και ελάτου και στα μούρα άλλων φρούτων (Bola et al., 2014). Στους φυτικούς οργανισμούς η ρεσβερατρόλη παράγεται μέσω του ενζύμου συνθάση της ρεσβερατρόλης (συνθάση στιλβενίου) (Valletta et al., 2021; Dubrovina et al., 2017), ενώ ο μύκητας *Botrytis cinerea* που συχνά προσβάλλει το φυτό της αμπέλου, έχει την ικανότητα οξείδωσης της ρεσβερατρόλης σε μεταβολίτες που χαρακτηρίζονται από μετριασμένες αντιμυκητιακές ιδιότητες. Στους μεταβολίτες αυτούς περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα διμερή ρεσβερατρόλης ρεστρυτιζόλη A, B και C, η

λεαχινόλη F και η παλλιδόλη (Cichewicz et al., 2000). Ο μετασχηματισμός που μπορεί να υποστεί η τρανς-ρεσβερατρόλη αφορά σε φωτοϊσομερισμό με αποτέλεσμα την *cis*-μορφή όταν εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία (Lamuela-Raventos et al., 1995).

Πληθώρα μελετών έχει αποδείξει τις ευεργετικές της ιδιότητες στην ευρύτερη καλή υγεία του οργανισμού, σχετίζοντάς την με ενδεχόμενα οφέλη σε περιπτώσεις παθήσεων, όπως οι καρδιαγγειακές νόσοι (Liu et al., 2014) ή ο σακχαρώδης διαβήτης (Jeyaraman et al., 2020), αλλά και την συμβολή της στην καλή οφθαλμική υγεία. Ακόμη και στο επίπεδο του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τον σακχαρώδη διαβήτη και η καταστροφή των νευρικών κυττάρων που αυτός επιφέρει, η κυτταρική απόπτωση, η παραγωγή προφλεγμονώδων κυτοκινών, καθώς και η ενεργοποίηση του NF-κΒ έχουν αποδειχθεί πως μπορούν να ανασταλούν με θεραπεία που περιλαμβάνει ρεσβερατρόλη (Kim et al., 2012; Ghadiri et al., 2015; Zeng et al., 2016).

Μελέτη των Doganay et al. (2006) σε πειραματόζωα τρωκτικών, απέδειξε πως η χορήγηση ρεσβερατρόλης συνέβαλλε αποτελεσματικά στην καταστολή της ανάπτυξης καταρράκτη μετά από έκθεση σε σεληνικό νάτριο ενώ αύξησε σημαντικά και τα επίπεδα γλουταθειόνης του φακού (Doganay et al., 2006). Μια πιο πρόσφατη μελέτη των Zheng et al. (2016), έδειξε πως η χρήση ρεσβερατρόλης βελτίωσε βλάβες προκαλούμενες από το υπεροξειδίο του υδρογόνου στα επιθηλιακά κύτταρα του φακού, αναστέλλοντας έτσι την εμφάνιση αποπτωτικών φαινομένων που εξαρτάται από την p53 (μέσω ενεργοποίησης της *sirtuin-1*) (Zheng et al., 2016). Το ίδιο έτος οι Lin et al. (2016), πραγματοποίησαν κλινική μελέτη, προκειμένου να εξεταστεί η κάψουλα με την εμπορική ονομασία Longenivex (Resveratrol Partners, LLC) η οποία περιέχει μεταξύ άλλων 100 mg τρανς-ρεσβερατρόλη (RSV) /κάψουλα. Χορηγήθηκαν δύο διαφορετικές δοσολογίες στους συμμετέχοντες, που είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 25,16 έτη, με την χαμηλή να έγκειται στα 150 mg *trans*-RSV /ημέρα και την υψηλή στα 450 mg *trans*-RSV /ημέρα για 12 μήνες. Οι συμμετέχοντες χαρακτηρίζονταν από περιτοναϊκή διάλυση οφειλόμενη σε περιτοναϊκή αγγειογένεση των οφθαλμών και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του πάχους του χοριοειδούς χιτώνα μία ώρα μετά την κατάποση της κάψουλας συγκριτικά με αρχικές μετρήσεις (Lin et al., 2016). Παρόμοιες κλινικές μελέτες με την ίδια κάψουλα πραγματοποιήθηκαν και από άλλες ομάδες επιστημόνων. Οι Richer et al. (2014) σε κλινική έρευνα που πραγματοποίησαν, χρησιμοποίησαν 3 συμμετέχοντες με μέσο όρο ηλικίας τα 73,33 έτη. Ο πρώτος συμμετέχων χαρακτηριζόταν από φωτοφοβία λόγω γλαυκώματος, ατροφική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και μειωμένη οπτική λειτουργία στο δεξί μάτι εξαιτίας διαβήτη, ο δεύτερος από καταρράκτη, και ο τρίτος από αμφοτερόπλευρη πολυποδική χοριοειδική αγγειοπάθεια (PCV), κατάσταση που αποτελεί μια παραλλαγή της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας ανθεκτική στη θεραπεία, σε χειρότερη μορφή στον δεξιό οφθαλμικό βολβό. Τα αποτελέσματα μετά από χορήγηση της κάψουλας με την εμπορική ονομασία Longenivex (100 mg *trans*-

RSV/κάψουλα) για 2,5 έτη στον πρώτο ασθενή, 3 στον δεύτερο και περίπου 2 στον τρίτο έδειξαν κατ' αντιστοιχία:

1. Μείωση της λιποφουσκίνης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, ενίσχυση του πάχους του χοριοειδούς (διάχυση), ποιοτική αύξηση του όγκου της χρωστικής της ωχράς κηλίδας, καλύτερη λειτουργία ευαισθησίας αντίθεσης και συντόμευση του χρόνου ανάκτησης λάμψης.

2. Μείωση της συσσώρευσης λιποφουσκίνης, αύξηση του πάχους του χοριοειδούς, σταθεροποίηση του όγκου χρωστικής της ωχράς κηλίδας, σταθεροποίηση του χρόνου ανάκτησης λάμψης στον δεξιό οφθαλμό, καλύτερο χρόνο ανάκτησης λάμψης για τον αριστερό οφθαλμό και καλύτερη λειτουργία της ευαισθησίας στην αντίθεση.

3. Μείωση του αυτοφθορισμού του αμφιβληστροειδούς, πάχυνση του χοριοειδούς και βελτίωση του όγκου της χρωστικής της ωχράς κηλίδας. Δύο παράμετροι της οπτικής λειτουργίας, η λειτουργία ευαισθησίας αντίθεσης και ο χρόνος ανάκτησης λάμψης, επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Οι Luna et al. (2009), μελετώντας θεραπεία με ρεσβερατρόλη σε κύτταρα δοκιδωτών δικτυωτών κυττάρων από οφθαλμούς χοίρου, κατέληξαν σε συσχέτισή της με σημαντική μείωση της έκφρασης των δεικτών γλαυκώματος, που μπορεί να προκληθεί από χρόνιο οξειδωτικό στρες στα κύτταρα του δοκιδωτού πλέγματος, χάρη στην δράση της κατά της απόπτωσης. Συγκεκριμένα, η αναστολή της παραγωγής ενδοκυτταρικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (iROS) από τη ρεσβερατρόλη μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της εκδήλωσης φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών γήρανσης μετά από χρόνιο οξειδωτικό στρες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ρεσβερατρόλη θα μπορούσε ενδεχομένως να αποκτήσει έναν νέο ρόλο στην πρόληψη ή την καθυστέρηση ορισμένων ανωμαλιών του δικτυωτού πλέγματος που παρατηρούνται στο πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (Luna et al., 2009; Bola et al., 2014).

6.4. Βιταμίνη A & Καροτενοειδή

Η βιταμίνη A, συσχετίζεται ολοένα και περισσότερο με την θετική επίδραση στην μείωση του οξειδωτικού στρες και ως εκ τούτου με διάφορες οφθαλμολογικές παθήσεις. Εκτελεί πληθώρα σημαντικών λειτουργιών, μεταξύ άλλων τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την όραση στο σκοτάδι, την ανάπτυξη του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα του οφθαλμού, τον σχηματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος κ.ά. (Carazo et al., 2021). Σε αντίθεση με βιταμίνες υδατοδιαλυτές, η βιταμίνη A, που αποτελεί μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, έχει ικανότητα συσσώρευσης στο σώμα, ειδικά στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό, γεγονός που της προσδίδει το πλεονέκτημα της αντίστασης στην ανάπτυξη συμπτωμάτων κλινικής ανεπάρκειας, αλλά και το μειονέκτημα της δημιουργίας τοξικότητας (Saari et al., 2016). Στην ανθρώπινη διατροφή μπορεί να διατεθεί τόσο από προϊόντα ζωικής

προέλευσης, σε μορφή όπως η ρετινόλη, όσο και από καροτενοειδή λαχανικών, όπως η προβιταμίνη A (Saari et al., 2016), και είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιοστατικής οξειδοαναγωγής χάρη στην σύνδεσή της με διάφορες πρωτεΐνες, και την δράση της ως αντιδραστήριο οξειδοαναγωγής. Επιπλέον, τα καροτενοειδή από τα οποία και προκύπτει η βιταμίνη A (προβιταμίνες), όπως το β-καροτένιο, η λουτεΐνη, το λυκοπένιο και η κρυπτοξανθίνη, αποτελούν γνωστές αντιοξειδωτικές ενώσεις (Koekkoeck et al., 2016; Blaner et al., 2021) που χαρακτηρίζονται από δράση παρόμοια με αυτήν της βιταμίνης A, δύνανται δηλαδή να μετατραπούν σε ρετινόλη (Γαλάτης et al., 2003). Η βιταμίνη A διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη όραση, καθώς σχετίζεται με την χρωστική των οφθαλμών που σχετίζεται με την όραση σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού. Επιπλέον, συμβάλλει στην ενυδάτωση του οφθαλμικού βολβού, ενώ ανεπαρκείς προσλαμβανόμενες ποσότητες της μπορεί να οδηγήσουν σε νυκταλωπία, οφθαλμικό πόνο, ξηροφθαλμία, καθώς και οριστική απώλεια όρασης σε περίπτωση που η έλλειψή της έχει παρατεταμένη διάρκεια (Khoo et al., 2019). Η λήψη βιταμίνης A με κατανάλωση συμπληρωμάτων ωστόσο, καλό είναι να μην προτιμάται από καπνιστές ή άτομα που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα, καθώς θεωρείται πως αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης καρκίνου του πνεύμονα (AREDS2 Research Group et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης A είναι δυνητικά τοξική, γι' αυτό η συνιστάμενη δοσολογία για ζητήματα οφθαλμολογικής φύσεως είναι αυτή των 0.5 mg/ημέρα (Padmanabha et al., 2020).

Μεταξύ των περίπου 850 τύπων καροτενοειδών που εντοπίζονται στην φύση, μόνο 20 από αυτά εντοπίζονται σε βιολογικά υγρά και ιστούς (Jomona et al., 2013), ανάμεσά τους ενδεικτικά η λουτεΐνη και τα στερεοϊσομερή της (ζεαξανθίνη και μεσοζεαξανθίνη), που εντοπίζονται στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή (Martiniet al., 2022) αλλά και την ωχρά κηλίδα (Khachik et al., 2002). Τα καροτενοειδή χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες που αφορούν στις ξανθοφύλλες, τα καροτένια και τα λυκοπένια (Jomona et al., 2013; Rutz et al., 2016), με τις ξανθοφύλλες (π.χ. λουτεΐνη, ζεαξανθίνη) που αποτελούν οξυγονωμένα παράγωγα (Mordi et al., 2020), να μην μπορούν να συντεθούν *de novo* στον ανθρώπινο οργανισμό και να απορροφώνται έτσι μόνο μέσω της διατροφής (Perry et al., 2009). Οι ενώσεις αυτές είναι γενικά υδρόφοβες. Ωστόσο, λόγω της παρουσίας της ομάδας υδροξυλίου, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη αποτελούν σχετικά πολικές ενώσεις. Τα καροτενοειδή των διαφόρων τροφών διασπείρονται μετά την λήψη τους στο γαστρικό υγρό, εγκλωβίζονται σε σταγονίδια λιπιδίων, μεταφέρονται στα μικκύλια με τα λιπίδια των τροφών και τέλος περνούν στην κυκλοφορία του αίματος. Επομένως, διατροφές πιο πλούσιες σε λιπαρά θεωρείται πως γενικά διευκολύνουν την απορρόφησή τους. Η λουτεΐνη συγκεντρώνεται ιδιαίτερα στο κεντρικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς, όπου βρίσκονται τα κύτταρα φωτοϋποδοχέα, κωνία υπεύθυνα για την έγχρωμη όραση, την οπτική οξύτητα και την κεντρική όραση, αλλά και στον κρυσταλλοειδή φακό και στην ωχρά κηλίδα. Συγκεκριμένα, στην ωχρά κηλίδα του αμφιβληστροειδούς

εντοπίζονται ζεαξανθίνη, στην μέσοπεριφερική περιοχή, μεσοζεαξανθίνη στο επίκεντρο και λουτεΐνη στην περιφέρεια (Bone et al., 1997). Η απουσία αυτών των τριών καροτενοειδών χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης για την πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης παθήσεων της ωχράς κηλίδας (Bernstein et al., 2016), όπως η ηλικιακή εκφύλιση αυτής (Bone et al., 2007). Η λουτεΐνη εντοπίζεται επίσης στους φακούς του οφθαλμού, προστατεύοντάς τον έτσι από παθήσεις σχετιζόμενες με την ηλικία, όπως ο καταρράκτης (Li et al., 2020). Η λουτεΐνη μπορεί να διατηρηθεί στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή για παρατεταμένη χρονική περίοδο και έχει αποδειχθεί ότι, ακόμη και μετά από τρεις μήνες από τη διακοπή της λήψης συμπληρωμάτων λουτεΐνης, η οπτική πυκνότητα της χρωστικής της ωχράς κηλίδας παραμένει υψηλή παρά τη χαμηλή συγκέντρωσή της στον ορό (Manayi et al., 2016; Yoshizako et al., 2016). Η δράση της είναι κυρίως αντιοξειδωτική, μεταξύ άλλων μέσω μείωσης ή εξάλειψης των ελευθέρων ριζών και μέσω φιλτραρίσματος του μπλε φωτός, αποτρέποντας έτσι την πρόκληση βλαβών στα κύτταρα των φωτοϋποδοχέων (Kijlstra et al., 2012; Junghans et al., 2001; Rafi et al., 2007). Άλλη δράση που χαρακτηρίζει τα καροτενοειδή, συγκεκριμένα την λουτεΐνη και ζεαξανθίνη, είναι η μείωση της σχηματιζόμενης λιποφουσκίνης που παρατηρήθηκε και η οποία εκδηλώνει συσσωρευτικές τάσεις με την πάροδο της ηλικίας (Bhosale et al., 2009). Πρόκειται για ένα φθορίζον μίγμα πρωτεϊνών-λιπιδίων που περιέχει υποπροϊόντα του μεταβολισμού της βιταμίνης A, μαζί με προϊόντα υπεροξειδωσης λιπιδίων (Bhosale et al., 2009; Bernstein et al., 2001), και έχει θεωρηθεί επιβλαβής για τα μιτοχόνδρια των κυττάρων, ενώ προκάλεσε και απόπτωση σε κυτταροκαλλιέργειες που εκτέθηκαν σε μπλε φως (Sparrow et al., 2001).

Οι αντιοξειδωτικές κι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της λουτεΐνης σε παθήσεις του ανθρώπινου οφθαλμού, όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Madaan et al., 2017), η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ο καταρράκτης, η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα και η μυωπία, αλλά και η ασφάλεια κατανάλωσής της έχουν αποδειχθεί από πληθώρα κλινικών μελετών (Li et al., 2020; Akuffo et al., 2016), εξού και η συχνή χρήση σε συμπληρώματα. Σύμφωνα με το αμερικανικό Συμβούλιο για την υπεύθυνη διατροφή των πολιτών (American Council for Responsible Nutrition - CRN) η μέγιστη επί του παρόντος ασφαλής πρόσληψη λουτεΐνης είναι έως και 20 mg/ημέρα (Shao et al., 2006) ενώ συνίστανται για οφθαλμολογικές παθήσεις τα 10 mg/ημέρα (Chen et al., 2020).

Ως προς τις κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προς εξέταση της πραγματικής τους δράσης, η "AREDS2", που αποτέλεσε μια από τις μεγαλύτερες έρευνες τον τελευταίων ετών με πάνω από 4.000 συμμετέχοντες, σχεδιάστηκε για να διερευνήσει εάν η λήψη συμπληρωμάτων, μεταξύ άλλων, με λουτεΐνη (10 mg/ημέρα) και ζεαξανθίνη (2 mg/ημέρα) μπορεί να συμβάλλει στην επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, έδειξαν πως δεν μειώθηκε περαιτέρω ο κίνδυνος εξέλιξης σε προχωρημένη ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (The Age-Related Eye

Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, 2013). Η κλινική έρευνα των Hammond et al. (2014), στην οποία συμμετείχαν 115 υγιή άτομα και στα οποία χορηγούνταν 10 mg/ημέρα λουτεΐνη και 2 mg/ημέρα ζεαξανθίνη για δώδεκα μήνες, έδειξε αύξηση στην οπτική πυκνότητα της χρωστικής της ωχράς κηλίδας, άρα και στην οπτική απόδοση, αλλά και στα επίπεδα λουτεΐνης και ζεαξανθίνης του ορού, ενώ βελτιώθηκε σημαντικά και ο χρόνος ανάκτησης της χρωματικής αντίθεσης. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα είχε και η κλινική μελέτη των Stringham et al. (2007), από την οποία, μετά από χορήγηση 10 mg/ημέρα λουτεΐνης και 2 mg/ημέρα ζεαξανθίνης για έξι μήνες σε 40 υγιείς συμμετέχοντες με μέση ηλικία τα 23,9 έτη, προέκυψε σημαντική αύξηση της οπτικής πυκνότητας της χρωστικής της ωχράς κηλίδας και βελτίωση της οπτικής απόδοσης στη λάμψη για τα περισσότερα άτομα.

Υπάρχουν ακόμη αρκετές μελέτες που έχουν υποδηλώσει πως αυξημένη διατροφική πρόσληψη και/ή υψηλές συγκεντρώσεις λουτεΐνης και ζεαξανθίνης στο πλάσμα μειώνουν τον κίνδυνο ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Bernstein et al., 2002; Snellen et al., 2002; Gale et al., 2003), ενώ άλλες μελέτες έδειξαν τη συμμετοχή των καροτενοειδών στη βελτίωση της διαβητικής ρετινοπάθειας (Brazionis et al., 2009). Η ζεαξανθίνη ακόμη έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τις οξειδωτικές βλάβες του αμφιβληστροειδούς που οφείλονται σε σακχαρώδη διαβήτη (Kowluru et al., 2008). Ομοίως, η λουτεΐνη θα μπορούσε να μειώσει το οξειδωτικό στρες και την υπεροξειδωση των λιπιδίων στους διαβητικούς ιστούς του αμφιβληστροειδούς (Arnal et al., 2009; Arnal et al., 2009). Άλλα καροτενοειδή τέλος, όπως το λυκοπένιο και η ασταξανθίνη έχει επίσης αποδειχθεί πως συμβάλλουν στην μείωση του οξειδωτικού στρες και των φαινομένων κυτταρικής απόπτωσης, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία στους ιστούς του αμφιβληστροειδούς (Dong et al., 2013). Η ασταξανθίνη, μια ξανθοφύλλη που αποτελεί φυσική ερυθρή χρωστική ουσία εντοπιζόμενη σε πληθώρα οργανισμών (βακτήρια, μικροφύκη και ζυμομύκητες), αποτελεί δευτερογενή μεταβολίτη (Moukarzel et al., 2009), δομημένο με μια μακρά αλυσίδα και δύο τερματικές πολικές ομάδες, διαμόρφωση που παρέχει στην ένωση τόσο λιπόφιλες όσο και υδρόφιλες ιδιότητες. Έτσι, χάρη σε αυτήν την ιδιαίτερη διαμόρφωση, η ασταξανθίνη μπορεί να εκταθεί σε ολόκληρη τη μεμβράνη διπλής στιβάδας, προστατεύοντας το περιβάλλον τόσο εντός όσο και εκτός της κυτταρικής μεμβράνης (Yuan et al., 2011; Kidd et al., 2011). Με αποδεδειγμένες ευεργετικές ιδιότητες για πληθώρα μερών της ανθρώπινης υγείας, συμπεριλαμβανομένης της προστατευτικής της δράσης στο δέρμα και το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα και μεταξύ άλλων αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες (Fakhri et al., 2018; Ambati et al., 2014), η επιστήμη έχει στραφεί και στην ενδεχόμενη συμβολή της στην ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας αφού έχει διερευνηθεί η επίδρασή της στην βελτίωση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, του καταρράκτη, της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και του γλαυκώματος (Davinelli et al., 2018), ενώ θεωρείται το πιο ισχυρό αντιοξειδωτικό καροτενοειδές που εντοπίζεται στη φύση: φαίνεται να είναι 6000

φορές ισχυρότερη της βιταμίνης C και 550 φορές ισχυρότερη της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) (Giannaccare et al., 2020). Η ιδιαιτερότητα της ασταξανθίνης είναι ότι μπορεί να εξουδετερώνει μεμονωμένα μόρια οξυγόνου και ελεύθερες ρίζες τόσο στις μη πολικές (υδρόφοβες) όσο και στις πολικές (υδρόφιλες) περιοχές της (Higuera-Ciarpas et al., 2006), και η τόσο αποτελεσματική αντιοξειδωτική της δράση έχει αποδειχθεί μέσω της μείωσης των επιπέδων οξειδωτικών δεικτών [π.χ. μηλονοδιαλδεΰδη (MDA)] αλλά και την αύξηση αντιοξειδωτικών παραγόντων (McNulty et al., 2007; Choi et al., 2011), και άρα ασκεί αντιοξειδωτικές δράσεις όχι μόνο μέσω της εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών, αλλά και μέσω της ενεργοποίησης του κυτταρικού αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος (Kim et al., 2011; Xue et al., 2017). Τέλος, η ασταξανθίνη παρουσιάζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις (Fang et al., 2017; Macedo et al., 2010) αλλά και δράσεις ενάντια στην κυτταρική (Yamagishi et al., 2014). Έτσι, ήταν φυσικό επακόλουθο να διερευνηθεί περαιτέρω η συμβολή της στην ενδεχόμενη θεραπεία οφθαλμολογικών παθήσεων. Οι Otsuka et al. (2013), έδειξαν ότι θεραπεία με ασταξανθίνη χορηγούμενη σε δόση 100 mg/ανά kg βάρους σε τρωκτικά πειραματόζωα θα μπορούσε να αναστείλει τη δυσλειτουργία του αμφιβληστροειδούς προκαλούμενη από το φως (Otsuka et al., 2013).

Παράλληλα, οι Parisi et al. (2008) σε κλινική μελέτη που πραγματοποίησαν με συμμετέχοντες 27 ασθενείς με μη προχωρημένη AMD από τους οποίους οι 15 έλαβαν ασταξανθίνη θα μπορούσαν να βελτιώσουν την κλινική τους κατάσταση. Συγκεκριμένα, χορηγήθηκαν 4 mg ασταξανθίνης, 1 mg ζεαξανθίνης, 10 mg λουτεΐνης, 180 mg βιταμίνης C, 30 mg βιταμίνης E, 22,5 mg ψευδάργυρου και 1 mg χαλκού / ημέρα για 12 μήνες με παράλληλη ομάδα ελέγχου (12 ασθενείς). Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν, ότι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η κανονική θεραπεία παρουσίασαν επιλεκτική βελτίωση στην λειτουργία του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Parisi et al., 2008). Επιπλέον οι Piermarocchi et al. (2012), σε κλινική μελέτη που πραγματοποίησαν, με χορήγηση σε 145 ασθενείς ασταξανθίνης (4 mg), συμπληρωματικά με λουτεΐνη (10 mg) και ζεαξανθίνη (1 mg) και παράλληλα με χορήγηση άλλων αντιοξειδωτικών και βιταμινών ή εικονικού μείγματος, για μια περίοδο δύο ετών, έδειξαν πως βελτιώθηκε η οπτική οξύτητα, η ευαισθησία στην αντίθεση και οι λειτουργίες που σχετίζονται με την καλύτερη όραση (Piermarocchi et al., 2012). Η ασταξανθίνη έχει ακόμη αποδειχθεί πως έχει νευροπροστατευτική δράση σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μειώνοντας μεταξύ άλλων το οξειδωτικό στρες (Benlarbi-Ben Khedher et al., 2019; Mahajan et al., 2019), και προς επιβεβαίωση του παραπάνω αποτελέσματος, οι Yeh et al. (2016) μετά από μελέτη σε πειραματικό μοντέλο τρωκτικού με διαβήτη, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως η θεραπεία με ασταξανθίνη ήταν όντως αποτελεσματική μεταξύ άλλων ως προς την μείωση των ιστολογικών βλαβών που χαρακτηριστικά επιφέρει η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αλλά και του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής, καθώς και ως

προς την αύξηση αντιοξειδωτικών ενζύμων (Yeh et al., 2016). Η χρήση ασταξανθίνης, τέλος, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην μείωση της θόλωσης του φακού του οφθαλμικού βολβού σε περιστατικά καταρράκτη που προκαλείται από παρατεταμένη θεραπεία με στεροειδή ή υπεργλυκαιμία (Ishikawa et al., 2015; Yang et al., 2020), ενώ δεν αποτελεί ένωση τοποθετούμενη εκτός των ορίων ασφάλειας ως προς τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επιφέρει σε καμία κλινική μελέτη (Ito et al., 2018).

6.5. Βιταμίνες Συμπλέγματος B

Οι βιταμίνες B, που περιλαμβάνουν οκτώ υδατοδιαλυτές βιταμίνες, διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη λειτουργία των κυττάρων, δρώντας ως συνένζυμα σε πληθώρα μεταβολικών αντιδράσεων. Συμμετέχουν μεταξύ άλλων στην παραγωγή ενέργειας, στη σύνθεση/επισκευή μορίων DNA/RNA, στη γονιδιωματική και μη γονιδιωματική μεθυλίωση και στην κυτταρική σηματοδότηση, συμβάλλοντας έτσι στην διατήρηση ζωτικών λειτουργιών στον εγκέφαλο. Σημαντικός είναι ο ρόλος τους και στην διατήρηση της καλής οφθαλμικής υγείας, βιταμίνες B όπως η B6, η B12 και το φολικό οξύ, συμβάλλουν στην πρόληψη ποικίλων παθήσεων του οφθαλμού. Η ανεπάρκεια βιταμινών B έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη όραση και θόλωση ή σχηματισμό τυφλών σημείων, επειδή το οπτικό νεύρο είναι σε κίνδυνο. Αρκετές μελέτες κάνουν λόγο για τον προστατευτικό ρόλο ενός επαρκούς επιπέδου βιταμινών B, όπως η ριβοφλαβίνη, η θειαμίνη και η νιασίνη στο αίμα έναντι της ανάπτυξης θολότητας των φακών (Christen et al., 2009), ενώ δρουν και έναντι του οξειδωτικού στρες, επιτελώντας ρόλο συνενζύμων οξειδωτικών ενζύμων. Η ριβοφλαβίνη χορηγείται για τη θεραπεία της προοδευτικής λέπτυνσης του κερατοειδούς χιτώνα, πάθησης αναφερόμενης ως κερατόκωνος. Η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται με διασύνδεση κολλαγόνου κερατοειδούς, προς ενίσχυση της ακαμψίας του κερατοειδούς, με την διασύνδεση να επιτυγχάνεται με εφαρμογή τοπικού διαλύματος ριβοφλαβίνης στον κερατοειδή, ο οποίος στη συνέχεια εκτίθεται σε υπεριώδες φως (Sorkin et al., 2014).

Η χαμηλή κατανάλωση βιταμινών του συμπλέγματος B (B6, φυλλικό οξύ και B12) δύναται να επιφέρει αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, καθώς ρυθμίζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί έναν πιθανός παράγοντας πρόκλησης της οφθαλμικής πάθησης αυτής (Zampatti et al., 2014; Huang et al., 2015; Pinna et al., 2018). Ειδικά η βιταμίνη B6 (Christen et al., 2018) και το φυλλικό οξύ (Agron et al., 2021; Gopinath et al., 2017), έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο για προχωρημένη ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα έχει δείξει και τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος και βιταμινών B6 και B12, με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

κατά 40% (Christen et al., 2009), ενώ οι χαμηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 στο πλάσμα (Gopinath et al., 2013; Kamburoglu et al., 2006), έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Η χορήγηση αυτών των βιταμινών B σε υποσιτισμένο κινεζικό πληθυσμό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσης του καταρράκτη (Wang et al., 2015). Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνης) είναι η μόνη ανεπάρκεια βιταμινών που συνδέεται με οπτική νευροπάθεια χαρακτηριζόμενη από βραδέως εξελισσόμενη οπτική ατροφία (Chan et al., 2018). Μια μελέτη επιδημιολογικής παρατήρησης, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία συμμετείχαν 5442 γυναίκες άνω των 40 ετών, με προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις και ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας σε κάποια άτομα, έδειξε μετά από χορήγηση 2,5 mg/ημέρα φυλλικού οξέος, 50 mg/ημέρα υδροχλωρικής πυριδοξίνης (B6), και 1 mg/ημέρα κυανοκοβαλαμίνη (B12) για περίπου 7 έτη, μείωση του κινδύνου εμφάνισης της εξεταζόμενης νόσου (AMD) κατά 35% - 40% (Christen et al., 2009).

Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη στην οποία εξετάστηκαν 1817 περιπτώσεις καταρράκτη και 281 περιπτώσεις ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, η χορήγηση βιταμίνης B6, B12 και φολικού οξέος σε δόσεις άνω των συνιστάμενων, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καταρράκτη συμμετέχοντες σε χρονικό διάστημα άνω των 7 ετών (Christen et al., 2014). Σε συμμετέχοντες της AREDS η υψηλή διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος σε άτομα που χρησιμοποίησαν πολυβιταμίνες σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καταρράκτη (Glaser et al., 2015).

6.6. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι ένας από τους πιο γνωστούς αναγωγικούς παράγοντες και περιορίζει την δράση ελεύθερων ριζών. Ο άνθρωπος ωστόσο δεν ανήκει στην κατηγορία των οργανισμών που μπορούν να την παράξουν, έτσι τα επίπεδά της στο ανθρώπινο σώμα στηρίζονται αποκλειστικά στην πρόσληψή της μέσω της διατροφής. Η υδρόφιλη βιταμίνη C (Pehlivan et al., 2017), έχει την τάση να οξειδώνεται σε δεϋδρο-ασκορβικό οξύ, η οξείδωση αυτή όμως αν δεν είναι συνεχής, μπορεί να ανατραπεί, και η βιταμίνη C να ξανά αναχθεί με την βοήθεια ενζύμων εξαρτώμενων της γλουταθειόνης. Σε μεγάλες ποσότητες, μπορεί να γίνει τοξική, συμβάλλοντας στο σχηματισμό ριζών υδροξυλίου και επιδεινώνοντας την βλάβη (Korpenol et al., 2019). Στον ανθρώπινο οφθαλμό, την εντοπίζουμε κυρίως συσσωρευμένη στο υδατικό υγρό (αλατόνερο εντοπιζόμενο ανάμεσα στον κερατοειδή και τον κρυσταλλικό) καθώς και στο υαλοειδές υγρό (συνδετικός ιστός ζελατινώδους σύστασης ανάμεσα στην πίσω περιοχή του φακού και του αμφιβληστροειδούς χιτώνα). Η συγκέντρωσή της ιδιαίτερα σε αυτές τις περιοχές, υπερβαίνει τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα κατά 20 έως 70 φορές (Shui et., 2009). Αυτός είναι και ο λόγος που αποτελεί συχνά βασικό συστατικό των

συμπληρωμάτων διατροφής που κυκλοφορούν στο εμπόριο υπό την μορφή ακόμη και ορού βιταμίνης C: για την απευθείας χορήγησή της στον οφθαλμικό βολβό. Η σημασία της γι' αυτόν έγκειται στην προστασία που του παρέχει από το υπεριώδες φως, μέσω απορρόφησής του, με επακόλουθο την αποτροπή της διείσδυσης των ακτινών UV και της πρόκλησης οξειδωτικής βλάβης στους ιστούς του και πιο συγκεκριμένα την ωχρά κηλίδα (Barros et al., 2011). Έχει επίσης την ικανότητα προστασίας των οφθαλμικών ιστών, όπως ο κερατοειδής, από οξειδωτικές βλάβες που επιτελεί, μέσω της δέσμευσης ριζών, όπως ανιόντων υπεροξειδίου και υδροξυλίου, αλλά και του υπεροξειδίου του υδρογόνου και του δραστικού οξειδίου του αζώτου (Brubaker et al., 2000). Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην πρόληψη της υπεροξειδωσής των λιπιδίων των οφθαλμικών μεμβρανών (Talluri et al., 2006). Πληθώρα κλινικών μελετών των τελευταίων δεκαετιών αλλά και πιο πρόσφατες, έχουν αποδεδειγμένα συνδέσει την έλλειψη βιταμίνης C με την πιο εύκολη ανάπτυξη καταρράκτη (Liu et al., 2018; Wei et al., 2016). Χαμηλή κατανάλωση της βιταμίνης C συχνά συνεπάγεται σκορβούτο, ασθένεια που εκδηλώνεται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, εκτός από στοματικές αιμορραγίες, και αιμορραγίες στους κόγχους των ματιών με αποτέλεσμα την πρόπτωση τους (Ανδρίτσου et al., 2015). Η συνιστάμενη ημερήσια δόση βιταμίνης C, όπως την όρισε το Αμερικανικό Ινστιτούτο Ιατρικής το 2000, ήταν στα 75 mg/ημέρα για τις γυναίκες και στα 90 mg/ημέρα για τους άνδρες (Institute of Medicine, 2006) ενώ η Ευρωπαϊκή Ένωση συνιστά κατά μέσο όρο 60mg/ημέρα. Για την Ελλάδα, είναι στα 80mg σύμφωνα με το ΦΕΚ 3328/2017 Παράρτημα ΙΙΙ. Παρόλα αυτά τα περισσότερα δεδομένα της εποχής συνιστούν ημερήσια ποσότητα πρόσληψης της τάξεως των 200-300 mg/ημέρα για τους ενήλικες προκειμένου να προστατευθεί η υγεία των οφθαλμών (Frei et al., 2012; Chang et al., 2014).

6.7. Βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη, tocopheryl acetate)

Η βιταμίνη E αφορά σε μια οικογένεια οκτώ λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών ενώσεων: τέσσερις τοκοφερόλες (α-, β-, γ- και δ-) και τέσσερις τοκοτριενόλες (α-, β-, γ- και δ-) (SanGiovanni et al., 2005) (ενώσεις με τρεις trans διπλούς δεσμούς, αρκετά πιο εύκαμπτες) (Sen et al., 2006). Οι τοκοφερόλες υπόκεινται οι ίδιες σε οξείδωση, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενώσεων, όπως ο οξικός τοκοφερυλεστέρας (DL-α οξικός τοκοφερυλεστέρας), ο ηλεκτρικός τοκοφερυλεστέρας (ηλεκτρικός DL-α-τοκοφερυλεστέρας) και ο νικοτινικός τοκοφερυλεστέρας (νικοτινικός εστέρας DL-α-τοκοφερυλεστέρας) (Sen et al., 2006). Η α-τοκοφερόλη αποτελεί την μορφή της βιταμίνης E που εμφανίζει καλή διατήρηση ως προς την ενεργότητά της στο ανθρώπινο σώμα, ενώ αποτελεί και την κύρια μορφή που εντοπίζεται στο πλάσμα και τους ιστούς (Handelman et al., 1985), ενώ αποτελεί και την μοναδική μορφή της βιταμίνης αυτής που επιτρέπεται για κατανάλωση μέσω της διατροφής. Η α-τοκοφερόλη

φαίνεται να έχει σημαντική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς ως αντιοξειδωτική ένωση προστατεύει τα λιπώδη μέρη των κυτταρικών μεμβρανών από οξείδωση και καταστροφή οφειλόμενη σε ελεύθερες ρίζες, γεγονός που μπορεί να την καθιστά πολύτιμη για την προστασία του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που εμφανίζει σημαντική συγκέντρωση σε λιπαρά οξέα (SanGiovanni et al., 2005). Η λυποδιαλυτή της φύση παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, καθώς εμπλέκεται στον κορεσμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Infante, 1986). Μειονέκτημα της α-τοκοφερόλης αποτελεί το γεγονός πως μετά την εξουδετέρωση μιας ελεύθερης ρίζας, η αντιοξειδωτική της ικανότητα χάνεται. Μπορεί ωστόσο να ανακτηθεί παρουσία άλλων αντιοξειδωτικών ενώσεων, όπως η βιταμίνη C (Traber, 2006). Άλλες δράσεις του μορίου της α-τοκοφερόλης που θα ήταν ωφέλιμες για την καλή υγεία περιλαμβάνουν τις επιδράσεις της στην έκφραση και την δραστηριότητα ενζύμων σε κύτταρα του ανοσοποιητικού και κύτταρα σχετιζόμενα με φλεγμονές, ενώ έχει αποδειχθεί και η ικανότητα αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και βελτίωσης της αγγειοδιαστολής (Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds et al., 2000; Traber, 2001). Η γ-τοκοφερόλη αποτελεί την πιο κοινή μορφή που εντοπίζεται στις τροφές του Δυτικού κόσμου, ωστόσο χαρακτηρίζεται λιγότερο βιολογικά ενεργή από την α-τοκοφερόλη.

Η έλλειψη σε βιταμίνη E θα μπορούσε να συσχετιστεί με συσσώρευση λιποφουσκίνης (Robison et al., 1982), βλάβη στον αμφιβληστροειδή (Tanito et al., 2007) αλλά και απώλεια φωτοϋποδοχέων (Katz et al., 1989). Η βιταμίνη E ρυθμίζει επίσης τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τους μηχανισμούς κυτταρικής σηματοδότησης και στοιχεία που υποδεικνύουν την συσχέτιση νευροεκφυλιστικών διαδικασιών με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι νευρολογικές παθήσεις, και κυρίως ο νευροεκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς, θα μπορούσαν ενδεχομένως να προληφθούν με την χορήγηση βιταμίνης E (Edwards et al., 2022).

Η επιστημονική κοινότητα αμφιταλαντεύεται ως προς την πραγματική συμβολή της στην καλή οφθαλμική υγεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης E έχει συσχετιστεί με αυξημένες συγκεντρώσεις της στο επιθήλιο της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, όπου συνήθως συσσωρεύεται, με τα εξωτερικά τμήματα των κυττάρων φωτοϋποδοχέων να ακολουθούν (Stephens et al., 1988), με αποτέλεσμα την ευεργετική της επίδραση στην καταπολέμηση της εξέλιξης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Beldae et al., 1999). Υπάρχουν ωστόσο και μελέτες κατά τις οποίες, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E σε ποσότητα έως και 500 IU ημερησίως δεν έδειξαν σημαντικά θετικό αποτέλεσμα στην πρόληψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης της AMD (Taylor et al., 2002), ενώ η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E, είτε μεμονωμένα, είτε συνδυαστικά με βιταμίνες A και C, δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο AMD (Thurnham et al., 2007). Εκτός από την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η χορήγηση βιταμίνης E (400 IU) δεν έδειξε

προστατευτική δράση έναντι ούτε έναντι του καταρράκτη σε ηλικιωμένα άτομα (Christen et al., 2015). Η αντιοξειδωτική και προστατευτική δράση της βιταμίνης E δεν μπορεί ωστόσο να απορριφθεί, και τα οφέλη της για την καλή οφθαλμική υγεία υπερτερούν των διαφωνιών.

Η κλινική μελέτη των Taylor et al. (2002) διερεύνησε τις δυνατότητες της βιταμίνης E και την επίδρασή της στην καλή οφθαλμική υγεία, με κύρια διαφοροποίηση από την έρευνα AREDS το γεγονός ότι η βιταμίνη E εξετάστηκε μόνη της, χωρίς την παράλληλη χορήγηση άλλων ουσιών. Στην έρευνα συμμετείχαν 1193 υγιή άτομα, με μέση ηλικία τα 67,5 έτη, στα οποία χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ετών 500 IU βιτ. E/ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως, ενώ δεν παρεμποδίστηκε η ανάπτυξη ή εξέλιξη των πρώιμων ή των μεταγενέστερων σταδίων της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, υπήρξε μια μείωση της υπομελάγχρωσης του αμφιβληστροειδούς χωρίς ωστόσο κλινικά σημαντική επάρκεια (Taylor et al., 2002). Οι Park et al. (2022) σε κλινική έρευνα με 42 συμμετέχοντες με μέση ηλικία τα 53.64 έτη, χαρακτηριζόμενους από κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα ξηροφθαλμίας και ανθεκτικότητα στην θεραπεία με τεχνητά δάκρυα, μετά από χορήγηση 200 mg α-τοκοφερόλης, συνοδευόμενης μεταξύ άλλων βιταμινών και ιχνοστοιχείων δύο φορές την ημέρα για τρεις μήνες, παρατήρησαν αποτελεσματικότητα ως προς την σταθεροποίηση της σταθερότητας των δακρύων και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ανίατη ξηροφθαλμία, οφειλόμενη σε οξειδωτικό στρες (Park et al., 2022). Οι έρευνες AREDS και AREDS2, συμπεριέλαβαν την εξέταση της βιταμίνης E, και συνέστησαν συμπληρώματα που κλινικά αποδεδειγμένα επιβραδύνουν την εξέλιξη της προχωρημένης ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Snodderly, 1995). Έχει ακόμη δειχθεί βελτίωση στην αιματική ροή του αμφιβληστροειδούς χιτώνα σε ασθενείς με διαβήτη, παρατήρηση που έχει προκύψει από εφαρμογή ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος (ERG) (Timothy et al., 2004). Άλλες σοβαρές ασθένειες και τραυματισμοί του αμφιβληστροειδούς, στους οποίους η βιταμίνη E έχει αποδειχθεί ότι παρέχει κάποια προστατευτική δράση, περιλαμβάνουν την φωτοφθαλμία, την οξειδωτική βλάβη, το οίδημα αμφιβληστροειδούς και ωχράς κηλίδας καθώς και τις γλαυκωματώδεις βλάβες (Engin et al., 2007; Zapata et al., 2008). Οι προαναφερόμενες μελέτες εφιστούν την προσοχή στις συνέπειες που μπορεί να έχει μια δίαιτα με ανεπαρκείς ποσότητες βιταμίνης E μεταξύ άλλων και για την προστασία από το οξειδωτικό στρες οφειλόμενο σε υπεροξείδωση των λιπιδίων και έτσι προτείνεται η βιταμίνη E ως μέσο ενίσχυσης της διατήρησης της εύρυθμης λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.

Η συνιστάμενη δόση βιταμίνης E εξαρτάται από την πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, αφού η λιποδιαλυτή της φύση, επιτρέπει την αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητάς της με αύξηση της κατανάλωσης λίπους, εγκυμονώντας κίνδυνο για τοξικότητά της. Η τοξικότητάς της ωστόσο αφορά περισσότερο την μακροχρόνια ή την λήψη σε υψηλή δόση, αφού η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι η χορήγηση βιταμίνης E σε πειραματικά μοντέλα

τρωκτικών και στις δυο περιπτώσεις επέφερε μικρές εντός του ορίου του φυσιολογικού αλλαγές στους αρουραίους (Diplock, 1995). Η συνιστάμενη δόση για την βιταμίνη Ε έγκειται στα 12 mg/ημέρα α-τοκοφερόλης τόσο για γυναίκες όσο και για άνδρες (Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, 2000; ΦΕΚ 3328/2017 Παράρτημα ΙΙΙ).

6.8. Συνένζυμο Q10

Το συνένζυμο Q10 (coQ10) έχει δομή κινόνης και συχνά αναφέρεται στην βιβλιογραφία και ως ουβικινόνη. Η χημική του δομή παρομοιάζεται με αυτή της βιταμίνης Κ, δεν χαρακτηρίζεται ωστόσο βιταμίνη, καθώς είναι η μοναδική λιποδιαλυτή αντιοξειδωτική ένωση που τα ζωικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να συνθέτουν *de novo* στο σώμα (Bhagavan et al., 2006). Το συνένζυμο Q10 στον ανθρώπινο οργανισμό, εντοπίζεται σε όλες τις κυτταρικές μεμβράνες και η βασική δράση που επιτελεί είναι να στηρίζει ως συμπαραγοντας για τα μιτοχονδριακά ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή ενέργειας υπό την μορφή μορίων ATP, μεταφέροντας ηλεκτρόνια στα μιτοχόνδρια κατά την αερόβια αναπνοή των κυττάρων (Acosta et al., 2016). Εκτός αυτής της λειτουργίας του και μεταξύ κι άλλων, είναι και η συμμετοχή του στην αποικοδόμηση των κυτταρικών υπολειμμάτων μέσω της δημιουργίας του κατάλληλου όξινου περιβάλλοντος που απαιτείται (Hargreaves et al., 2020) αλλά και στην γονιδιακή έκφραση, γεγονός που εξηγεί τις επιπτώσεις του στον συνολικό μεταβολισμό των ιστών (Groneberg et al., 2005; Tsui et al., 2019). Άλλο χαρακτηριστικό του, είναι οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες που εκδηλώνει μετά από αναγωγή σε CoQ10H₂ (Manzar et al., 2020).

Η ποσότητά του στον ανθρώπινο οργανισμό, εξαρτάται από τον βαθμό βιοσύνθεσής του από εκείνον, αλλά και την ποσότητα πρόσληψης αυτού μέσω συμπληρωμάτων διατροφής (Arenas-Jal et al., 2020). Σε κάθε περίπτωση, η ανεπάρκεια σε συνένζυμο Q10 εκδηλώνεται συνήθως με μειωμένο ενεργειακό μεταβολισμό, μειωμένη προστασία από τις ελεύθερες ρίζες και αποοξίνιση των λυσοσωμάτων (Heaton et al., 2020). Η σύνδεσή της έλλειψης του με τον ανθρώπινο οφθαλμό, έγκειται κυρίως στην πρόκληση αμφιβληστροειδοπαθειών, δεδομένου ότι ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ματιού χαρακτηρίζεται ως ο πιο μεταβολικά ενεργός ιστός του σώματος, με την υψηλότερη κατανάλωση ενέργειας αναλογικά με την έκτασή του (Qu et al., 2009). Έχει επίσης συσχετιστεί με την εκδήλωση καταρράκτη προκαλούμενου από οξειδωτικό στρες σε μεγαλύτερες ηλικίες (Dusting et al., 2005), ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Bilbao-Malavé et al., 2021), και πιθανώς γλαυκώματος (Lee et al., 2014). Στον άνθρωπο, και συγκεκριμένα στο πλάσμα η συγκέντρωσή του πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 0,8 και 1,2 mg/L, ενώ αν εκδηλώνεται ανεπάρκεια συνίσταται δοσολογία πρόσληψης περί τα 1,2–3 g/ημέρα για τα ενήλικα άτομα (Mancini et al., 2011).

6.9. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος αποτελεί ιχνοστοιχείο με σημαντική συμμετοχή στην διατήρηση της εύρυθμης οφθαλμικής λειτουργίας. Εντοπίζεται σε μεγάλες ποσότητες στον οφθαλμικό ιστό, κατά βάση στον αμφιβληστροειδή και στον χοριοειδή χιτώνα. Πιο συγκεκριμένα η μεγαλύτερη ποσότητα ψευδαργύρου φαίνεται να εντοπίζεται στο επιθήλιο της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς, ακολουθούμενο από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα (Nolan et al., 2019). Σε αλληλεπίδραση με την βιταμίνη Α παράγουν την μελανίνη, και σε σημαντικές ποσότητες προφυλάσσει από ηλικιακές οφθαλμικές εκφυλίσεις, όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, καθώς και από καταρράκτη, αλλά κι από δυσκολίες στην νυχτερινή όραση ή σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού (Grahn et al., 2001). Τα συμπληρώματα ψευδαργύρου έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνουν τη διαδικασία γήρανσης σε πειραματόζωα (Sbarbati et al., 1998), ενώ οι Carmody et al. (1999) ανέφεραν πως ο χλωριούχος ψευδάργυρος μπορεί να εξασθενίσει το ποσοστό θανάτου αποπτωτικών φωτοϋποδοχέων σε *in vitro* μοντέλο μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδίτιδας (Carmody et al., 1999). Οι υψηλότερες προσλαμβανόμενες ποσότητες ψευδαργύρου ωστόσο έχουν αρνητική επίδραση (Ugarte et al., 1998), καθώς ένα τέτοιο γεγονός μπορεί να επιφέρει δευτερογενή ανεπάρκεια χαλκού λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των δύο ιχνοστοιχείων (Groff et al., 2000). Αυτό συχνά αντιμετωπίζεται από την προσθήκη μικρής ποσότητας χαλκού στα περισσότερα συμπληρώματα που εμπεριέχουν ψευδάργυρο. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου συχνά εκδηλώνεται σε άτομα που πάσχουν από Πάρκινσον ενώ μπορεί να σχετίζεται με την εξασθένηση αισθήσεων όπως η όραση, η όσφρηση και η γεύση στα άτομα αυτά (Forsleff et al., 1999). Συνδέεται επίσης με τη γήρανση και εκφυλιστικές ασθένειες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αύξηση της αναλογίας χαλκού/ψευδαργύρου και ενίσχυση του συστημικού οξειδωτικού στρες γενικά (Mezzetti et al., 1998). Η συνιστάμενη ημερήσια δόση σύμφωνα με το ΦΕΚ 3328/2017, Παράρτημα ΙΙΙ, είναι για την χώρα μας 10mg.

6.10. Χαλκός

Η προσθήκη του σε συμπληρώματα διατροφής γίνεται προς αποφυγή προκαλούμενης ανεπάρκειάς του που σχετίζεται με την κατανάλωση ψευδαργύρου. Η συνιστάμενη ημερήσια δόση του χαλκού, σύμφωνα με το ΦΕΚ 3328/2017, Παράρτημα ΙΙΙ, είναι για την χώρα μας 10mg.

Έκδοχα συστατικά

6.11. Στεατικό Μαγνήσιο

Το στεατικό μαγνήσιο αποτελεί χημική ένωση αποτελούμενη από άλας που περιέχει δύο ισοδύναμα στεατικού (το ανιόν του στεατικού οξέος) και ένα κατιόν μαγνησίου (Mg^{2+}) (Angelo et al., 2005). Προκύπτει από την αντίδραση του στεατικού νατρίου με άλατα μαγνησίου ή με επεξεργασία του οξειδίου του μαγνησίου με στεατικό οξύ (Angelo et al., 2005; Dobson et al., 1953). Το εμπορικό προϊόν που ονομάζεται στεατικό μαγνήσιο αποτελείται κυρίως από άλατα στεατικού μαγνησίου και παλμιτικού οξέος, που λαμβάνονται από βρώσιμα λίπη και έλαια. Πρόκειται για μια λευκή σκόνη, αδιάλυτη στο νερό, με επιθυμητές βιομηχανικές ιδιότητες όπως η απαλότητα, η λιπαντικότητα, η ισχυρή αδιαλυτότητα σε πληθώρα διαλυτών καθώς και η χαμηλή τοξικότητα για τον ανθρώπινο οργανισμό. Χρησιμοποιείται ως παράγοντας απελευθέρωσης και ως συστατικό ή λιπαντική ουσία στην παραγωγή καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων (Angelo et al., 2005).

Το στεατικό μαγνήσιο αποτελεί συχνό έκδοχο συστατικό, καθώς χρησιμοποιείται ως αντικολητική ουσία (Ritter et al., 2008) στην παρασκευή ιατρικών δισκίων, καψουλών και σκονών (Sworbrick et al., 1990) αλλά και ταμπλετών, ενώ παρεμποδίζει την προσκόλληση των διαφόρων συστατικών στα τοιχώματα των εξοπλισμών παρασκευής κατά τη συμπίεση σκονών σε στερεά δισκία (Weiner et al., 1999). Ακόμη, χαρακτηριστικό του αποτελεί η ενδεχόμενη χαμηλότερη διαβρεξιμότητα και βραδύτερη αποσάθρωση που επιφέρει στην περίπτωση δισκίων, καθώς και η βραδύτερη και ακόμη χαμηλότερη διάλυση στην περίπτωση πολλών φαρμάκων (Demuth et al., 2017). Άλλη χρήση του αποτελεί η υποστήριξη της προσκόλλησης ζάχαρης σε σκληρές καραμέλες (Rowe et al., 2009).

Η χρήση του στεατικού μαγνησίου είναι επιτρεπτή, αναγνωρισμένη ως ασφαλής και καλυπτόμενη νομοθετικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση, στις Η.Π.Α. (GRAS), στην Κίνα, στην Ιαπωνία, στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία (Jeurissen et al., 2016).

6.12. Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC) αφορά σε έναν ειδικά κατεργασμένο τύπο ξυλοπολτού, χρήση του οποίου γίνεται με σκοπό την πύκνωση και την προσθήκη ως υποκατάστατου λίπους, καθώς και ως γαλακτωματοποιητή, διογκωτικής ή/και πρόσθετης ουσίας κατά την παρασκευή τροφίμων ("Agricultural Marketing Service", 2014). Συχνά χρησιμοποιείται και στις βιομηχανίες συμπληρωμάτων διατροφής και φαρμακευτικών δισκίων, αλλά και σε ποσοτικούς προσδιορισμούς για μέτρηση ιών και ως εναλλακτική ουσία για την καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (Matrosovich et al., 2006). Πρόκειται για ουσία γνωστή για τις ιδιότητες φυσικής σταθεροποίησης που παρέχει, ενώ συμβάλλει και στην τροποποίηση

προς την επιθυμητή υφή και γεύση των τροφικών προϊόντων στα οποία προστίθεται (π.χ. κατεψυγμένα επιδόρπια), και τα οποία ποικίλουν από γαλακτοκομικά έως ποτά και προϊόντα αρτοποιίας. Ενδεικτικά μπορεί με κατάλληλη χρήση να παρέχει σταθερότητα έναντι των υψηλών θερμοκρασιών στα οποία μπορεί να εκτεθεί ένα προϊόν αρτοποιίας (Krawczyk et al., 2009). Είναι συστατικό εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση ως πυκνωτική, σταθεροποιητική ή γαλακτωματοποιητική ουσία (E460) (FOODS, 2016), ενώ δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία (Mohd et al., 2021).

Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη αποτελεί ένα πολυμερές που απαντάται στην φύση και αποτελείται από μόρια γλυκόζης συνδεδεμένα με έναν 1-4-β-γλυκοζιτικό δεσμό. Αυτά τα γραμμικά μόρια κυτταρίνης εμφανίζονται δεσμευμένα ως μικροϊνίδια που ενώνονται μεταξύ τους σπειροειδώς και εντοπίζονται στα τοιχώματα των φυτών. Τα μικροϊνίδια αυτά εμφανίζουν αδιαλυτότητα στο νερό και ανθεκτικότητα στα πολλά χημικά αντιδραστήρια, γεγονός που οφείλεται σε σημεία με υψηλό βαθμό τρισδιάστατων εσωτερικών δεσμών. Υπάρχουν, ωστόσο, και σημεία που αποτελούν σχετικά αδύναμα τμήματά τους, χαρακτηριζόμενα από ασθενέστερο εσωτερικό δεσμό που αποτελούν τις λεγόμενες άμορφες περιοχές. Στην πράξη η παρασκευή μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης προκύπτει από α-κυτταρίνη με διαφορετικές διεργασίες και αποτελεί καθαρή και μερικώς αποπολυμερισμένη κυτταρίνη (Hindi, 2016). Συχνά ακολουθούν περαιτέρω διεργασίες με χρήση ανόργανων οξέων (π.χ. HCl, H₂SO₄ κ.ά.), προκειμένου να καταστραφούν οι άμορφες περιοχές και να παραμείνουν μόνο οι κρυσταλλικές (Mai et al., 2022). Το MCC διαφέρει από τη νανοκρυσταλλική κυτταρίνη και τους νανοκρυστάλλους κυτταρίνης (CNC) ως προς το σχήμα και το μέγεθος των σωματιδίων (Santos et al., 2017).

Το MCC χρησιμοποιείται επιπλέον σε καλλυντικά προϊόντα ως λειαντικό, απορροφητικό, αντισυσσωματικό, και υδατικό μέσο αύξησης του ιξώδους, ως παράγοντας όγκου, σταθεροποιητής γαλακτώματος, καθώς και ως βελτιωτής ολίσθησης και υφής (Sneh et al., 2023).

6.13. Διοξείδιο του Πυριτίου

Πρόκειται για χημική ένωση συγκροτούμενη από πυρίτιο και οξυγόνο που απαντάται σε διάφορες μορφές και εντοπίζεται στη φύση συνήθως ως χαλαζίας (Checklist, diversity and distribution of testate amoebae in Chile, 2015). Οι μορφές αυτές χαρακτηρίζονται από παρόμοιες συστάσεις με διαφορετικές ωστόσο διατάξεις ατόμων, που διακρίνονται σε δύο βασικές ομάδες, το κρυσταλλικό (ή c-silica) και το άμορφο πυρίτιο (a-silica ή μη κρυσταλλικό πυρίτιο) (National Center for Biotechnology Information, 2024), με την άμορφη μορφή του να παράγεται συνθετικά [EU Food Improvement Agents, SILICON DIOXIDE, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0231>]. Όλες τους είναι λευκές

ή άχρωμες, με τα μη καθαρισμένα δείγματα να δύναται να χρωματιστούν. Σε πολλά σημεία του κόσμου, το πυρίτιο αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά της άμμου, ενώ αποτελεί ουσία άφθονη αφού περιλαμβάνει πολλά ορυκτά αλλά και συνθετικά προϊόντα.

Εφαρμογές του υπάρχουν σε πληθώρα βιομηχανιών, ανάμεσά τους στα καλλυντικά όπου είναι χρήσιμο για την καλή διάχυση του φωτός (Barel et al., 2014) και τη φυσική του απορροφητικότητα (Barel et al., 2014), στην μικροηλεκτρονική (ως ηλεκτρικός μονωτής), στα τρόφιμα και στα φάρμακα. Στην βιομηχανία των τροφίμων το διοξείδιο του πυριτίου χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα τροφίμων στην σύσταση των οποίων μπορεί να αποτελέσει άμεσο συστατικό, σε τελικά επίπεδα που δεν υπερβαίνουν το 2% του τελικού προϊόντος. Χρησιμοποιείται επίσης ως έμμεσο συστατικό μεταξύ άλλων στην παρασκευή κονιοποιημένων τροφίμων (π.χ. καφές, καρυκεύματα, μη γαλακτοκομικά προϊόντα κρέμας κ.ά.) καθώς λειτουργεί ως αντισυσσωματικός παράγοντας αύξησης της ροής τους, ή για να προσροφήσει νερό σε υγροσκοπικές εφαρμογές (Flörke et al., 2018). Για τον ίδιο λόγο χρησιμοποιείται και σε φαρμακευτικές σκόνες που πρόκειται να μεταποιηθούν σε φαρμακευτικά δισκία (FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition). Χρησιμοποιείται ακόμη ως βασικό συστατικό της γης διατόμων (diatomaceous earth), ενώ το κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου χρησιμοποιείται ως διαυγαστικό μέσο στην παραγωγή οίνων, χυμών και ζύθων (Flörke et al., 2018).

Αποτελεί ουσία εγκεκριμένης κυκλοφορίας με αριθμό αναφοράς E551 (Flörke et al., 2018).

7. Μέθοδοι – Υλικά

7.1. Μεθοδολογία Έρευνας

Μεθοδολογία για την συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η βιβλιογραφική έρευνα. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε έρευνα σε βάσεις δεδομένων, προκειμένου μέσα από έγκυρες πηγές, να βρεθούν οι απαραίτητες αποδείξεις προς επιβεβαίωση της συμβολής των προαναφερόμενων συστατικών στην ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας. Η έρευνα αφορούσε πειράματα *in vitro* αλλά και *in vivo*, η εστίαση ωστόσο έγινε σε κλινικές μελέτες προς εντοπισμό έγκυρων επιστημονικών ισχυρισμών περί της αποτελεσματικότητάς τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο μεγάλος όγκος πληροφοριών που αρχικώς συλλέχθηκε, κατανεμήθηκε σε πίνακες, ώστε να διευκολυνθεί η περεταίρω διαλογή των δραστικών ουσιών και εντέλει η κατάληξη σε μία πρώιμη μορφή της σύστασης των συμπληρωμάτων. Ακολούθησε μελέτη του τρόπου δράσης των ενδιαφέρων συστατικών-ευρημάτων της έρευνας, αλλά και της σύνδεσής τους με την καλή οφθαλμική υγεία και σε θεωρητικό επίπεδο προκειμένου να αξιολογηθούν αναλόγως τα κλινικά αποτελέσματα, και

να προσδιοριστούν ενδεικτικές χρήσιμες δοσολογίες αλλά και τρόποι χορήγησής τους. Η κατάταξή τους στην σύσταση των δύο προϊόντων έγινε με βάση βιβλιογραφικές ενδείξεις για την πιο ισχυρή συμβολή και αποτελεσματικότητα της δράσης τους στην καταπολέμηση του γλαυκώματος ή στην γενικότερη ενίσχυση της οφθαλμικής υγείας, λαμβάνοντας υπόψιν τα συνιστάμενα όρια αλλά και τα όρια ασφαλείας για την ημερήσια κατανάλωση κάθε συστατικού.

Παρόμοιο σκεπτικό ακολουθήθηκε και για την ανάπτυξη του εμπορικού σχεδιασμού των συμπληρωμάτων, προκειμένου να γίνει αποτελεσματικά η τοποθέτησή τους στην αγορά.

Την έρευνα συμπλήρωσε η πρακτική καθοδήγηση της υπεύθυνης χημικού από την εταιρεία DocPharma A.E., σε συνεργασία με την οποία αναπτύχθηκαν οι νέες συνταγές και επιλέχθηκε η φαρμακομορφή τους.

7.2. Βάσεις δεδομένων – Λέξεις κλειδιά

Διαπιστευμένες βάσεις δεδομένων που ερευνήθηκαν προκειμένου να εντοπιστούν και να διαλεχθούν δεδομένα, αποτέλεσαν οι NIH (National Library of Medicine through PubMed), Eye Wiki by the American Academy of Ophthalmology, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect.com, Google Scholar, Scopus κ.ά.. Η χρήση λέξεων-κλειδιών θεωρήθηκε χρήσιμη, προκειμένου να εντοπιστεί συναφές και συγκεκριμένου τύπου επιστημονικό υλικό, και περιλάμβανε όρους ενδεικτικά όπως οι grape and eye health, eye health supplements, grape based supplements, grape seed by-products, grape seed extract and eye health, proanthocyanidins, ocular diseases, resveratrol, eye clinical trials κ.ά..

8. Παραγωγή Νέων Προϊόντων

8.1. Περιγραφή προϊόντων – Ποιο πρόβλημα λύνεται;

Στο σημείο αυτό, και μετά από συζητήσεις με την τεχνική μας σύμβουλο από την DocPharma, καταλήξαμε στην ανάπτυξη και παραγωγή δύο προϊόντων: ένα συμπλήρωμα διατροφής πιο εξειδικευμένο με στόχο την ενίσχυση φαρμακευτικής αγωγής ή/και την πρόληψη έναντι στην πάθηση του γλαυκώματος και ένα δεύτερο συμπλήρωμα, που θα στοχεύει στην ενίσχυση της γενικής καλής υγείας του ανθρώπινου οφθαλμού. Το φυτό της αμπέλου έχει αποδειχθεί πως παρέχει αντιοξειδωτική και αντιγηραντική δράση, αποτέλεσμα που έρχεται να ενισχύσει η προαναφερόμενη βιβλιογραφική έρευνα. Προϊόντα λοιπόν με συστατικά του καρπού του φυτού αυτού, ενισχυόμενα από αποδεδειγμένα ευεργετικά συστατικά για την διατήρηση της εύρυθμης λειτουργίας της αίσθησης της όρασης, θα

αποτελούσαν μια ιδανική επιλογή για άτομα, οι οφθαλμοί των οποίων υφίστανται έκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες, και που αντιμετωπίζουν ή έχουν τάση να έρθουν αντιμέτωποι με την πάθηση του γλαυκώματος. Η ενδυνάμωση της λειτουργίας της όρασης αποτελεί πολύ σημαντική καθημερινή συνήθεια, που θα πρέπει πάντα να συμπληρώνει και όχι να υποκαθιστά μια ισορροπημένη και ποιοτική διαίτα.

Από την έρευνα που πραγματοποιήσαμε και παρουσιάστηκε εκτενώς πιο πάνω, είδαμε ότι οι ανθοκυανίνες μαύρης σταφίδας έχουν αποδειχθεί αρκετά αποτελεσματικές ως προς την συμβολή τους στην καταπολέμηση της πάθησης του γλαυκώματος, αλλά και της υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης που μπορεί να προκληθεί εξαιτίας του. Θεωρήσαμε λοιπόν ότι το εκχύλισμα μαύρης Κορινθιακής σταφίδας, συστατικό προερχόμενο από ελληνικό προϊόν, συνδυαζόμενο με trans ρεσβερατρόλη και βιταμίνη C θα μπορούσαν να αποτελούν τρία ισχυρά συστατικά μέρη που να αποτελούν το πρώτο συμπλήρωμα, το οποίο και θα φέρει την εμπορική ονομασία “Weyen Plus”, και θα αφορά σε δισκίο, βάρους 375,04 mg ($\pm 5\%$), με προτεινόμενη κατανάλωση μια φορά/ημέρα, ή περισσότερων εάν αυτή η πρόταση προκύπτει από οδηγίες του εκάστοτε θεράποντος ιατρού.

Σχετικά με το δεύτερο συμπλήρωμα, που θα φέρει την εμπορική ονομασία “Weyen”, λαμβάνοντας υπόψιν τον σύγχρονο τρόπο ζωής, την τεχνολογική φύση των καιρών που ζούμε και την διαρκή έκθεση σε οθόνες που την χαρακτηρίζει, σχεδιάσαμε ένα προϊόν που να μπορεί να συμβάλλει στην κάλυψη των αναγκών του ανθρώπινου οφθαλμού, προστατεύοντάς το από διάφορες δυσμενείς συνθήκες στις οποίες εκτίθεται καθημερινά, - όπως η παρατεταμένη έκθεση σε οθόνες-, και οι οποίες καταπονούν την όραση. Στο προϊόν αυτό θα συμπεριληφθούν περισσότεροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες, -καθώς το οξειδωτικό στρες είναι μία από τις κυριότερες αιτίες που επιφέρουν διάφορες οφθαλμολογικές και όχι μόνο παθήσεις (Birben et al., 2012)-, συμπεριλαμβάνοντας ανάμεσα τους πολυβιταμίνες (όπως η C, E, B1, B2, B6, B9, B12), ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, το συνένζυμο Q10, ξανθοφύλλες όπως η λουτεΐνη, η ασταξανθίνη και η ζεαξανθίνη καθώς και εκχύλισμα γιγάρτων σταφυλιού. Το προϊόν αυτό, αφορά εντέλει σε δισκίο, βάρους 450,06 mg ($\pm 5\%$), προτεινόμενης κατανάλωσης με προτεινόμενη κατανάλωση μια φορά/ημέρα, ή περισσότερων εάν αυτό συνίσταται από τον εκάστοτε θεράποντα ιατρό.

Και τα δύο προϊόντα δεν ξεπερνούν ποσοστό υγρασίας άνω του 5% (NMT), χαρακτηρίζονται από σκληρότητα 4kP (NMT), ευθρυπτότητα 1,% (NMT) και χρόνο αποσάθρωσης τα 30 λεπτά (NMT).

Η αντιοξειδωτική-αντιγηραντική, και προστατευτική δράση των συγκεκριμένων συμπληρωμάτων διατροφής τα καθιστούν ιδανικά και για πιο προχωρημένες ηλικίες, και μπορούν να συμπληρώσουν την βεντάλια συμπληρωμάτων της Doc Pharma, με ένταξή τους στην σειρά “Doc Vitamin” (σειρά με μεμονωμένες βιταμίνες) ή την σειρά “Sky Premium Life”

(σειρά με εστίαση σε πιο εξειδικευμένα συστατικά, στις πρώτες ύλες των οποίων περιλαμβάνεται και το σταφύλι).

Η Doc Pharma διαθέτει ήδη μία αρκετά ευρεία γκάμα συμπληρωμάτων διατροφής, οι τιμές των οποίων κυμαίνονται από κατά μέσο σε τιμές 14,37€, με bestselling τα προϊόντα κολλαγόνου, που συγκαταλέγονται σε αυτά. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η συγκεκριμένη εταιρεία χαρακτηρίζεται από την απαραίτητη τεχνογνωσία, ενώ χαίρει της εμπιστοσύνης των καταναλωτών συμπληρωμάτων διατροφής.

Συνοψίζοντας τα σχεδιαζόμενα προϊόντα αποτελούνται από φυσικά συστατικά, και δραστικές ενώσεις που ενισχύουν την κάλυψη των διατροφικών αναγκών, υποστηρίζοντας την ελληνική φύση οικονομία (και σε επίπεδο προμηθευτών), όντας προσβάσιμα στους καταναλωτές σε προσιτές τιμές. Τα προϊόντα λοιπόν:

- ✓ Είναι συμπληρώματα διατροφής.

- ✓ Διαθέτουν ως κύριο δραστικό συστατικό το εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού για το ένα συμπλήρωμα, και οι προανθοκυανιδίνες μαύρης σταφίδας για το άλλο, και τα δύο προερχόμενα από ελληνικές καλλιέργειες.

- ✓ Διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ιδιότητες προστασίας/υποβοήθησης φαρμακευτικής αγωγής κατά του γλαυκώματος.

- ✓ Χαρακτηρίζονται από προσιτή τιμή.

- ✓ Χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλό ποσοστό φυσικότητας, και σε αντίθεση με αντίστοιχα προϊόντα δεν περιλαμβάνουν ζωικά παράγωγα. Κατατάσσονται έτσι στην κατηγορία των βίγκαν προϊόντων.

- ✓ Ανήκουν σε μία μάρκα συμπληρωμάτων που έχει εδραιωθεί στην αντίληψη των καταναλωτών ως «εγγύηση αποτελεσματικότητας», αξιοποιώντας τα δώρα της ελληνικής φύσης.

Προκειμένου να οριστεί το περιθώριο κέρδους της εταιρείας από την ενσωμάτωση των νέων προϊόντων στην γραμμή παραγωγής της, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί η κατάλληλη μελέτη, ενέργεια που διενεργείται πριν την εφαρμογή κάποιου επιχειρηματικού σχεδίου ή την πραγματοποίηση επένδυσης. Θα διενεργηθεί λοιπόν μια ανάλυση της αγοράς και των προϊόντων που απαρτίζουν τον ανταγωνισμό, καθώς και μια εκτίμηση του είδους και της ποσότητας των απαιτούμενων αυτή, αποτελεί την βάση για την υλοποίηση μιας επιχειρηματικής ιδέας, στοιχειοθετημένης με τα απαραίτητα δεδομένα που αφορούν στις παραμέτρους που πρέπει να συνυπολογιστούν (Καρβούνης, 2006).

Τα προϊόντα “Weyen” και “Weyen Plus” προορίζονται για κατανάλωση ως συμπλήρωμα διατροφής στερεής μορφής, και συγκεκριμένα ως ταμπλέτες. Την ανάπτυξη των προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της τελικής συσκευασίας θα αναλάβει η εταιρεία παραγωγής, μεταξύ άλλων, συμπληρωμάτων διατροφής Doc Pharma.

8.2. Διαδικασία Παραγωγής

Η διαδικασία που ακολουθείται για την παραγωγή δισκίων περιλαμβάνει τα στάδια της παραγωγής του χύμα προϊόντος που με την σειρά της περιλαμβάνει ζύγιση των πρώτων υλών και ανάμειξή τους, της μηχανικής δισκιοποίησης και της επικάλυψης των δισκίων. Η παραγωγή και των δύο συμπληρωμάτων θα γίνει σε παρτίδες των 60.000 τεμαχίων, και οι τελικές συσκευασίες θα περιέχουν και στις δύο περιπτώσεις προϊόντων 60 δισκία / περιέκτη.

8.2.1. Εξοπλισμός

Καθώς τα προτεινόμενα προϊόντα θα παραχθούν από την προαναφερόμενη εταιρεία, η παραγωγή, συσκευασία, φύλαξη και διανομή των σκευασμάτων είναι ενέργειες που μπορούν να πραγματοποιηθούν στις υπάρχουσες εγκαταστάσεις και με μέσα άμεσα διαθέσιμα. Ο απαιτούμενος εξοπλισμός περιλαμβάνει την συσκευή του ζυγού για τη ζύγιση των πρώτων υλών, τον αναμικτήρα για την δημιουργία του χύμα προϊόντος, την δισκιοποιητική μηχανή για την παρασκευή των δισκίων και τέλος την επικαλυπτική μηχανή, προκειμένου να επικαλυφθούν τα δισκία. Επιπλέον, απαιτούνται χώροι φύλαξης των πρώτων υλών.

8.2.2. Συνταγή

Την ανάλυση των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφικής έρευνας ακολούθησε η διαμόρφωση των τελικών συνταγών των προϊόντων “Weyen” και “Weyen Plus”, οι οποίες και παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Για το συμπλήρωμα “Weyen Plus” με στόχο την πάθηση του γλαυκώματος, περιλαμβάνονται οι ακόλουθες δραστικές ανά δισκίο:

Δραστική Ουσία	Ποσότητα
Ανθοκυανίνες Μαύρης Σταφίδας (BCAs)	50 mg
Τρανς-Ρεσβερατρόλη	100 mg
Ασκορβικό Οξύ	60 mg

Για το συμπλήρωμα “Weyen” με στόχο την ευρύτερη ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας, περιλαμβάνονται οι ακόλουθες δραστικές ανά δισκίο:

Δραστική Ουσία	Ποσότητα
-----------------------	-----------------

Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλιού (GSPE)	50 mg
Τρανς-Ρεσβερατρόλη	100 mg
Βιταμίνη Α	0,8 mg
Βιταμίνη C	60 mg
Βιταμίνη E (α-tocopherol)	12 mg
Βιταμίνη B2 (ριβοφλαβίνη)	1,4 mg
Βιταμίνη B6 (Πυριδοξίνη)	1,4 mg
Βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ)	0,2 mg
Βιταμίνη B12	0,0025 mg
Ψευδάργυρος	20 mg
Χαλκός	1 mg
Λουτεΐνη	15 mg
Ζεαξανθίνη	2 mg
Συνένζυμο Q10	20 mg

8.2.3. Πρώτες Ύλες

Οι απαραίτητες πρώτες ύλες για την παρασκευή των νέων συμπληρωμάτων θα διατεθούν από εγκεκριμένους από την εταιρεία αξιόπιστους προμηθευτές, η επιλογή των οποίων καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τις ελάχιστες ποσότητες που ορίζονται από πλευράς τους ως βάση για τις παραγγελιοληψίες καθώς κι από τα χρονικά διαστήματα που απαιτούνται προκειμένου να είναι διαθέσιμες στην εταιρεία τα επιθυμητά συστατικά. Σε αυτές, για το συμπλήρωμα “Weyen Plus” με στόχο την πάθηση του γλαυκώματος, περιλαμβάνονται συνδυαστικά με τα ενδεικτικά κόστη τους, που προέκυψαν μετά από έρευνα αγοράς, οι ακόλουθες:

Δραστικά Συστατικά	Ποσότητα (raw material) / tab	Τιμή / Κιλό (€/kg)	Ποσότητα (raw material) / 60.000 tabs	Κόστος / 60.000 tabs
Υδροαλκοολικό εκχύλισμα Κορινθιακής μαύρης σταφίδας (8,5:1)	6 mg	54 €	0,36 kg	19,44 €
Resveratrol from polygonum cuspidatum 98% (200:1)	102,4 mg	302 €	6,122 kg	1848,97 €

Ascorbic acid	60 mg	4,50 €	3,6 kg	16,2 €
Έκδοχα Συστατικά	Ποσότητα (raw material) / tab	Τιμή / Κιλό (€/kg)	Ποσότητα (raw material) / 60.000 tabs	Κόστος / 60.000 tabs
Silicon dioxide (aerosil)	2 mg	14 €	0,12 kg	1,68 €
Magnesium stearate ep	5 mg	5,05 €	0,3 kg	1,515 €
Microcrystalline cellulose 112	200 mg	7,20 €	12 kg	86,4 €
Nutrafinish beige titanium free	20 mg	32,59 €	1,2 kg	39,108 €
Συνολική μάζα / ταμπλέτα	395,04 mg			

Κόστος / Παρτίδα: 2.013,32 €

Κόστος / μπουκάλι: 2,17 €

Για το συμπλήρωμα "Weyen" με στόχο την ευρύτερη ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας, ως πρώτες ύλες περιλαμβάνονται οι ακόλουθες:

Δραστικά Συστατικά	Ποσότητα (raw material) / tab	Τιμή / Κιλό (€/kg)	Ποσότητα (raw material) / 60.000 tabs	Κόστος / 60.000 tabs
Grape seed extract (120:1)	0,417 mg	55,2 €	0,025 kg	1,38 €
Resveratrol from polygonum cuspidatum 98% (200:1)	102 mg	302 €	6,122 kg	1848,98 €
Vitamin A - Retinol Acetate 325.000 IU/g	8,205 mg	1038 €	0,492 kg	511,02 €
Ascorbic acid	60 mg	4,5 €	3,6 kg	16,20 €
DL-tocopheryl acetate 50%	21,87 mg	32,5 €	1,312 kg	42,64 €
Riboflavin	1,4 mg	88 €	0,084 kg	7,39 €
Pyridoxine HCL	1,702 mg	54 €	0,102 kg	5,51 €

Folic acid	0,2 mg	370 €	0,012 kg	4,44 €
Cyanocobalamin 1%	0,25 mg	76 €	0,015 kg	1,14 €
Zinc citrate dihydrate	62,24 mg	10,3 €	3,734 kg	38,47 €
Copper citrate	2,98 mg	30 €	0,179 kg	5,37 €
Lutein from Tagetes erecta L. 80% (800:1)	18,75 mg	97,5 €	1,125 kg	109,69 €
Zeaxanthine from Tagetes erecta L 10%	20 mg	127 €	1,2 kg	152,40 €
Coenzyme Q10	20 mg	245 €	1,2 kg	294,00 €
Έκδοχα Συστατικά	Ποσότητα (raw material) / tab	Τιμή / Κιλό (€/kg)	Ποσότητα (raw material) / 60.000 tabs	Κόστος / 60.000 tabs
Silicon dioxide (aerosil)	2 mg	14,00 €	0,120 kg	1,68 €
Magnesium stearate ep	8 mg	5,05 €	0,480 kg	2,42 €
Microcrystalline cellulose 112	100 mg	7,20 €	6 kg	43,20 €
Nutrafinish beige titanium free	20 mg	32,59 €	1,2 kg	39,11 €
Συνολική μάζα / ταμπλέτα	450,06 mg			

Κόστος / Παρτίδα: 3125,04 €

Κόστος / μπουκάλι: 3,30 €

9. Επιχειρηματικό Πλάνο για την Ανάπτυξη & Προώθηση των Νέων Προϊόντων

9.1. Τιμολογιακή Πολιτική

Ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την τιμολογιακή πολιτική που θα ακολουθηθεί, είναι και ο προσδιορισμός των λειτουργικών εξόδων της εταιρείας, που αποτελούν ένα σταθερό, ετήσιο κόστος και αφορούν μεταξύ άλλων στην συντήρηση

μηχανημάτων, στην ανάπτυξη εμπορικών σχέσεων και συναλλαγών με εξωτερικούς συνεργάτες (προμηθευτές), στην θέρμανση/ψύξη των εταιρικών εγκαταστάσεων, στην μισθοδοσία, στην φορολόγηση, στα πάγια έξοδα της δαπανώμενης ηλεκτρικής ενέργειας, της εξασφάλισης καθαρών συνθηκών εργασίας και παραγωγής κ.ά.. καθώς και η συσκευασία, -η οποία και περιλαμβάνει 0.09€/γυάλινο δοχείο, 0.067€/καπάκι, 0.06€/pressliner (μηχανισμός που κλείνει αεροστεγώς το καπάκι) και 0.047€/heat shrink (διαφανές υλικό που κλείνει εξωτερικά το καπάκι προς ένδειξη μη ανοίγματός του)-, στην διαφήμιση και διανομή των προϊόντων, στο είδος (βαθμός δυσκολίας και απαίτηση σε ανθρώπινο δυναμικό) και την χρονική διάρκεια των διαφόρων σταδίων παραγωγής (εργατοώρες, κόστη πρώτων υλών κ.ά.). Σχετικά με την τιμολογιακή πολιτική που θα ακολουθηθεί για τα προϊόντα “Weyen” και “Weyen Plus”, αυτή θα βασιστεί στη διαφοροποίησή τους από τα υπάρχοντα του εμπορίου, τόσο χάρη στην υψηλή ποιότητα των προσεκτικά επιλεγμένων πρώτων υλών και δραστικών συστατικών, όσο κι από άποψη αποτελεσματικότητας, και υψηλής τεχνολογίας και αξιοπιστίας των μεθόδων παραγωγής. Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψιν ήταν όσα προαναφέρθηκαν, καθώς και το επιθυμητό περιθώριο κέρδους της εταιρείας, που συνήθως κυμαίνεται σε ποσοστό 40-60%. Προτάθηκε, η τιμολογιακή πολιτική να έχει ως βασική μέριμνα την προσέγγιση του επιθυμητού καταναλωτικού κοινού και δευτερευόντως την άμεση μεγιστοποίηση του κέρδους. Γι’ αυτόν τον λόγο, κύριο στόχο αποτελεί η διαμόρφωση τιμών πώλησης στην λιανική προσιτής για τον τελικό καταναλωτή. Προκειμένου λοιπόν οι τιμές να ανταποκρίνονται στην προϋπόθεση αυτή αλλά παράλληλα να επιτυγχάνεται η κάλυψη των παραπάνω εξόδων και του επιθυμητού περιθωρίου κέρδους, μπορούν να κυμαίνονται στα 25,50€/μπουκάλι των 60 δισκίων για το συμπλήρωμα “Weyen Plus” και 19,50€/μπουκάλι των 60 δισκίων για το συμπλήρωμα “Weyen”. Οι τιμές αυτές θεωρούνται ανταγωνιστικές σε σχέση με παρόμοια προϊόντα της αγοράς, ειδικά δεδομένης της μοναδικής φόρμουλας στην οποία βασίστηκε η ανάπτυξή τους. Ωστόσο, οι τιμές αυτές δεν αποτελούν τις οριστικές, καθώς παράγοντες όπως για παράδειγμα οι προμηθευτές και η τιμή διάθεσης από πλευράς τους των πρώτων υλών, μπορεί να μεταβληθούν μέχρι την παραγωγή των συμπληρωμάτων.

9.2. Έρευνα αγοράς

Η αγορά συμπληρωμάτων διατροφής όσο αφορά τις Η.Π.Α. αποτιμήθηκε το 2021 αξίας 151,9 δισεκατομμυρίων δολαρίων, ενώ οι προβλεπόμενες τάσεις δείχνουν περαιτέρω αύξηση του ρυθμού ζήτησής τους και ανάπτυξης της αγοράς τους στο 8,9% για την επόμενη δεκαετία. Η αυξητική αυτή τάση αποδίδεται εν μέρη στην ολοένα πιο έντονη ευαισθητοποίηση των καταναλωτών πάνω σε θέματα σχετικά με την διατήρηση της καλής υγείας τους, ενώ σημαντικό πλεονέκτημα των προϊόντων αυτών παραμένει το γεγονός ότι

δίνουν την δυνατότητα πρόσβασης σε μια πλούσια πηγή θρεπτικών συστατικών, με τρόπο εύκολο, γρήγορο και επαρκή ποσοτικά (Market analysis report, 2020). Η ανάλυση της Ελληνικής αγοράς κρίνεται σημαντική ενέργεια, προκειμένου να γίνει αποτελεσματική τοποθέτηση των εν λόγω προϊόντων σε αυτήν.

9.2.1. Ανάλυση ανταγωνισμού

Σημαντικό βήμα για τον ολοκληρωμένο σχεδιασμό της ανάπτυξης των δύο αυτών συμπληρωμάτων αποτελεί η εξακρίβωση του κατά πόσον, αυτό το κενό της εγχώριας αγοράς έχει ήδη καλυφθεί από ανταγωνιστικά συμπληρώματα διατροφής. Τα ευρήματα της μελέτης της εγχώριας αλλά και της διεθνούς αγοράς, έδειξαν ότι κυκλοφορούν προϊόντα συμπληρωμάτων διατροφής που στοχεύουν στην καλή οφθαλμική υγεία, με φόρμουλες βασιζόμενες σε συστατικά προερχόμενα από το φρούτο του σταφυλιού, τα οποία και θα μπορούσαν να αποτελέσουν δυνητική απειλή για τα νεοαναπτυσσόμενα προϊόντα που παρουσιάζει η εν λόγω εργασία. Ανάμεσα στα συστατικά που τα απαρτίζουν βρέθηκαν ωστόσο και συστατικά ζωικής προέλευσης, καθώς και διαφοροποιήσεις σχετικές με την δράση τους. Η μελέτη των σκευασμάτων του ανταγωνισμού είναι απαραίτητα προκειμένου να προσδιοριστούν οι ομοιότητες και διαφορές, καθώς και τα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα των νέων συμπληρωμάτων “Weyen” και “Weyen Plus”.

9.2.1.1. Άμεσος ανταγωνισμός

Ως άμεσος ανταγωνισμός για τα παρουσιαζόμενα προϊόντα, θεωρείται το σύνολο όσων συγκαταλέγονται στα οφθαλμικά συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν ως κύριο δραστικό συστατικό, ένωση προερχόμενη από το φρούτο του σταφυλιού. Όσον αφορά τα δεδομένα της χώρας μας, ακολουθεί μια παρουσίαση έξι παρόμοιων προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά της, προϊόντα που θεωρούνται πιο κοντά στην φιλοσοφία των “Weyen” και “Weyen Plus” παραγόμενα από εταιρείες Ελληνικές και μη, με τις ιδιότητες που διαθέτουν, την βασική τους δραστική και τέλος η ενδεικτική τιμολόγησή τους.

Εταιρεία παραγωγής	Εμπορική Ονομασία Προϊόντος	Ιδιότητες	Βασική Δραστική	Ενδεικτική Τιμή	Προϊόν Βίγκαν
Thea Pharma Hellas	“Resvega” (60 caps)	Ευεργετικές ιδιότητες με οφέλη για τον αμφιβληστροειδή.	Ρεσβερατρόλη	26,06 €	Όχι [Ιχθυέλαιο (Ωμέγα 3 απαραίτητο λιπαρά οξέα)]

MedMelon Flora	"Beyond Grape Seed" (60 caps)	Καταπολέμηση των ελεύθερων ριζών για καταπολέμηση πρόωρης γήρανσης, χοληστερόλης LDL, αγγειακών και κυκλοφορικών προβλημάτων, και ενίσχυση όρασης.	Ολιγομερείς Προανθοκυανιδίνες (OPCs)	34,65 €	Ναι
Natures Plus	"Herbal Actives Resveratrol L Extended Release" (60 κάψουλες)	Ενίσχυση Ματιών, Οστών, Μυών & Εγκεφάλου.	Ρεσβερατρόλη	32,32 €	
Inpa Olympian Labs	"Grape Seed Ex- tract"	Αντιγήρανση & φυσική ενίσχυση της άμυνας.	Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλίου	66,37 €	Ναι
SOLGAR	"Grape Seed Ex- tract" (30 Caps)	Διατήρηση της ακεραιότητας του φλεβικού συστήματος & τόνωση της φυσιολογικής κυκλοφορικής και αγγειακής λειτουργίας.	Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλίου	27,86 €	Ναι
OSTROVIT PHARMA	"Grape Seed Ex- tract" (90 Caps)	Καταπολέμηση των ελεύθερων ριζών & μείωση της ολικής χοληστερόλης.	Εκχύλισμα Σπόρων Σταφυλίου	13,48 €	Ναι

Αναλύοντας τα προϊόντα του άμεσου ανταγωνισμού, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα με βάση το σταφύλι, πρώτον δεν είναι πολλά, και δεύτερον δεν αφορούν κατά πλειοψηφία αποκλειστικά και συγκεκριμένα την ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας. Διαπιστώνεται λοιπόν ένα κενό στην αγορά ως προς τη χρήση αυτής της πρώτης ύλης και την αξιοποίηση των ευεργετικών της οφελών για την όραση. Την κύρια ανταγωνιστική εταιρεία φαίνεται να αποτελεί η "Thea Pharma Hellas", μία Ελληνική εταιρεία αφοσιωμένη

στην οφθαλμολογία, την καινοτομία και την προσφορά μία ολοκληρωμένη γκάμας οφθαλμολογικών σκευασμάτων χωρίς συντηρητικά.

Το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα των νέων προϊόντων σε σχέση με τα προαναφερθέντα του ανταγωνισμού, αποτελεί κυρίως η πρωτοτυπία και η εξειδίκευση της δράσης τους, καθώς η εστίαση γίνεται αποκλειστικά και μόνο στην ενίσχυση της όρασης και όχι στην συνολική καλή υγεία, ενώ οι δραστικές ουσίες που τα αποτελούν είναι πολύ πιο εξειδικευμένες άρα και πιο αποτελεσματικές. Ένα ακόμη πλεονέκτημα των προτεινόμενων προϊόντων αποτελεί η στήριξη της εγχώριας αγοράς και άλλων ελληνικών επιχειρήσεων, προμηθευτών και συνεργατών. Ωστόσο, ενδεχομένως η εταιρεία Solgar να αποτελεί ένα brand που λόγω της μακρόχρονης παρουσίας του στην ελληνική αγορά, να έχει εδραιωθεί στην συνείδηση του ελληνικού αγοραστικού κοινού. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα λοιπόν που θα παρουσίαζαν τα προτεινόμενα προϊόντα είναι τα φυσικά και συγκεκριμένης δραστηριότητας και αποτελεσματικότητας συστατικά, η βίγκαν φύση τους, η χρόνια συσχέτιση της εταιρείας-παραγωγού Doc Pharma με τον αξιόπιστο χώρο του φαρμακείου, καθώς και η πιο premium εικόνα της εταιρείας.

9.2.1.2. Έμμεσος ανταγωνισμός

Στη συνέχεια, ακολουθεί η διερεύνηση του έμμεσου ανταγωνισμού και συγκεκριμένα η παρουσίαση μερικών από τα προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά με στόχο την ενδυνάμωση της καλής οφθαλμικής υγείας, τα οποία όμως δεν διαθέτουν δραστικά συστατικά προερχόμενα από το σταφύλι.

Εταιρεία παραγωγής	Εμπορική Ονομασία Προϊόντος	Ιδιότητες	Βασική Δραστική	Ενδεικτική Τιμή	Προϊόν Βίγκαν
GymBeam	"Lutein" (90 κάψουλες)	Ευεργετικές ιδιότητες για την όραση.	Λουτεΐνη	11,95 €	Ναι
NOW Foods	"Lutein & Zeaxanthin" (60 κάψουλες)	Προστασία από το μπλε φως της υπεριώδους ακτινοβολίας και την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, ενίσχυση λειτουργίας εγκεφάλου, βελτίωση ποιότητας ύπνου.	Λουτεΐνη & Ζεαξανθίνη	24,27 €	Όχι [Μαλακή κάψουλα με ζελατίνη από βοοειδή]
SOLGAR	"Astaxanthin 5mg" (30 μαλακές κάψουλες)	Αντιοξειδωτικές ιδιότητες, προστασία του δέρματος από τη UVB ακτινοβολία, προστασία από τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ματιών (εκφύλιση της όρασης λόγω γήρατος), συμβολή στην καρδιαγγειακή υγεία και πρόληψη απέναντι σε διαταραχές του νευρικού συστήματος.	Ασταξανθίνη από το φύκι Haematococcus Pluvialis	19,81 €	Όχι [Μαλακή κάψουλα με ζελατίνη από βοοειδή]
SOLGAR	"Double Strength Omega-3" (30 μαλακές κάψουλες)	Συμβολή στην διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων τριγλυκεριδίων, της	Συμπύκνωμα ελαίου ψαριών ανοιχτής θαλάσσης, το οποίο παρέχει EPA (εικοσαπενταenoϊκό οξύ) + DHA	15,60 €	Όχι

		λειτουργίας του εγκεφάλου, της καρδιάς, και της όρασης.	(εικοσιδυαεξαενοϊκ ό οξύ)		
SOLGAR	"Dry Vitamin A 5000 IU" (100 δισκία)	Συμβολή στον μεταβολισμό του σιδήρου, στη διατήρηση υγιούς δέρματος, φυσιολογικής όρασης, λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και στη διεργασία της κυτταρικής εξειδίκευσης.	Παλμιτική ρετινόλη	14,84 €	Ναι
Thea Pharma Hellas	"Nutrof Total" (30 κάψουλες)	Διατήρηση της φυσιολογικής όρασης, φιλτράρισμα της UV ακτινοβολίας, αντιφλεγμονώδους δράσης, και ενίσχυση συνεργιστικά του οργανισμού ασθενών με ηλιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.	Βιταμίνη D3, Βιταμίνη C, Βιταμίνη E, Ψευδάργυρος, Σελήνιο, Χαλκός, Ρεσβερατρόλη, Λουτεΐνη, Ζεαξανθίνη, Ιχθυέλαιο με Ω-3 (DHA & EPA)	18,48 €	Όχι

Από τα ευρήματα της ανάλυσης του έμμεσου ανταγωνισμού, φαίνεται ότι τα προϊόντα της εταιρείας Solgar που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, και που έχουν σχετικά καθιερωθεί στην εγχώρια αγορά ως προϊόντα ποιοτικά και αξιόπιστα, πωλούμενα σε φαρμακεία με σχετικά μέτριες ως προς την προσιότητα τους τιμές, αποτελούν ένα ισχυρό έμμεσο ανταγωνιστή. Στο γεγονός αυτό συμβάλλει φυσικά και η τακτική και χρόνια διαφήμισή τους ως σημαντικός παράγοντας της πολυετούς επιτυχίας τους. Παρ' όλα αυτά, τα προϊόντα "Weyen" και "Weyen Plus" διαθέτουν σύσταση χαρακτηριζόμενη από φυτικά συστατικά που τους προσδίδουν τις επιθυμητές για την ενίσχυση της όρασης ιδιότητες, με αποτέλεσμα η

βίγκαν μορφή τους να παρέχει προστιθέμενη αξία. Το πιο συγκρίσιμο προϊόν του έμμεσου ανταγωνισμού φαίνεται να αποτελεί το “Nutrof Total” της εταιρείας Thea Pharma Hellas, καθώς αφορά σε μια πλούσια σύνθεση στοχεύοντας αποκλειστικά στην ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας, ενώ κυκλοφορεί στην αγορά σε παραπλήσια τιμή. Στο σημείο αυτό, οι διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα τρία προϊόντα είναι μικρές, αν εξαιρεθεί η στοχευμένη και εξειδικευμένη δράση των νέων προϊόντων στην υποστήριξη της καλής όρασης αλλά και στην συνδυαστική συμβολή με φαρμακευτική αγωγή στην πρόληψη επιδείνωσης του γλαυκώματος των οφθαλμών.

Μετά από ανασκόπηση τόσο των άμεσων, όσο και των έμμεσων ανταγωνιστικών προϊόντων, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η εγχώρια αγορά δεν έχει κορεστεί από προϊόντα άριστης ποιότητας, που να μπορούν να προσφέρουν τα εξειδικευμένα οφέλη των συμπληρωμάτων “Weyen” και “Weyen Plus” για την ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας σε ανταγωνιστικές τιμές. Έτσι, μια επένδυση από πλευράς της Doc Pharma για την ανάπτυξή τους θα μπορούσε να αποδειχθεί επιτυχημένη.

9.3. Σχέδιο Marketing

9.3.1. Κανάλια προώθησης και προβολής των προϊόντων

Παρά την πληθώρα σκευασμάτων συμπληρωμάτων διατροφής που κυκλοφορούν στο εμπόριο, η αγορά δεν είναι ιδιαίτερα κορεσμένη από προϊόντα που αξιοποιούν ως πηγή θρεπτικών ουσιών το σταφύλι. Επομένως για την επιτυχία της τοποθέτησης των νέων προϊόντων είναι καθοριστικής σημασίας η κατάλληλη προβολή και προώθηση, ώστε οι καταναλωτές να ενημερωθούν σχετικά με τα οφέλη τους. Κύριος στόχος των ενεργειών για την είναι αποδοχή του κοινού, μέσω της εξοικείωσης με αυτά, και η στρατηγική του content marketing θα μπορούσε να είναι η κατάλληλη. Θα μπορούσε να γίνει τοποθέτηση των συμπληρωμάτων στα social media και στην εταιρική ιστοσελίδα, προκειμένου να παρέχονται σημαντικές πληροφορίες σχετικές με τις πρώτες ύλες, καθώς και παραπομπές στην επιστημονική βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη των προϊόντων. Ακόμη, θα μπορούσε να γίνει τοποθέτησή τους στον τηλεοπτικό χώρο, με διαφημιστικές καμπάνιες. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι καταναλωτές-στόχοι είναι μεγαλύτερης ηλικίας, ένας καλός τρόπος συνεχούς επικοινωνίας θα ήταν και η συστηματική προώθησή τους από ειδικούς της υγείας, όπως οι οφθαλμίατροι και οι φαρμακοποιοί. Δίνεται έτσι η δυνατότητα έκφρασης και επίλυσης αποριών και τρόπο έγκυρο ώστε ο καταναλωτής να ενημερωθεί σε προσωπικό επίπεδο. Τέλος, την προβολή και προώθηση των συμπληρωμάτων, μπορούν να ενισχύσουν τα καταστήματα οπτικών, ενδεχομένως και μέσω της διανομής δωρεάν δειγμάτων, καθώς και η συμμετοχή της εταιρείας σε συναφή συνέδρια, τόσο οφθαλμολογικά όσο και φαρμακευτικά.

9.3.2. Κανάλια Διανομής

Η εταιρεία Doc Pharma με τα προϊόντα “Sky Premium Life”, αποτελεί μία μάρκα με κανάλια διανομής που περιλαμβάνουν κυρίως φυσικά καταστήματα φαρμακείων σε όλη την Ελληνική αλλά και την Κυπριακή επικράτεια, καθώς και ηλεκτρονικά καταστήματα, με την πληθώρα προϊόντων της να διατίθενται στο εξωτερικό και μέσω της πλατφόρμας amazon.co.uk. Όλα τα παραπάνω καθιστούν το brand και τα προϊόντα του εύκολα προσβάσιμα στους καταναλωτές, και εάν ακολουθηθεί αντίστοιχη τακτική για τα νεοσχεδιασμένα συμπληρώματα που σχεδιάστηκαν στα πλαίσια στην παρούσας εργασίας, θα εδραιωθεί η παρουσία τους στην αγορά αφού θα είναι εύκολα διαθέσιμα σε όλους τους ενδιαφερόμενους καταναλωτές.

9.3.3. Αγορά Στόχος - Ιδανικός καταναλωτής

Τα συγκεκριμένα σκευάσματα θα απευθύνονται σε καταναλωτές χαρακτηριζόμενους από υψηλές οφθαλμικές απαιτήσεις. Ένας ιδανικός καταναλωτής θα φορά κυρίως σε άτομα άνω των 55 ετών, αλλά και νεότερα που χαρακτηρίζονται από συνθήκες καθημερινής καταπόνησης της όρασης, τα οποία στην περίπτωση του προϊόντος “Weyen” θα στοχεύουν στην πρόληψη οφθαλμικών παθήσεων όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, καθώς και στην κάλυψη των ενεργειακών απαιτήσεων της καλής οφθαλμικής υγείας μέσω πρόσληψης των απαραίτητων φυτικής προέλευσης ουσιών. Στην περίπτωση του συμπληρώματος “Weyen Plus” στόχος θα είναι περισσότερο άτομα χαρακτηριζόμενα είτε από την πάθηση του γλαυκώματος είτε από υψηλές πιθανότητες εκδήλωσής της, καθώς η δράση του προϊόντος είναι πιο εξειδικευμένη. Σε αντίθεση με την πλειοψηφία των ανταγωνιστικών προϊόντων, τα καινοτόμα προτεινόμενα προϊόντα, χαρακτηριζόμενα από αυξημένη αποτελεσματικότητα χάρη στον συνδυασμό κλινικά αποδεδειγμένων ευεργετικής δράσης συστατικών, καθώς και από βίγκαν σύσταση θα καλύψουν τις ανάγκες του καταναλωτή για λήψη υψηλής ποιότητας σκευάσματος με δράση στοχευμένη στην ενδυνάμωση της όρασης.

10. Συμπεράσματα & Συζήτηση

Η εργασία αυτή, είχε ως βασικό στόχο την ανάπτυξη δύο νέων προϊόντων, βασιζόμενων στο σταφύλι και ευεργετικά του συστατικά, όπως οι προανθοκυανιδίνες, η ρεσβερατρόλη και το εκχύλισμα των σπόρων του, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την ανάπτυξη φόρμουλας συμπληρωμάτων διατροφής. Τη δράση των συστατικών αυτών έρχονται να συμπληρώσουν επιπλέον αποδεδειγμένα ευεργετικές για την ανθρώπινη όραση ουσίες,

όπως για παράδειγμα οι πολυβιταμίνες. Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική μελέτη προκειμένου να εντοπιστούν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της δράσης και συμβολής των προαναφερόμενων, τόσο κύριων όσο και δευτερευόντων, συστατικών των δύο συμπληρωμάτων στην ενίσχυση της καλής οφθαλμικής υγείας, προκειμένου να δημιουργηθούν προϊόντα πρωτότυπα, που να καλύπτουν ένα κενό της αγοράς και να διαθέτουν ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Πραγματοποιήθηκε ακόμη ανάλυση της εγχώριας αγοράς, και των προϊόντων του κλάδου των συμπληρωμάτων διατροφής με στόχο την ενίσχυση της όρασης, και διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για ένα σημαντικά αναπτυσσόμενο κλάδο με πολλές προοπτικές και περιθώρια για περεταίρω έρευνα και ανάπτυξη μοναδικών προϊόντων. Η έρευνα του υφιστάμενου ανταγωνισμού, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι δεδομένων των μειονεκτημάτων που χαρακτηρίζουν τα υπάρχοντα συμπληρώματα διατροφής, και που αφορούν κυρίως στην απουσία εξειδίκευσης του στόχου δράσης τους αλλά και πρωτοτυπίας δραστικών, τα συμπληρώματα που αναπτύχθηκαν είναι ικανά να καλύψουν το κενό αυτό, αφού αποτελούν σκευάσματα με ολοκληρωμένη και στοχευμένη δράση. Προτείνεται λοιπόν, η επιλογή τους ως νέα προϊόντα προς ενσωμάτωση στην παραγωγική γραμμή της ήδη υπάρχουσας σειράς προϊόντων συμπληρωμάτων διατροφής της εταιρείας. Έγινε ακόμη η παρουσίαση ενός συνοπτικού σχεδίου marketing, όπου και περιεγράφηκαν οι καταναλωτές-στόχοι προς προσέγγιση, καθώς και μια τιμολόγηση των προϊόντων κατά προσέγγιση, που εκτιμήθηκε στα 25,50 €/συσκευασία των 60 δισκίων για το συμπλήρωμα "Weyen Plus" και 19,50€/συσκευασία των 60 δισκίων για το συμπλήρωμα "Weyen", τιμές αρκετά ανταγωνιστικές λαμβάνοντας υπόψιν τα μοναδικά συστατικά των προϊόντων. Επίσης περιεγράφηκαν οι προτεινόμενοι τρόποι προβολής και προώθησης των νέων προϊόντων και τα κανάλια διανομή τους, ενώ υπολογίστηκε και το κόστος παραγωγής των προτεινόμενων προϊόντων. Συμπερασματικά, και αναθεωρώντας όλες τις παραμέτρους του χρηματοοικονομικού πλάνου, αλλά και την εκτενή βιβλιογραφική έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πληθώρα πλατφορμών, κρίνεται ότι η εταιρεία, ενσωματώνοντας τα προτεινόμενα προϊόντα στην βεντάλια προϊόντων της, θα παρουσιάσει κερδοφορία, καλύπτοντας ένα σημαντικό κενό της αγοράς των συμπληρωμάτων διατροφής.

Βιβλιογραφία

- "Age-Related Macular Degeneration PPP – Updated 2015". American Academy of Ophthalmology. 29 January 2015.
- "Age-Related Macular Degeneration". WebMD. Retrieved 15 March 2022.

- "Agricultural Marketing Service". Archived from the original on 8 July 2014. Retrieved 9 November 2016.
- "Dietary Supplement Label Database". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health. 2017.
- "Dietary Supplements Market Size & Trends Report, 2021–2028". Grand View Research. San Francisco, CA. Retrieved 2021-07-30.
- "Dietary Supplements: Background Information". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health. 24 June 2011. Archived from the original on 14 August 2020.
- "Eye, human", Encyclopædia Britannica from Encyclopædia Britannica 2006 Ultimate Reference Suite DVD 2009.
- "Facts About Age-Related Macular Degeneration". National Eye Institute. June 2015.
- "Facts About Glaucoma". National Eye Institute. Archived from the original on 28 March 2016. Retrieved 29 March 2016.
- "Food Supplements". European Food Safety Authority, European Commission. 2009.
- "Glaucoma". Parsons' diseases of the eye (22nd ed.). Elsevier. 15 July 2015. pp. 288–295. ISBN 978-81-312-3818-9.
- "Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About Medical Foods" (PDF) (Second ed.). U.S. Food and Drug Administration. May 2016.
- «Checklist, diversity and distribution of testate amoebae in Chile». *Eur. J. Protistol.* 51 (5): 409–24. 2015. doi:10.1016/j.ejop.2015.07.001. PMID 26340665.
- «FOODS». Αρχειοθήθηκε από το πρωτότυπο στις 5 Μαρτίου 2016, https://web.archive.org/web/20160305105029/https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/index.cfm].
- Acosta, M.J.; Fonseca, L.V.; Desbats, M.A.; Cerqua, C.; Zordan, R.; Trevisson, E.; Salviati, L. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.* 2016, 1857, 1079–1085.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001, 119, 1417–1436.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials.* 1999 Dec; 20(6):573–600. doi: 10.1016/s0197-2456(99)00031-8. PMID: 10588299; PMCID: PMC1473211.
- Agron, E.; Mares, J.; Clemons, T.E.; Swaroop, A.; Chew, E.Y.; Keenan, T.D.L. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology* 2021, 128, 425–442.
- Akuffo K. O., J. M. Nolan, T. Peto et al., "Relationship between macular pigment and visual function in subjects with early age-related macular degeneration," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 101, no. 2, pp. 190–197, 2016.
- Akuffo, K.; Nolan, J.; Howard, A.; Moran, R.; Stack, J.; Klein, R. Sustained supplementation and monitored response with dieting carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye* 2015, 29, 902–912.
- Aliaga, C.; López de Arbina, A.; Pastenes, C.; Rezende, M.C. Antioxidant-spotting in micelles and emulsions. *Food Chem.* 2018, 245, 240–245.
- Ambati, R.R.; Phang, S.M.; Ravi, S.; Aswathanarayana, R.G. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Mar. Drugs* 2014, 12, 128–152.
- Angelo Nora, Alfred Szczepanek, Gunther Koenen, "Metallic Soaps" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 2005 Wiley-VCH, Weinheim. doi:10.1002/14356007.a16_361.
- Angi M, Kalirai H, Coupland SE, Damato BE, Semeraro F, Romano MR. Proteomic analyses of the vitreous humour. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:148039.
- Apte RS (5 August 2021). "Age-Related Macular Degeneration". *New England Journal of Medicine.* 385 (6): 539–547. doi: 10.1056/NEJMcp2102061. PMC 9369215. PMID 34347954. S2CID 236926930.

- AREDS2 Research Group; Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119(11):2282-9. doi: 10.1016/j.opthta.2012.05.027. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22840421; PMCID: PMC3485447.
- AREDS2 Research Group; Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119(11):2282-9. doi: 10.1016/j.opthta.2012.05.027. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22840421; PMCID: PMC3485447.
- Arenas-Jal, M.; Suñé-Negre, J.M.; García-Montoya, E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2020, 19, 574–59.
- Arnal E., M. Miranda, I. Almansa et al., "Lutein prevents cataract development and progression in diabetic rats," *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 247, no. 1, pp. 115–120, 2009.
- Arnal E., M. Miranda, S. Johnsen-Soriano et al., "Beneficial effect of docosahexanoic acid and lutein on retinal structural, metabolic, and functional abnormalities in diabetic rats", *Current Eye Research*, vol. 34, no. 11, pp. 928–938, 2009.
- Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA (1 October 2019). "Primary congenital glaucoma: An updated review". *Saudi Journal of Ophthalmology*. 33 (4): 382–388. doi:10.1016/j.sjopt.2019.10.002. ISSN 1319-4534. PMC 6950954. PMID 31920449.
- Bagchi D, Garg A, Krohn R, et al. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacology* 1998; 30:771-776.
- Bagchi D, Garg A, Krohn RL, et al. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*. 1997 Feb; 95(2):179-189. PMID: 9090754.
- Bagchi, D.; Bagchi, M.; Stohs, S.J.; Das, D.K.; Ray, S.D.; A Kuszynski, C.; Joshi, S.S.; Pruess, H.G. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: Importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000, 148, 187–197.
- Bagchi, D.; Swaroop, A.; Preuss, H.G.; Bagchi, M. Free Radical Scavenging, Antioxidant and Cancer Chemoprevention by Grape Seed Proanthocyanidin: An Overview. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2014, 768, 69–73.
- Barba, F.J.; Brianceau, S.; Turk, M.; Boussetta, N.; Vorobiev, E. Effect of Alternative Physical Treatments (Ultrasounds, Pulsed Electric Fields, and High-Voltage Electrical Discharges) on Selective Recovery of Biocompounds from Fermented Grape Pomace. *Food Bioprocess Technol.* 2015, 8, 1139–1148.
- Barel AO, Paye M, Maibach HI (2014). *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (4th ed.). CRC Press. p. 444. ISBN 9781842145654. These soft-focus pigments, mainly composed of polymers, micas and talcs covered with rough or spherical particles of small diameters, such as silica or titanium dioxide, are used to optically reduce the appearance of wrinkles. These effects are obtained by optimizing outlines of wrinkles and reducing the difference of brightness due to diffuse reflection.
- Barel AO, Paye M, Maibach HI (2014). *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (4th ed.). CRC Press. p. 442. ISBN 9781842145654. The silica is a multiporous ingredient, which absorbs the oil and sebum.
- Barros, A.I.R.N.A.; Nunes, F.M.; Gonçalves, B.; Bennett, R.N.; Silva, A.P. Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts. *Food Chem.* 2011, 128, 165–172.
- Bassnett, Steven (May 2021). "Zinn's zonule". *Progress in Retinal and Eye Research*. 82: 100902. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100902. PMC 8139560. PMID 32980533.

- Belda, J.I.; Romá, J.; Vilela, C.; Puertas, F.J.; Díaz-Llopis, M.; Bosch-Morell, F.; Romero, F.J. Serum vitamin E levels negatively correlate with severity of age-related macular degeneration. *Mech. Ageing Dev.* 1999, 107, 159–164.
- Benlarbi-Ben Khedher, M.; Hajri, K.; Dellaa, A.; Baccouche, B.; Hammoum, I.; Boudhrioua-Mihoubi, N.; Dhifi, W.; Ben Chaouacha-Chekir, R. Astaxanthin inhibits aldose reductase activity in *Psammomys obesus*, a model of type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Food Sci. Nutr.* 2019, 7, 3979–3985.
- Bernstein P. S., D.-Y. Zhao, S. W. Wintch, I. V. Ermakov, R. W. McClane, and W. Gellermann, "Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients," *Ophthalmology*, vol. 109, no. 10, pp. 1780–1787, 2002.
- Bernstein, P.S.; Li, B.; Vachali, P.P.; Gorusupudi, A.; Shyam, R.; Henriksen, B.S.; Nolan, J.M. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2016, 50, 34–66.
- Bhagavan, H.N.; Chopra, R.K. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic. Res.* 2006, 40, 445–453.
- Bhosale P., B. Serban, and P. S. Bernstein, "Retinal carotenoids can attenuate formation of A2E in the retinal pigment epithelium," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 483, no. 2, pp. 175–181, 2009.
- Bilbao-Malavé, V.; González-Zamora, J.; de la Puente, M.; Recalde, S.; Fernandez-Robredo, P.; Hernandez, M.; Layana, A.G.; Saenz de Viteri, M. Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress in Age Related Macular Degeneration, Role in Pathophysiology, and Possible New Therapeutic Strategies. *Antioxidants* 2021, 10, 1170.
- Birben et al., 2012. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5, 9-19.
- Blaner, W.S.; Shmarakov, I.O.; Traber, M.G. Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? *Annu. Rev. Nutr.* 2021, 41, 105–131.
- Bola C., H. Bartlett, and F. Eperjesi, "Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms", *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 252, no. 5, pp. 699–713, 2014.
- Bombardelli E, Morazzoni P, Carini M, et al. Biological activity of procyanidins from *Vitis vinifera* L. *BioFactors* 1997;6:429-431.
- Bone R. A., J. T. Landrum, L. M. Friedes et al., "Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina," *Experimental Eye Research*, vol. 64, no. 2, pp. 211–218, 1997.
- Bone R. A., J. T. Landrum, Y. Cao, A. N. Howard, and F. Alvarez-Calderon, "Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin", *Nutrition & Metabolism*, vol. 4, no. 1, p. 12, 2007.
- Brazionis L., K. Rowley, C. Itsiopoulos, and K. O'Dea, "Plasma carotenoids and diabetic retinopathy," *British Journal of Nutrition*, vol. 101, no. 2, pp. 270–277, 2009.
- Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "retina". *Encyclopedia Britannica*, 9 Apr. 2024, <https://www.britannica.com/science/retina>. Accessed 12 April 2024.
- Brown, E. E., DeWeerd, A. J., Ildefonso, C. J., Lewin, A. S., and Ash, J. D. (2019). Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol.* 24:101201. doi: 10.1016/j.redox.2019.101201.
- Brubaker, R.F.; Bourne, W.M.; Bachman, L.A.; McLaren, J.W. Ascorbic acid content of human corneal epithelium. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000, 41, 1681–1683.
- Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P Jr, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res.* 2000 Nov; 19(2):205-21. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00005-5., PubMed PMID: 10749371.
- Carazo, A.; Macáková, K.; Matoušová, K.; Krčmová, L.K.; Protti, M.; Mladěnka, P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients* 2021, 13, 1703.

- Carmody RJ, McGowan AJ, Cotter TG: Reactive oxygen species as mediators of photoreceptor apoptosis in vitro. *Exp Cell Res* 248:520–530, 1999.
- Cassano, A.; Conidi, C.; Ruby-Figueroa, R.; Castro-Muñoz, R. Nanofiltration and Tight Ultrafiltration Membranes for the Recovery of Polyphenols from Agro-Food By-Products. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 351.
- Cassin, B. and Solomon, S. Dictionary of Eye Terminology. Gainesville, Florida: Triad Publishing Company, 1990.
- Cassin, B.; Solomon, S. (1990). Dictionary of Eye Terminology. Gainesville, Florida: Triad Publishing Company.
- Chacón, M.R.; Ceperuelo-Mallafre, V.; Maymó-Masip, E.; Mateo-Sanz, J.M.; Arola, L.; Guitiérrez, C. Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. *Cytokine* 2009, 47, 137–142.
- Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, Levin LA. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B(12)-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol.* (2018) 188:160–72. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
- Chang, D.; Rong, S.; Zhang, Y.; Sha, Q.; Liang, M.; Zhang, X.; Li, M.; Pan, H. Serum free fatty acids level in senile cataract. *J. Am. Coll Nutr.* 2014, 33, 406–411.
- Chen JX, Chen WZ, Huang HL, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract against lysophosphatidylcholine-induced vascular endothelial cell damage. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998;19:359–363.
- Chen LJ, Liu DT, Tam PO, Chan WM, Liu K, Chong KK, et al. (December 2006). "Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration". *Molecular Vision.* 12: 1536–42. PMID 17167412.
- Chen, D.; Chao, D.L.; Rocha, L.; Kolar, M.; Nguyen Huu, V.A.; Krawczyk, M.; Dasyani, M.; Wang, T.; Jafari, M.; Jabari, M.; et al. The lipid elongation enzyme ELOVL2 is a molecular regulator of aging in the retina. *Aging Cell* 2020, 19, e13100.
- Chen, M.; Yu, S. Lipophilized Grape Seed Proanthocyanidin Derivatives as Novel Antioxidants. *J. Agric. Food Chem.* 2017, 65, 1598–1605.
- Choi, H.D.; Kim, J.H.; Chang, M.J.; Kyu-Youn, Y.; Shin, W.G. Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. *Phytother. Res.* 2011, 25, 1813–1818.
- Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Arch Intern Med* 2009; 169:335-41. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.574>.
- Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):335-41. doi: 10.1001/archinternmed.2008.574. PMID: 19237716; PMCID: PMC2648137.
- Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, MacFadyen J, Bubes V, Schwartz M, Buring JE, Sesso HD, Gaziano JM. Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology* 2014; 121:525-34. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.038>.
- Christen, W.G.; Cook, N.R.; Chiuve, S.E.; Ridker, P.M.; Gaziano, J.M. Prospective study of plasma homocysteine, its dietary determinants, and risk of age-related macular degeneration in men. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018, 25, 79–88.
- Christen, W.G.; Glynn, R.J.; Chew, E.Y.; Albert, C.M.; Manson, J.E. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169, 335–341.
- Christen, W.G.; Glynn, R.J.; Gaziano, J.M.; Darke, A.K.; Crowley, J.J.; Goodman, P.J.; Lippman, S.M.; Lad, T.E.; Bearden, J.D.; Goodman, G.E.; et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin E cancer prevention trial eye endpoints study: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015, 133, 17–24.

- Cichewicz RH, Kouzi SA, Hamann MT (January 2000). "Dimerization of resveratrol by the grapevine pathogen *Botrytis cinerea*". *J. Nat. Prod.* 63 (1): 29–33. doi: 10.1021/np990266n. PMID 10650073.
- Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Cagini C, Ferraro LL, Cillino G (March 2016). "Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up". *BMC Ophthalmology*. 16 (24): 24. doi: 10.1186/s12886-016-0198-0. PMC 4779569. PMID 26946419.
- Clark GD, Happel LT, Zorumski CF, et al. Enhancement of hippocampal excitatory synaptic transmission by platelet-activating factor. *Neuron*. 1992; 9:1211–1216.
- College of Tropical Agriculture and Human Resources, University of Hawaii. Title of the Document. Honolulu: University of Hawaii, n.d. Accessed June 27, 2024. <https://www.ctahr.hawaii.edu/oc/freepubs/pdf/FST-9.pdf>.
- Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies (2004). *Dietary supplements a framework for evaluating safety*. Washington, D.C.: National Academies Press. pp. ES-1–ES-3. ISBN 978-0-309-09206-7.
- D. I. Fotiadis, Biomedical Technology, Teaching notes, Chapter Nervous System-Vision, Ioannina.
- D. S. London and B. Beezhold, "A phytochemical-rich diet may explain the absence of age-related decline in visual acuity of Amazonian hunter-gatherers in Ecuador", *Nutrition Research*, vol. 35, no. 2, pp. 107–117, 2015.
- Dada T, Sharma R, Sinha G, Angmo D, Temkar S (2016). "Cyclodialysis-enhanced trabeculectomy with triple Ologen implantation". *European Journal of Ophthalmology*. 26 (1): 95–97. doi: 10.5301/ejo.5000633. PMID 26044372. S2CID 83593.
- Davinelli S, Ali S, Scapagnini G and Costagliola C (2021) Effects of Flavonoid Supplementation on Common Eye Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Front. Nutr.* 8:651441. doi: 10.3389/fnut.2021.651441.
- Davinelli, S.; Nielsen, M.E.; Scapagnini, G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2018, 10, 522.
- Deangelis MM, Silveira AC, Carr EA, Kim IK (May 2011). "Genetics of age-related macular degeneration: current concepts, future directions". *Seminars in Ophthalmology*. 26 (3): 77–93. doi: 10.3109/08820538.2011.577129. PMC 4242505. PMID 21609220.
- Demuth; et al. (2017). "Investigation of Deteriorated Dissolution of Amorphous Itraconazole: Description of Incompatibility with Magnesium Stearate and Possible Solutions". *Molecular Pharmaceutics*. 14 (11): 3927–3934. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00629. PMID 28972782.
- Despret DD, Klaver CC, Witteman JC, Bergen AA, Kardys I, de Maat MP, et al. (July 2006). "Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration". *JAMA*. 296 (3): 301–09. doi: 10.1001/jama.296.3.301. PMID 16849663.
- Diplock AT. Safety of antioxidant vitamins and beta-carotene. *Am J Clin Nutr.* 1995 Dec; 62(6 Suppl):1510S-1516S. doi: 10.1093/ajcn/62.6.1510S. PMID: 7495252.
- Dobson A. G. and H. H. Hatt (1953). "Stearone". *Organic Syntheses*. 33: 84. doi:10.15227/orgsyn.033.0084.
- Doganay S., M. Borazan, M. Iraz, and Y. Cigremis, "The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite," *Current Eye Research*, vol. 31, no. 2, pp. 147–153, 2006.
- Dong L.-Y., J. Jin, G. Lu, and X.-L. Kang, "Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress," *Marine Drugs*, vol. 11, no. 12, pp. 960–974, 2013.
- DSHA of 1994, US FDA Center for food safety and Applied nutrition (1995) available at <http://vm.cfsan.fda.gov/dms/dietsupp.html>

- Dua, Harminder S.; Faraj, Lana A.; Said, Dalia G.; Gray, Trevor; Lowe, James (2013). "Human Corneal Anatomy Redefined", *Ophthalmology*. 120 (9): 1778–85. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.018. PMID 23714320.
- Dubrovina, A. S.; Kiselev, K. V. (October 2017). "Regulation of stilbene biosynthesis in plants". *Planta*. 246 (4): 597–623. Bibcode: 2017Plant.246..597D. doi: 10.1007/s00425-017-2730-8. ISSN 0032-0935. PMID 28685295. S2CID 4015467.
- Duker, Myron Yanoff, Jay S. (2008). *Ophthalmology* (3rd έκδοση). Edinburgh: Mosby. σελ. 382. ISBN 978-0323057516.
- Dunaief, J. L., Dentchev, T., Ying, G. S., and Milam, A. H. (2002). The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 120, 1435–1442. doi: 10.1001/archophth.120.11.14.
- Dusting, G.J.; Trigg, C. Are we over oxidized? Oxidative stress, cardiovascular disease, and the future of intervention studies with antioxidants. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005, 1, 93–97.
- E. Cho, J. M. Seddon, B. Rosner, W. C. Willett, and S. E. Hankinson, "Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy", *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 6, pp. 883–892, 2004.
- Edwards G, Olson CG, Euritt CP and Koulen P (2022) Molecular Mechanisms Underlying the Therapeutic Role of Vitamin E in Age-Related Macular Degeneration. *Front. Neurosci.* 16:890021. doi: 10.3389/fnins.2022.890021.
- Engin, K. N., Engin, G., Kucuksahin, H., Oncu, M., Engin, G., and Guvener, B. (2007). Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur. J. Ophthalmol.* 17, 528–533. doi: 10.1177/112067210701700408.
- EU Food Improvement Agents, SILICON DIOXIDE, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0231>
- Evans J. R., "Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration," *Cochrane Database of Systematic Review*, vol. 1, article 23440785, 2000.
- Evans JR, Lawrenson JG (13 September 2023). Cochrane Eyes and Vision Group (ed.). "Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration". *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 (9): CD000254. doi: 10.1002/14651858.CD000254.pub5. PMC 10498493. PMID 37702300.
- Fakhri, S.; Abbaszadeh, F.; Dargahi, L.; Jorjani, M. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacol. Res.* 2018, 136, 1–20.
- Fang, Q.; Guo, S.; Zhou, H.; Han, R.; Wu, P.; Han, C. Astaxanthin protects against early burn-wound progression in rats by attenuating oxidative stress-induced inflammation and mitochondria-related apoptosis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 41440.
- FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), Synthetic amorphous silica, <https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=554>.
- Fernández-Martínez L, Letteboer S, Mardin CY, Weisschuh N, Gramer E, Weber BH, et al. (April 2011). "Evidence for RPGRIP1 gene as risk factor for primary open angle glaucoma". *European Journal of Human Genetics*. 19 (4): 445–451. doi: 10.1038/ejhg.2010.217. PMC 3060327. PMID 21224891.
- Ferrara, M., Lugano, G., Sandinha, M.T. et al. Biomechanical properties of retina and choroid: a comprehensive review of techniques and translational relevance. *Eye*. 2021; 35, 1818–1832.
- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. (April 2013). "Clinical classification of age-related macular degeneration". *Ophthalmology*. 120 (4): 844–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036. PMID 23332590.
- Finnemann, S. C., Leung, L. W., and Rodriguez-Boulan, E. (2002). The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 99, 3842–3847. doi: 10.1073/pnas.052025899.
- Flörke OW, Graetsch HA, Brunk F, et al. (2018). "Silica". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. doi:10.1002/14356007.a23_583.pub3. ISBN 978-352730673.

- Forsleff L, Schauss AG, Bier ID, Stuart S: Evidence of functional zinc deficiency in Parkinson's disease. *J Alt Comp Med* 1:57–64, 1999.
- Frei, B.; Birlouez, I.; Lykkesfeldt, J. What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2012, 52, 815–829.
- Freitas, V.A.; Glories, Y.; Bourgeois, G.; Vitry, C. Characterisation of oligomeric and polymeric procyanidins from grape seeds by liquid secondary ion mass spectrometry. *Phytochemistry* 1998, 49, 1435–1441.
- Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, Fisher SA, Rivera A, Keilhauer CN, et al. (July 2008). "Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA". *Nature Genetics*. 40 (7): 892–96. doi: 10.1038/ng.170. PMID 18511946. S2CID 205344383.
- Gale C. R., N. F. Hall, D. I. Phillips, and C. N. Martyn, "Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 44, no. 6, pp. 2461–2465, 2003.
- Ghadiri Soufi F., E. Arbabi-Aval, M. R. Kanavi, and H. Ahmadi, "Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats," *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 42, no. 1, pp. 63–68, 2015.
- Giannaccare, G.; Pellegrini, M.; Senni, C.; Bernabei, F.; Scordia, V.; Cicero, A.F.G. Clinical Applications of Astaxanthin in the Treatment of Ocular Diseases: Emerging Insights. *Mar. Drugs* 2020, 18, 239.
- Glaser TS, Doss LE, Shih G, Nigam D, Sperduto RD, Ferris FL 3rd, Agrón E, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The association of dietary lutein plus zeaxanthin and B vitamins with cataracts in the age-related eye disease study: AREDS Report No. 37. *Ophthalmology* 2015; 122:1471-9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.007>.
- Goldstein, E. Bruce (2007). *Sensation & Perception* (7th ed.). Canada: Thompson Wadsworth.
- Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul; 98(1):129-35. doi: 10.3945/ajcn.112.057091. Epub 2013 May 1. PMID: 23636242.
- Gopinath, B.; Liew, G.; Russell, J.; Cosatto, V.; Burlutsky, G.; Mitchell, P. Intake of key micronutrients and food groups in patients with late-stage age-related macular degeneration compared with age-sex-matched controls. *Br. J. Ophthalmol.* 2017, 101, 1027–1031.
- Grahn BH, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr.* 2001 Apr;20(2 Suppl):106-18. doi: 10.1080/07315724.2001.10719022. PMID: 11349933.
- Groff JL, Gropper SS: 'Advanced Nutrition and Human Metabolism.' Belmont: Wadsworth/Thompson Learning, pp 419–430, 2000.
- Groneberg, D.A.; Kindermann, B.; Althammer, M.; Klapper, M.; Vormann, J.; Littarru, J.; Doring, F. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005, 37, 1208–1218.
- Gulcin, I. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020, 94, 651–715.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. (May 2005). "A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102 (20): 7227–32. doi: 10.1073/pnas.0501536102. PMC 1088171. PMID 15870199.
- Haller, C.A., Kearney, T., Bent, S., Ko, R., Benowitz, M.L., & Olson, K. (2008), "Dietary supplement adverse events: report of a one-year poison center surveillance project.", *Journal of Medical Toxicology*, 4(2), 84-92.
- Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Dec 2;55(12):8583-9. doi: 10.1167/iovs.14-15573. PMID: 25468896.

- Handelman, G.J.; Machlin, L.J.; Fitch, K.; Weiter, J.J.; Dratz, E.A. Oral tocopherol supplements decrease plasma tocopherol levels in humans. *J. Nutr.* 1985, 115, 807–813.
- Harej, A.; Macan, A.M.; Stepanić, V.; Klobučar, M.; Pavelić, S.K.; Raić-Malić, S. The Antioxidant and Antiproliferative Activities of 1,2,3-Triazolyl-L-Ascorbic Acid Derivatives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4735.
- Hargreaves, I.; Heaton, R.A.; Mantle, D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6695.
- Hasnain SS (2006). "Scleral edge, not optic disc or retina, is the primary site of injury in chronic glaucoma". *Medical Hypotheses*. 67 (6): 1320–1325. doi:10.1016/j.mehy.2006.05.030. PMID 16824694.
- Hatano T, Yasuhara T, Yoshihara R, et al. Effects of interaction of tannins with coexisting substances. VII. Inhibitory effects of tannins and related polyphenols on xanthine oxidase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990; 38:1224-1229.
- Hayashi, Shuichiro; Osawa, Tokuji; Tohyama, Koujiro (2002). "Comparative observations on corneas, with special reference to bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians", *Journal of Morphology*. 254 (3): 247–58. doi:10.1002/jmor.10030. PMID 12386895. S2CID 790199.
- Heaton, R.A.; Heales, S.; Rahman, K.; Sexton, D.W.; Hargreaves, I. The Effect of Cellular Coenzyme Q10 Deficiency on Lysosomal Acidification. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1923.
- Helmer C, Malet F, Rougier MB, Schweitzer C, Colin J, Delyfer MN, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Delcourt C (September 2013). "Is there a link between open-angle glaucoma and dementia? The Three-City-Alienor Cohort". *Annals of Neurology*. 74 (2): 171–179. doi:10.1002/ana.23926. PMID 23686609. S2CID 28166631.
- Hernández M, Urcola JH, Vecino E (May 2008). "Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments". *Experimental Eye Research*. 86 (5): 798–806. doi:10.1016/j.exer.2008.02.008. PMID 18394603.
- Higuera-Ciapara, I.; Félix-Valenzuela, L.; Goycoolea, F.M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006, 46, 185–196.
- Hindi, S. S. Z. 2016. Microcrystalline cellulose: Its specifications and pharmaceutical processing. *Biocrystals Journal*. 1 (1): 26-38". *BioCrystals*.
- Hirooka K, Tokuda M, Miyamoto O, et al. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Curr Eye Res*. 2004; 28:153–157.
- Hirsch, Leon & Holzer, Jenny & Finnin, Michael & Cazares, Shelley. 2015. Significance of retina lesions potentially caused by dazzling lasers.
- Hogan, M. J., Alvarado, J. A., & Weddell, J. E. 1971. *Histology of the human eye: An atlas and textbook*. Toronto.: W.B. Saunders Company Ed.
- Huang, P.; Wang, F.; Sah, B.K.; Jiang, J.; Ni, Z.; Wang, J.; Sun, X. Homocysteine and the risk of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015, 5, 10585.
- Infante, J.P. Vitamin E and selenium participation in fatty acid desaturation. A proposal for an enzymatic function of these nutrients. *Mol. Cell. Biochem.* 1986, 69, 93–108.
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*; National Academy of Sciences Press Washington, DC, USA, 2006.
- Ishikawa, S.; Hashizume, K.; Nishigori, H.; Tezuka, Y.; Sanbe, A.; Kurosaka, D. Effect of astaxanthin on cataract formation induced by glucocorticoids in the chick embryo. *Curr. Eye Res*. 2015, 40, 535–540.
- Ito, N.; Seki, S.; Ueda, F. The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018, 10, 817.
- Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res*. 2006; 612(2):105-14. doi: 10.1016/j.mrrev.2006.02.001. Epub 2006 Mar 17. PubMed PMID: 16540111.

- J. Čejková, S. Štípek, J. Crkovská et al., "UV rays, the prooxidant/antioxidant imbalance in the cornea and oxidative eye damage", *Physiological Research*, vol. 53, no. 1, pp. 1–10, 2004.
- J. Chen, S. Patil, S. Seal, and J. F. McGinnis, "Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides", *Nature Nanotechnology*, vol. 1, no. 2, pp. 142–150, 2006.
- J. Ding and D. A. Sullivan, "Aging and dry eye disease", *Experimental Gerontology*, vol. 47, no. 7, pp. 483–490, 2012.
- J. L. Nelson, P. S. Bernstein, M. C. Schmidt, M. S. von Tress, and E. W. Askew, "Dietary modification and moderate antioxidant supplementation differentially affect serum carotenoids, antioxidant levels and markers of oxidative stress in older humans", *The Journal of Nutrition*, vol. 133, no. 10, pp. 3117–3123, 2003.
- J. Lee, H. K. Lee, C. Y. Kim et al., "Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects," *British Journal of Nutrition*, vol. 93, no. 06, pp. 895–899, 2005.
- J. Lee, S. W. Sohn, and C. Kee, "Effect of ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma," *Journal of Glaucoma*, vol. 22, no. 9, pp. 780–784, 2013.
- J. W. Park, H. J. Kwon, W. S. Chung, C. Y. Kim, and G. J. Seong, "Short-term effects of ginkgo biloba extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma," *Korean Journal of Ophthalmology*, vol. 25, no. 5, pp. 323–328, 2011.
- Jadeja RN, Thounaojam MC, Bartoli M, Martin PM (2020). "Implications of NAD+ Metabolism in the Aging Retina and Retinal Degeneration". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020: 2692794. doi: 10.1155/2020/2692794. PMC 7238357. PMID 32454935.
- Jeurissen, S. M. F., Andersen, J. H., DiNovi, M., Folmer, D. E., Schlatter, J., & Wallin, H. (2016). Polyvinyl alcohol (PVA) – polyethylene glycol (PEG) graft copolymer. In *Safety evaluation of certain food additives and contaminants* (pp. 88-106). World Health Organization.
- Jeyaraman MM, Al-Yousif NS, Singh Mann A, Dolinsky VW, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM (January 2020). "Resveratrol for adults with type 2 diabetes mellitus". *Cochrane Database Syst Rev*. 1 (1): CD011919. doi: 10.1002/14651858.CD011919.pub2. PMC 6984411. PMID 31978258.
- Jia, L. Sun, D. S. P. Fan, D. S. C. Lam, C. P. Pang, and G. H. F. Yam, "Effect of topical Ginkgo biloba extract on steroid-induced changes in the trabecular meshwork and intraocular pressure", *Archives of Ophthalmology*, vol. 126, no. 12, pp. 1700–1706, 2008.
- John Forrester, Andrew Dick, Paul McMenamin, William Lee (1996). *The Eye: Basic Sciences in Practice*. London: W. B. Saunders Company Ltd. p. 28 (ISBN 0-7020-1790-6).
- Jomova K. and M. Valko, "Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants," *European Journal Medicinal Chemistry*, vol. 70, pp. 102–110, 2013.
- Junghans, A.; Sies, H.; Stahl, W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001, 391, 160–164.
- K. K. Abu-Amero, A. A. Kondkar, and K. V. Chalam, "Resveratrol and ophthalmic diseases", *Nutrients*, vol. 8, no. 4, p. 200, 2016.
- Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 May;244(5):565-9. doi: 10.1007/s00417-005-0108-2. Epub 2005 Sep 15. PMID: 16163497.
- Katz, M.L.; Eldred, G.E. Failure of vitamin E to protect the retina against damage resulting from bright cyclic light exposure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989, 30, 29–36.
- Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Oxidative stress and age-related macular degeneration: Overview of genetics and interactions with environmental factors. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1907-9, PubMed PMID: 27293428.
- Kelly SR, Khawaja AP, Bryan SR, Azuara-Blanco A, Sparrow JM, Crabb DP (October 2020). "Progression from ocular hypertension to visual field loss in the English hospital eye

- service". *The British Journal of Ophthalmology*. 104 (10): 1406–1411. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315052. PMID 32217541.
- Khachik F., F. F. de Moura, D. Y. Zhao, C. P. Aebischer, and P. S. Bernstein, "Transformations of selected carotenoids in plasma, liver, and ocular tissues of humans and in nonprimate animal models," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 43, no. 11, pp. 3383–3392, 2002.
 - Khoo HE, Ng HS, Yap WS, Goh HJH, Yim HS. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants* (Basel). 2019 Apr 2;8(4):85. doi: 10.3390/antiox8040085. PMID: 30986936; PMCID: PMC6523787.
 - Khurana AK, Khurana B (31 August 2015). "Glaucoma". *Comprehensive ophthalmology* (6th ed.). Jaypee, The Health Sciences Publisher. pp. 223–224.
 - Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern. Med. Rev.* 2011, 16, 355–364.
 - Kijlstra, A.; Tian, Y.; Kelly, E.R.; Berendschot, T.T. Lutein: More than just a filter for blue light. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012, 31, 303–315.
 - Kim Y. H., Y. S. Kim, G. S. Roh, W. S. Choi, and G. J. Cho, "Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas," *Acta Ophthalmologica*, vol. 90, no. 1, pp. e31–e37, 2012.
 - Kim, J.H.; Chang, M.J.; Choi, H.D. Protective effects of Haematococcus astaxanthin on oxidative stress in healthy smokers. *J. Med. Food* 2011, 14, 1469–1475.
 - Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*. 1992; 340: 1136–1139.
 - Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, Keane PA, Petzold A, Khaw PT, Reisman C, Strouthidis NG, Foster PJ, Patel PJ (1 October 2018). "Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography". *JAMA Neurology*. 75 (10): 1198–1205. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1578. PMC 6233846. PMID 29946685.
 - Koekkoek, W.A.; van Zanten, A.R. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr. Clin. Pract.* 2016, 31, 457–474.
 - Koppenol, W.H.; Hider, R.H. Iron and Redox Cycling. Do's and Don'ts. *Free Radic. Biol. Med.* 2019, 133, 3–10.
 - Kowluru R. A., B. Menon, and D. L. Gierhart, "Beneficial effect of zeaxanthin on retinal metabolic abnormalities in diabetic rats," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 49, no. 4, pp. 1645–1651, 2008.
 - Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007; 2007:43603. doi: 10.1155/2007/43603., PubMed PMID: 18274623.
 - Kowluru RA. Role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Feb; 62(2):108-13. doi: 10.4103/0301-4738.121149., PubMed PMID: 24550367.
 - Krawczyk G, A. Venables, D. Tuason, 27 - Microcrystalline cellulose, Editor(s): G.O. Phillips, P.A. Williams, In *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Handbook of Hydrocolloids* (Second Edition), Woodhead Publishing, 2009, Pages 740-759, ISBN 9781845694142, <https://doi.org/10.1533/9781845695873.740>.
 - Kuhnert, S.; Lehmann, L.; Winterhalter, P. Rapid characterisation of grape seed extracts by a novel HPLC method on a diol stationary phase. *J. Funct. Foods* 2015, 15, 225–232.
 - Kunchithapautham K, Rohrer B (July 2011). "Sublytic membrane-attack-complex (MAC) activation alters regulated rather than constitutive vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion in retinal pigment epithelium monolayers". *The Journal of Biological Chemistry*. 286 (27): 23717–24. doi: 10.1074/jbc.M110.214593. PMC 3129152. PMID 21566137.
 - L. Jia, L. Sun, D. S. P. Fan, D. S. C. Lam, C. P. Pang, and G. H. F. Yam, "Effect of topical Ginkgo biloba extract on steroid-induced changes in the trabecular meshwork and intraocular pressure", *Archives of Ophthalmology*, vol. 126, no. 12, pp. 1700–1706, 2008.
 - L. Quaranta, I. Riva, and I. Floriani, "Ginkgo biloba extract improves visual field damage in some patients affected by normal-tension glaucoma", *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 55, no. 4, article 2417, 2014.

- L. Quaranta, S. Bettelli, M. G. Uva, F. Semeraro, R. Turano, and E. Gandolfo, "Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma", *Ophthalmology*, vol. 110, no. 2, pp. 359–362, 2003.
- L. Tang, Y. Zhang, Y. Jiang et al., "Dietary wolfberry ameliorates retinal structure abnormalities in db/db mice at the early stage of diabetes", *Experimental Biology and Medicine*, vol. 236, no. 9, pp. 1051–1063, 2011.
- o L. West, G. A. Oren, and S. E. Moroi, "Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases", *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141, no. 1, pp. 157–166, 2006.
- Lamuela-Raventos RM, Romero-Perez AI, Waterhouse AL, de la Torre-Boronat MC (1995). "Direct HPLC Analysis of cis- and trans-Resveratrol and Piceid Isomers in Spanish Red Vitis vinifera Wines". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 43 (2): 281–283. doi: 10.1021/jf00050a003.
- Lang, G. *Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas*, 2 ed.. Pg. 207. Ulm, Germany. 2007.
- Lee J, Sohn SW, Kee C. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2013 Dec; 22(9):780-4. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182595075. PMID: 22595937.
- Lee, D.; Shim, M.S.; Kim, K.Y.; Noh, Y.H.; Kim, H.; Kim, S.Y.; Weinreb, R.N.; Ju, W.K. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014, 55, 993–1005.
- Levin LA, Peeples P (February 2008). "History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma". *The American Journal of Managed Care*. 14 (1 Suppl): S11–S14. PMID 18284310.
- Lewis RA (August 2014). "Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent". *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 40 (8): 1301–1306. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.01.032. PMID 24943904.
- Li B.; George E.W.; Rognon, G.T.; Gorusupudi A.; Ranganathan A.; Chang, F.Y.; Shi, L.; Frederick, J.M.; Bernstein, P.S. Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 12352–12358.
- Li, L., Geng, X., Tian, L. et al. Grape seed proanthocyanidins protect retinal ganglion cells by inhibiting oxidative stress and mitochondrial alteration. *Arch. Pharm. Res*. 43, 1056–1066 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01272-9>.
- Li, L.H.; Lee, J.C.-Y.; Leung, H.H.; Lam, W.C.; Fu, Z.; Lo, A.C.Y. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients* 2020, 12, 1721 KAI Buscemi, S.; Corleo, D.; Di Pace, F.; Petroni, M.L.; Satriano, A.; Marchesini, G. The Effect of Lutein on Eye and Extra-Eye Health. *Nutrients* 2018, 10, 1321.
- Lin CT, Sun XY, Lin AX. Supplementation with high-dose trans-resveratrol improves ultrafiltration in peritoneal dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study. *Ren Fail*. 2016; 38(2):214-21. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128236. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727506.
- Lindsley K, Li T, Semanda E, Virgili G, Dickersin K (April 2016). "Interventions for Age-Related Macular Degeneration: Are Practice Guidelines Based on Systematic Reviews?". *Ophthalmology*. 123 (4): 884–97. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.004. PMC 4808456. PMID 26804762.
- Liu Y, Ma W, Zhang P, He S, Huang D (March 2014). "Effect of resveratrol on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials". *Clinical Nutrition*. 34 (1): 27–34. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.009. PMID 24731650.
- Liu, F.; Xiong, J.; Hu, J.; Ran, Z.; Wang, J.; Li, Z.; Chen, M.; Wang, Y. Vitamin C and risk of age-related cataracts: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2018, 11, 8929–8940.
- Lucarini, M.; Durazzo, A.; Romani, A.; Campo, M.; Lombardi-Boccia, G.; Cecchini, F. Bio-Based Compounds from Grape Seeds: A Biorefinery Approach. *Molecules* 2018, 23, 1888.

- Luna C, Li G, Liton PB, Qiu J, Epstein DL, Challa P, Gonzalez P. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem Toxicol.* 2009 Jan; 47(1):198-204. doi: 10.1016/j.fct.2008.10.029. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19027816; PMCID: PMC2674270.
- Lyu Y, Tschulakow AV, Wang K, Brash DE, Schraermeyer U. Chemiexcitation and melanin in photoreceptor disc turnover and prevention of macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(20):e2216935120.
- M. Dewi Sari, D. A. Sihotang, and A. Lelo, "Ginkgo biloba extract effect on oxidative stress marker malondialdehyde, redox enzyme glutathione peroxidase, visual field damage, and retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma," *International Journal of PharmTech Research*, vol. 9, no. 3, pp. 158–166, 2016.
- M. Rhone and A. Basu, "Phytochemicals and age-related eye diseases", *Nutrition Reviews*, vol. 66, no. 8, pp. 465–472, 2008.
- M.E. Stern, R.W. Beuerman, R.I. Fox, J. Gao, A.K. Mircheff, S.C. Pflugfelder, The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands, *Cornea.* 1998, 17, 584–593.
- M.E. Stern, R.W. Beuerman, R.I. Fox, J. Gao, A.K. Mircheff, S.C. Pflugfelder, The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands, *Cornea.* 1998, 17, 584–593.
- Ma K, Xu L, Zhang H, et al. The effect of Ginkgo biloba on the rat retinal ganglion cell survival in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88:553–557.
- Ma, Z.F.; Zhang, H. Phytochemical Constituents, Health Benefits, and Industrial Applications of Grape Seeds: A Mini-Review. *Antioxidants* 2017, 6, 71.
- Macedo, R.C.; Bolin, A.P.; Marin, D.P.; Otton, R. Astaxanthin addition improves human neutrophils function: In vitro study. *Eur. J. Nutr.* 2010, 49, 447–457.
- Machado, N.F.L.; Domínguez-Perles, R. Addressing Facts and Gaps in the Phenolics Chemistry of Winery By-Products. *Molecules* 2017, 22, 286.
- Madaan T., A. N. Choudhary, S. Gyenwalee et al., "Lutein, a versatile phytonutraceutical: an insight on pharmacology, therapeutic indications, challenges and recent advances in drug delivery," *PharmaNutrition*, vol. 5, no. 2, pp. 64–75, 2017.
- Mahajan, N.; Arora, P.; Sandhir, R. Perturbed Biochemical Pathways and Associated Oxidative Stress Lead to Vascular Dysfunctions in Diabetic Retinopathy. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019, 2019, 8458472.
- Mai, Carsten, Schmitt, Uwe and Niemz, Peter. "A brief overview on the development of wood research" *Holzforschung*, vol. 76, no. 2, 2022, pp. 102-119. <https://doi.org/10.1515/hf-2021-0155>.
- Manayi A.; Abdollahi, M.; Raman, T.; Nabavi, S.F.; Habtemariam, S.; Daglia, M.; Nabavi, S.M. Lutein and cataract: From bench to bedside. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2016, 36, 829–839.
- Mancini, A.; Festa, R.; Raimondo, S.; Pontecorvi, A.; Littarru, G.P. Hormonal influence on coenzyme Q10 levels in blood plasma. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12, 9216–9225.
- Mantravadi AV, Vadhar N (September 2015). "Glaucoma". *Primary Care.* 42 (3): 437–449. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.008. PMID 26319348.
- Manzar, H.; Abdulhussein, D.; Yap, T.E.; Cordeiro, M.F. Cellular Consequences of Coenzyme Q10 Deficiency in Neurodegeneration of the Retina and Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9299.
- Marcocci L, Maguire JJ, Droy-Lefaix MT, et al. The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 201:748–755.
- Market Analysis Report. (2022). *Dietary Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report by Ingredient (Vitamins, Minerals), By Form, By Application, By End User, By Distribution Channel, By Region, and Segment Forecasts, 2022-2030.* Available online [15/01/2023]: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dietary-supplementsmarket>.
- Martini, D.; Negrini, L.; Marino, M.; Riso, P.; Del Bo, C.; Porrini, M. What Is the Current Direction of the Research on Carotenoids and Human Health? An Overview of Registered Clinical Trials. *Nutrients* 2022, 14, 1191.

- Matrosovich, Mikhail; Tatyana Matrosovich; Wolfgang Garten; Hans-Dieter Klenk (2006). "New low-viscosity overlay medium for viral plaque assays". *Virology Journal*. 3. BioMed Central: 63. doi:10.1186/1743-422X-3-63. PMC 1564390. PMID 16945126.
- McNulty, H.P.; Byun, J.; Lockwood, S.F.; Jacob, R.F.; Mason, R.P. Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions: X-ray diffraction analysis. *Biochim. Biophys. Acta* 2007, 1768, 167–174.
- Meads C (2003). "Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation". *Health Technology Assessment*. 7 (9): v–vi, 1–98. doi: 10.3310/hta7090. PMID 12709292.
- Mehta S (September 2015). "Age-Related Macular Degeneration". *Primary Care*. 42 (3): 377–91. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.009. PMID 26319344.
- Merindano Encina, María Dolores; Potau, J. M.; Ruano, D.; Costa, J.; Canals, M. (2002). "A comparative study of Bowman's layer in some mammals Relationships with other constituent corneal structures", *European Journal of Anatomy*. 6 (3): 133–40.
- Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, De Cesare D, Cuccurullo F, Imbustaro T, Riario-Sforza G, Di Giacomo F, Zuliani G, Fellin R: Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: Effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 25:676–681, 1998.
- Milani, M. Basirnejad, S. Shahbazi, and A. Bolhassani, "Carotenoids: biochemistry, pharmacology and Treatment", *British Journal of Pharmacology*, vol. 174, no. 11, pp. 1290–1324, 2017.
- Mohd Aiman Hamdan, Nur Amalina Ramli, Nor Amira Othman, Khairatun Najwa Mohd Amin, Fatmawati Adam, Characterization and property investigation of microcrystalline cellulose (MCC) and carboxymethyl cellulose (CMC) filler on the carrageenan-based biocomposite film, *Materials Today: Proceedings*, Volume 42, Part 1, 2021, Pages 56-62, ISSN 2214-7853, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.09.304>.
- Moon SW, Shin YU, Cho H, Bae SH, Kim HK. Effect of grape seed proanthocyanidin extract on hard exudates in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. (2019) 98:e15515. doi: 10.1097/MD.00000000000015515.
- Mordi, R.C.; Ademosun, O.T.; Ajanaku, C.O.; Olanrewaju, I.O.; Walton, J.C. Free Radical Mediated Oxidative Degradation of Carotenes and Xanthophylls. *Molecules* 2020, 25, 1038.
- Moukarzel, A.A.; Bejjani, R.A.; Fares, F.N. Xanthophylls and eye health of infants and adults. *J. Med. Liban*. 2009, 57, 261–267.
- Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J (January 2008). "Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma". *Molecular Vision*. 14: 224–233. PMC 2267728. PMID 18334938.
- Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS (May 2000). "Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease". *FASEB Journal*. 14 (7): 835–46. doi: 10.1096/fasebj.14.7.835. PMID 10783137. S2CID 24601453.
- Murray M, Pizzorno J. Procyanidolic oligomers. In: Murray M, Pizzorno J, eds. *The Textbook of Natural Medicine*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999:899-902.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 24261, Silicon Dioxide. Retrieved June 27, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Silicon-Dioxide>.
- Nawaz, H.; Shi, J.; Mittal, G.S.; Kakuda, Y. Extraction of polyphenols from grape seeds and concentration by ultrafiltration. *Sep. Purif. Technol*. 2006, 48, 176–181.
- Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, Sobrin L, Parker M, Raychaudhuri S, et al. (April 2010). "Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC)". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107 (16): 7395–400. Bibcode:2010PNAS..107.7395N. doi: 10.1073/pnas.0912019107. PMC 2867697. PMID 20385826.

- Nees, David W.; Fariss, Robert N.; Piatigorsky, Joram (2003). "Serum Albumin in Mammalian Cornea: Implications for Clinical Application", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 44 (8): 3339–45. doi:10.1167/iovs.02-1161
- Nguyen QD (2020). "Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration". *Ophthalmology*. 127 (7): 963–76. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031. PMID 32107066.
- Nguyen-Ba-Charvet KT, Chédotal A. Development of retinal layers. *C R Biol*. 2014 Mar;337(3):153-9.
- Njie-Mbye YF, Chitnis M, Opere C, Ohia S (17 January 2013). "Lipid peroxidation: pathophysiological and pharmacological implications in the eye". *Frontiers in Physiology*. 4: 366. doi:10.3389/fphys.2013.00366. PMC 3863722. PMID 24379787.
- Noecker RJ (June 2006). "The management of glaucoma and intraocular hypertension: current approaches and recent advances". *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2 (2): 193–206. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.2.193. PMC 1661659. PMID 18360593.
- Nolan J., R. Gilbert, T. Peto, I. Lengyel, E. Emri, Zinc Nutrition and Inflammation in the Aging Retina. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019, 63, 1801049. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801049>.
- Office of Inspector General (2003). "Dietary Supplement Labels: Key Elements" (PDF). U.S. Department of Health and Human Services. Archived from the original (PDF) on 18 November 2004.
- Ohguro H, Ohguro I, Katai M, Tanaka S. Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma. *Ophthalmologica*. (2012) 228:26–35. doi: 10.1159/000335961.
- Ohguro H, Ohguro I, Yagi S. Effects of black currant anthocyanins on intraocular pressure in healthy volunteers and patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. (2013) 29:61–7. doi: 10.1089/jop.2012.0071.
- Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Melena J, Nash MS (August 1999). "Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know?". *The British Journal of Ophthalmology*. 83 (8): 980–986. doi:10.1136/bjo.83.8.980. PMC 1723166. PMID 10413706.
- Otsuka T, Shimazawa M, Nakanishi T, Ohno Y, Inoue Y, Tsuruma K, Ishibashi T, Hara H. Protective effects of a dietary carotenoid, astaxanthin, against light-induced retinal damage. *J Pharmacol Sci*. 2013; 123(3):209-18. doi: 10.1254/jphs.13066fp. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24152963.
- P. S. Bernstein, F. Khachik, L. S. Carvalho, G. J. Muir, D. Y. Zhao, and N. B. Katz, "Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye," *Experimental Eye Research*, vol. 72, no. 3, pp. 215–223, 2001.
- Padmanabha, S.; Vallikannan, B. Fatty acids influence the efficacy of lutein in the modulation of α -crystallin chaperone function: Evidence from selenite induced cataract rat model. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2020, 529, 425–431.
- Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of DRIs, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington: National Academies Press; 2000.
- Parikh RS, Parikh SR, Navin S, Arun E, Thomas R (1 May 2008). "Practical approach to medical management of glaucoma". *Indian Journal of Ophthalmology*. 56 (3): 223–230. doi: 10.4103/0301-4738.40362. PMC 2636120. PMID 18417824.
- Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretino-gram modifications after 1 year. *Ophthalmology*. 2008 Feb; 115(2):324-333.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.029. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17716735.
- Park M. "Half of Americans use supplements". CNN. Retrieved 3 October 2013.

- Park SH, Hwang JS, Shin YJ. Effect of multivitamin drug on intractable dry eye symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 6;9:978107. doi: 10.3389/fmed.2022.978107. PMID: 36148465; PMCID: PMC9486468.
- Pasini, F.; Chinnici, F.; Caboni, M.F.; Verardo, V. Recovery of Oligomeric Proanthocyanidins and Other Phenolic Compounds with Established Bioactivity from Grape Seed By-Products. *Molecules* 2019, 24, 677.
- Paton D, Craig JA (1976). "Glaucomas. Diagnosis and management", *Clinical Symposia*. 28 (2): 1–47. PMID 1053095.
- Pehlivan, F.E. Vitamin C-an antioxidant agent. In *Vitamin C*; Hamza, A.H., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2017.
- Perez-Garmendia, R.; Lopez de Eguileta Rodriguez, A.; Ramos-Martinez, I.; Martínez Zuñiga, N.; Gonzalez-Salinas, R.; Quiroz- Mercado, H.; Zenteno, E.; Ramírez Hernández, E.; Hernández-Zimbrón, L.F. Interplay between Oxidative Stress, Inflammation, and Amyloidosis in the Anterior Segment of the Eye; Its Pathological Implications. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2020, 2020, 6286105.
- Perry, A.; Rasmussen, H.; Johnson, E. Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables and corn and egg products. *J. Food Compos. Anal.* 2009, 22, 9–15.
- Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, Boschi G, Lo Giudice G; Carmis Study Group. Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Mar-Apr; 22(2):216-25. doi: 10.5301/ejo.5000069. PMID: 22009916.
- Pinna A, Zaccheddu F, Boscia F, Carru C, Solinas G. Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2018 May; 96(3):e269-e276. doi: 10.1111/aos.13343. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27966830.
- Pons, Z.; Margalef, M.; Bravo, F.I.; Arola-Arnal, A.; Muguerza, B. Chronic administration of grape-seed polyphenols attenuates the development of hypertension and improves other cardiometabolic risk factors associated with the metabolic syndrome in cafeteria diet-fed rats. *Br. J. Nutr.* 2017, 117, 200–208.
- Prasain, J.K.; Peng, N.; Dai, Y.; Moore, R.; Arabshahi, A.; Wilson, L. Liquid chromatography tandem mass spectrometry identification of proanthocyanidins in rat plasma after oral administration of grape seed extract. *Phytomedicine* 2009, 16, 233–243.
- Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialization and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*. 2005 Sep;88(5):269-81.
- Qu, J.; Kaufman, Y.; Washington, I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, 50, 1814–1818.
- R. A. Kowluru and M. Kanwar, "Oxidative stress and the development of diabetic retinopathy: contributory role of matrix metalloproteinase-2", *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 46, no. 12, pp. 1677–1685, 2009.
- R. A. Kowluru and P. S. Chan, "Oxidative stress and diabetic retinopathy", *Experimental Diabetes Research*, vol. 2007, Article ID 43603, 12 pages, 2007.
- R. Ritch, "Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma", *Medicine Hypotheses*, vol. 54, no. 2, pp. 221–235, 2000.
- Rafi, M.M.; Shafaie, Y. Dietary lutein modulates inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene and protein expression in mouse macrophage cells (RAW264.7). *Mol. Nutr. Food Res*. 2007, 51, 333–340.
- Ramin S, Soheilian M, Habibi G, Ghazavi R, Gharebaghi R, Heidary F (2015). "Age-Related Macular Degeneration: A Scientometric Analysis". *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation in Ophthalmology*. 4 (2): 39–49. ISSN 2322-4436. PMC 4458325. PMID 26060829.
- Raskin, I., Ribnicky, D. M., Komarnytsky, S., Ilic, N., Poulev, A., Borisjuk, N., Brinker, A., et al. (2002). Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol*, 20 (12), 522-531.

- Rauf, M. Imran, H. A. R. Suleria, B. Ahmad, D. G. Peters, and M. S. Mubarak, "A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol", *Food & Function*, vol. 8, no. 12, pp. 4284–4305, 2017.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasega-ram R, Pokharel GP, Mariotti SP (November 2004). "Global data on visual impairment in the year 2002". *Bulletin of the World Health Organization*. 82 (11): 844–851. hdl:10665/269277. PMC 2623053. PMID 15640920.
- Rhee DJ (2012). *Glaucoma* (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 180. ISBN 978-1-60913-337-5. OCLC 744299538.
- Richard S. Snell, Michael A. Lemp, <Κλινική Ανατομία του>, Οφθαλμού εκδόσεις Broken Hill Publishers LTD (2006), ISBN 960399-438-3.
- Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses*. 2000; 54:221–235.
- Ritter, Steve (2008). "What's That Stuff? Excipients: Inactive ingredients in medicines serve multiple functions in drug delivery". *Chemical & Engineering News*. 86 (1): 25. doi:10.1021/cen-v086n001.p025.
- Robert L, Godeau G, Gavignet-Jeannin C, et al. The effect of procyanidolic oligomers on vascular permeability. A study using quantitative morphology. *Pathol Biol (Paris)* 1990; 38:608-616. [Article in French].
- Roberts DL (September 2006). "The First Year – Age Related Macular Degeneration". Marlowe & Company: 20.
- Roberts DL (September 2006). "The First Year – Age Related Macular Degeneration". Marlowe & Company: 100.
- Roberts PA, Gaffney EA, Whiteley JP, Luthert PJ, Foss AJE, Byrne HM. Predictive Mathematical Models for the Spread and Treatment of Hyperoxia-induced Photoreceptor Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Mar 1;59(3):1238-1249.
- Robison WG, Kuwabara T, Bieri JG. The roles of vitamin E and unsaturated fatty acids in the visual process. *Retina*. 1982;2(4):263-81. PMID: 6101134.
- Rohrer B, Long Q, Coughlin B, Renner B, Huang Y, Kunchitha-pautham K, et al. (2010). "A Targeted Inhibitor of the Complement Alternative Pathway Reduces RPE Injury and Angiogenesis in Models of Age-Related Macular Degeneration". *Inflammation and Retinal Disease: Complement Biology and Pathology. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 703. pp. 137–49. doi: 10.1007/978-1-4419-5635-4_10. ISBN 978-1-4419-5634-7. PMID 20711712.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Rutz J. K., C. D. Borges, R. C. Zambiasi, C. G. da Rosa, and M. M. da Silva, "Elaboration of microparticles of carotenoids from natural and synthetic sources for applications in food," *Food Chemistry*, vol. 202, pp. 324–333, 2016.
- Ryan SK, Ugalde CL, Rolland AS, Skidmore J, Devos D, Hammond TR (2023). "Therapeutic inhibition of ferroptosis in neurodegenerative disease". *Trends in Pharmacological Sciences*. 44 (10): 674–688. doi:10.1016/j.tips.2023.07.007. PMID 37657967.
- S. H. Shim, J. M. Kim, C. Y. Choi, C. Y. Kim, and K. H. Park, "Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma," *Journal of Medicinal Food*, vol. 15, no. 9, pp. 818–823, 2012.
- S. Upadhyay and M. Dixit, "Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2015, Article ID 504253, 15 pages, 2015.
- Saari, J.C. Vitamin A and Vision. *Subcell Biochem*. 2016, 81, 231–259.
- Sabel BA, Wang J, Cárdenas-Morales L, Faiq M, Heim C (June 2018). "Mental stress as consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for preventive and personalized medicine". *The EPMA Journal*. 9 (2): 133–160. doi: 10.1007/s13167-018-0136-8. PMC 5972137. PMID 29896314.

- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24:87–138.
- Santos, Fernanda & Valle, Gisele & Tavares, Maria Ines. (2017). Effect of microcrystalline and nanocrystals cellulose fillers in materials based on PLA matrix. *Polymer Testing.* 61.10.1016/j.polymertesting.2017.05.028.
- Sari M. Dewi, D. A. Sihotang, and A. Lelo, "Ginkgo biloba extract effect on oxidative stress marker malonildialdehyde, redox enzyme glutathione peroxidase, visual field damage, and retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma," *International Journal of PharmTech Research*, vol. 9, no. 3, pp. 158–166, 2016.
- Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. (February 2016). "Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration". *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 (2): CD011346. doi: 10.1002/14651858.cd011346.pub2. PMC 5030844. PMID 26857947.
- Sbarbati A, Mocchegiani E, Marzola P, Tibaldi A, Mannucci R, Nicolato E, Osculati F: Effect of dietary supplementation with zinc sulphate on the aging process: a study using high field intensity MRI and chemical shift imaging. *Biomed Pharmacother* 52:454–458, 1998.
- Schnaudigel OE. *Anatomie des Sulcus ciliaris [Anatomy of the ciliary sulcus]. Fortschr Ophthalmol.* 1990;87(4):388-9. German. PMID: 2210569.
- Sen, C. K., Khanna, S., and Roy, S. (2006). Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 78, 2088–2098. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.001.
- Sentkowska, A.; Pyrzynska, K. Investigation of antioxidant activity of selenium compounds and their mixtures with tea polyphenols. *Mol. Biol. Rep.* 2019, 46, 3019–3024.
- Shao, A.; Hathcock, J.N. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul. Toxicol. Pharm.* 2006, 45, 289–298.
- Sherif, A.A.; Abdelhalim, S.Z.; Salim, E.I. Immunohistochemical and biochemical alterations following administration of proanthocyanidin extract in rats hepatocellular carcinoma. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 93, 1310–1319.
- Shingleton B, Tetz M, Korber N (March 2008). "Circum-ferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract: one-year results". *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 34 (3): 433–440. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.11.029. PMID 18299068. S2CID 23904366.
- Shui, Y.B.; Holekamp, N.M.; Kramer, B.C.; Crowley, J.R.;Wilkins, M.A.; Chu, F.; Malone, P.E.; Mangers, S.J.; Hou, J.H.; Siegfried, C.J.; et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: Relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch. Ophthalmol*, 2009, 127, 475–482.
- Shumway CL, Motlagh M, Wade M. *Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva.* [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519502/>
- Sihota R, Angmo D, Ramaswamy D, Dada T (2018). "Simplifying "target" intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma". *Indian Journal of Ophthalmology.* 66 (4): 495–505. doi: 10.4103/ijo.IJO_1130_17. ISSN 0301-4738. PMC 5892050. PMID 29582808.
- Sit AJ (23 April 2006). "Many types of glaucoma, one kind of damage to optic nerve". *Chicago Tribune.* Archived from the original on 6 October 2012. Retrieved 18 August 2015.
- Slavova-Kazakova, A.; Janiak, M.A.; Sulewska, K.; Kancheva, V.D.; Karama'c, M. Synergistic, additive, and antagonistic antioxidant effects in the mixtures of curcumin with (-)-epicatechin and with a green tea fraction containing (-)-epicatechin. *Food Chem.* 2021, 360, 129994.
- Sneh Punia Bangar, Okon Johnson Esua, C. Nickhil, William Scott Whiteside, Microcrystalline cellulose for active food packaging applications: A review, *Food Packaging and Shelf Life*, Volume 36, 2023, 101048, ISSN 2214-2894, <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2023.101048>.
- Snell RS, Lemp MA Snell RS, Lemp MA. *The eyeball. Clinical anatomy of the eye.* Blackwell Science Ltd,. 1997:132-213.

- Snell RS, Lemp MA Snell RS, Lemp MA. The eyeball. Clinical anatomy of the eye. Blackwell Science Ltd,. 1997:132-213 KAI Sebag J. The vitreous: Structure, function and pathobiology. Springer-Verlag; 1989.
- Snellen E. L., A. L. Verbeek, G. W. Van Den Hoogen, J. R. Cruysberg, and C. B. Hoyng, "Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake," *Acta Ophthalmology Scandinavica*, vol. 80, no. 4, pp. 368-371, 2002.
- Snodderly, D. M. (1995). Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am. J. Clin. Nutr.* 62 (6 Suppl.), 1448S–1461S. doi: 10.1093/ajcn/62.6.1448S.
- Sorkin N, Varssano D (June 2014). "Corneal collagen crosslinking: a systematic review". *Ophthalmologica*. 232 (1): 10–27. doi: 10.1159/000357979. PMID 24751584. S2CID 32696531.
- Sparrow J. R. and B. Cai, "Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2," *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 42, no. 6, pp. 1356–1362, 2001.
- Standing, Susan; Gray, Henry (2008). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-443-06684-9. OCLC 213447727.
- Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS (12 January 2021). "Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management: A Review". *JAMA*. 325 (2): 164–174. doi: 10.1001/jama.2020.21899. PMID 33433580. S2CID 231585520.
- Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS (12 January 2021). "Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management: A Review". *JAMA*. 325 (2): 164–174. doi:10.1001/jama.2020.21899. PMID 33433580. S2CID 231585520.
- Stephens, R. J., Negi, D. S., Short, S. M., van Kuijk, F. J., Dratz, E. A., and Thomas, D. W. (1988). Vitamin E distribution in ocular tissues following long-term dietary depletion and supplementation as determined by microdissection and gas chromatography-mass spectrometry. *Exp. Eye Res.* 47, 237–245. doi: 10.1016/0014-4835(88)90007-3.
- Stringham JM, Hammond BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci.* 2008 Feb;85(2):82-8. doi: 10.1097/OPX.0b013e318162266e. Erratum in: *Optom Vis Sci.* 2008 Apr; 85(4):285. PMID: 18296924.
- Stringham, J.M.; Stringham, N.T. Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation. *Exp. Eye Res.* 2016, 151, 1–8.
- Sworbrick, James; Boylan, James C. (1990). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Taylor & Francis. p. 2274. ISBN 978-0-8247-2824-3.
- Talluri, R.S.; Katragadda, S.; Pal, D.; Mitra, A.K. Mechanism of Lascorbic acid uptake by rabbit corneal epithelial cells: Evidence for the involvement of sodium-dependent vitamin C transporter 2. *Curr. Eye Res.* 2006, 31, 481–489.
- Tang, G.-Y.; Zhao, C.-N.; Liu, Q.; Feng, X.-L.; Xu, X.-Y.; Cao, S.-Y.; Meng, X.; Li, S.; Gan, R.-Y.; Li, H.-B. Potential of Grape Wastes as a Natural Source of Bioactive Compounds. *Molecules* 2018, 23, 2598.
- Tanito, M.; Yoshida, Y.; Kaidzu, S.; Chen, Z.-H.; Cynshi, O.; Jishage, K.-I.; Niki, E.; Ohira, A. Acceleration of gerelated changes in the retina in a-tocopherol transfer protein null mice fed a vitamin E–deficient diet. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007, 48, 396–404.
- Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 Jul 6;325(7354):11. doi: 10.1136/bmj.325.7354.11. PMID: 12098721; PMCID: PMC116664.
- The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, "Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 309, no. 19, pp. 2005–2015, 2013.
- Thurnham, D.I. Macular zeaxanthins and lutein—A review of dietary sources and bioavailability and some relationships with macular pigment optical density and age-related macular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2007, 20, 163–179.

- Timothy, N. H., Clermont, A. C., Della Vecchia, K. M., King, G. L., Aiello, L. P., and Bursell, S. E. (2004). d—Tocopherol Reduces Diabetes—Induced Retinal Vascular Leakage and ERG Abnormalities in the Rat. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 1099–1099.
- Traber MG. Does vitamin E decrease heart attack risk? Summary and implications with respect to dietary recommendations. *J Nutr.* 2001;131:395S–397S.
- Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:396–411.
- Tsui, H.S.; Pham, N.V.B.; Amer, B.R.; Bradley, M.C.; Gosschalk, J.E.; Gallagher-Jones, M.; Ibarra, H.; Clubb, R.T.; Blaby-Haas, C.E.; Clarke, C.F. Human COQ10A and COQ10B are distinct lipid-binding START domain proteins required for coenzyme Q function. *J. Lipid Res.* 2019, 60, 1293–1310.
- Tzoumas N, Hallam D, Harris CL, Lako M, Kavanagh D, Steel DH (November 2020). "Revisiting the role of factor H in age-related macular de-generation: Insights from complement-mediated renal disease and rare genetic variants". *Survey of Ophthalmology*. 66 (2): 378–401. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.10.008. ISSN 0039-6257. PMID 33157112. S2CID 226274874.
- Ugarte M, Osborne NN: The localization of endogenous zinc and the in vitro effect of exogenous zinc on the GABA immunoreactivity and formation of reactive oxygen species in the retina. *Gen Pharmac* 30:297–303, 1998.
- Valletta, Alessio; Iozia, Lorenzo Maria; Leonelli, Francesca (January 2021). "Impact of Environmental Factors on Stilbene Biosynthesis". *Plants*. 10 (1): 90. doi: 10.3390/plants10010090. PMC 7823792. PMID 33406721.
- Varma R, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ (February 2008). "Disease progression and the need for neuroprotection in glaucoma management". *The American Journal of Managed Care*. 14 (1 Suppl): S15–S19. PMID 18284311.
- W. Leydhecker, *Οφθαλμολογία*, 21η έκδοση, Αθήνα, Λίτσας, 1984, 120-134.
- Wang XB, Qiao C, Wei L, Han YD, Cui NH, Huang ZL, Li ZH, Zheng F, Yan M. Associations of polymorphisms in mthfr gene with the risk of age-related cataract in chinese han population: a genotype-phenotype analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0145581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145581>.
- Wang Z. Y., X. F. Mo, X. H. Jiang, X. F. Rong, and H. M. Miao, "Ginkgolide B promotes axonal growth of retina ganglion cells by anti-apoptosis in vitro," *Sheng Li Xue Bao*, vol. 64, no. 4, pp. 417–424, 2012.
- Wei, L.; Liang, G.; Cai, C.; Lv, J. Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016, 94, e170–e176.
- Weiner, Myra L.; Kotkoskie, Lois A. (1999). *Excipient Toxicity and Safety*. Taylor & Francis. p. 10. ISBN 978-0-8247-8210-8.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA (14 May 2014). "The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review". *JAMA*. 311 (18): 1901–1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192. ISSN 0098-7484. PMC 4523637. PMID 24825645.
- Wiggs JL, Pasquale LR. "Genetics of glaucoma". *Human Molecular Genetics*. 26 (1): 21–27.
- Winn, B.; Whitaker, D.; Elliott, D. B.; Phillips, N. J. (March 1994). "Factors Affecting Light-Adapted Pupil Size in Normal Human Subjects" (PDF). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 35 (3): 1132–1137. PMID 8125724. Retrieved 2013-08-28.
- Wołoncej, M.; Milewska, E.; Roszkowska-Jakimiec, W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 2016, 70, 1483–1498.
- X. Guo, X. Kong, and R. Huang, "Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 55, no. 1, p. 110, 2014.
- Xie ZG, Wu XW, Zhuang CR, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract on morphology and function of retinal ganglion cells after optic nerve transection in guinea pigs. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2009;7:940–946.

- Xue, X.L.; Han, X.D.; Li, Y.; Chu, X.F.; Miao, W.M.; Zhang, J.L.; Fan, S.J. Astaxanthin attenuates total body irradiation-induced hematopoietic system injury in mice via inhibition of oxidative stress and apoptosis. *Stem Cell Res. Ther.* 2017, 8, 7.
- Yamagishi, R.; Aihara, M. Neuroprotective effect of astaxanthin against rat retinal ganglion cell death under various stresses that induce apoptosis and necrosis. *Mol. Vis.* 2014, 20, 1796–1805.
- Yan, Q. (2015). Surveillance, survival and adaptation of *Cronobacter* species in low-moisture environments, Doctoral Dissertation, University College Dublin (Ireland).
- Yang, D.; Li, S.; Gao, L.; Lv, Z.; Bing, Q.; Lv, Q. Dietary grape seed procyanidin extract protects against lead induced heart injury in rats involving endoplasmic reticulum stress inhibition and AKT activation. *J. Nutr. Biochem.* 2018, 62, 43–49.
- Yang, M.; Chen, Y.; Zhao, T.; Wang, Z. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus. *Exp. Mol. Pathol.* 2020, 113, 104372.
- Yanoff M, Duker JS (2009). *Ophthalmology* (3rd ed.). Mosby Elsevier. p. 1096. ISBN 978-0-323-04332-8.
- Yanoff, Myron; Cameron, Douglas (2012). "Diseases of the Visual System". In Goldman, Lee; Schafer, Andrew I. (eds.). *Goldman's Cecil Medicine* (24th ed.). Elsevier Health Sciences. pp. 2426–42. ISBN 978-1-4377-1604-7.
- Yeh, P.T.; Huang, H.W.; Yang, C.M.; Yang, W.S.; Yang, C.H. Astaxanthin Inhibits Expression of Retinal Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *PLoS ONE* 2016, 11, e0146438.
- Yetley, E.A. (2007). "Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions." *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 269S-276S.
- Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H., "Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* (2013) 29:480–7. doi: 10.1089/jop.2012.0198.
- Yoshizako, H.; Hara, K.; Takai, Y.; Kaidzu, S.; Obana, A.; Ohira, A. Comparison of macular pigment and serum lutein concentration changes between free lutein and lutein esters supplements in Japanese subjects. *Acta Ophthalmol.* 2016, 94, e411–e416.
- Yuan, J.P.; Peng, J.; Yin, K.; Wang, J.H. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, 150–165.
- Zampatti, S.; Ricci, F.; Cusumano, A.; Marsella, L.T.; Novelli, G.; Giardina, E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr. Res.* 2014, 34, 95–105.
- Zapata, G. L., Guajardo, M. H., and Terrasa, A. M. (2008). The in vitro protective effect of alpha-tocopherol on oxidative injury in the dog retina. *Vet. J.* 177, 266–272. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.04.005.
- Zeng K., N. Yang, D. Wang et al., "Resveratrol prevents retinal dysfunction by regulating glutamate transporters, glutamine synthetase expression and activity in diabetic retina," *Neurochemical Research*, vol. 41, no. 5, pp. 1050–1064, 2016.
- Zheng T. and Y. Lu, "SIRT1 protects human lens epithelial cells against oxidative stress by inhibiting p53-dependent apoptosis," *Current Eye Research*, vol. 41, no. 8, pp. 1068–1075, 2016.
- Zhu L, Wu J, Liao H, et al. Antagonistic effects of extract from leaves of *Ginkgo biloba* on glutamate neurotoxicity. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1997; 18:344–347.
- Αριστείδης Χανδρινός, DO., Mphil, PhD < Γλαύκωμα και Περιμετρία>, εκδοτικός οίκος ΙΩΝ (2018), ISBN 978-960-508-276-5.
- Γαλάτης Β. κ.ά. (2003). *Φυσιολογία Φυτών*. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. σελίδες 149, 151, 184–185. ISBN 960-524-168-4.
- Εγκυκλοπαίδεια Πάπυρος Larousse Britannica, Τόμος 15, σελ. 239-240.
- Καρβούνης Σ., (2006), *Μεθοδολογία, Τεχνικές και Θεωρία για Οικονομοτεχνικές Μελέτες*, Εκδόσεις Αθ. Σταμούλης, Αθήνα.
- Σκουρολιάκου Μαρία, "Βιταμίνες και Μέταλλα" σημειώσεις, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

Πηγές εικόνων:

- D. I. Fotiadis, Biomedical Technology, Teaching notes, Chapter Nervous System-Vision, Ioannina.
- National eye institute, Dry eye facts, National Institute of Health, July 13, 2016.

Ιστοσελίδες

- Ανδρίτσου Μ., Κουτσογιάννη Μ., "Περιβαλλοντικές & Διατροφικές Συνήθειες που επηρεάζουν την όραση.", 2015, διαθέσιμο μέσω του συνδέσμου: <http://repository.library.teiwest.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/4089/%CE%A0%CE%95%CE%A1%CE%99%CE%92%CE%91%CE%9B%CE%9B%CE%9F%CE%9D%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%95%CE%A3%20%CE%9A%CE%91%CE%99%20%CE%94%CE%99%CE%91%CE%A4%CE%A1%CE%9F%CE%A6%CE%99%CE%9A%CE%95%CE%A3%20%CE%A3%CE%A5%CE%9D%CE%97%CE%98%CE%95%CE%99%CE%95%CE%A3%20%CE%A0%CE%9F%CE%A5%20%CE%95%CE%A0%CE%97%CE%A1%CE%95%CE%91%CE%96%CE%9F%CE%A5%CE%9D%20%CE%A4%CE%97%CE%9D%20%CE%9F%CE%A1%CE%91%CE%A3%CE%97..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Επίσημη εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/ALL/?uri=celex:32002L0046>
- ΦΕΚ 3328/2017 Παράρτημα III, ανάκτηση μέσω της ιστοσελίδας: https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/farmakeia/koine-upourgike-apophase-g5a-53625-2017.html#google_vignette