

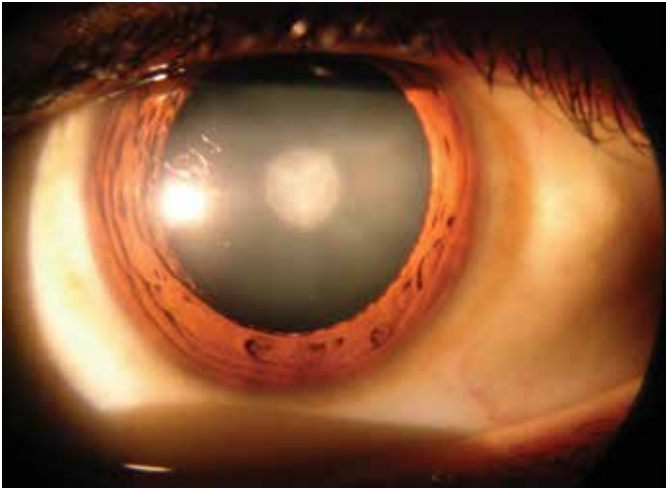
Gouttes topiques pour l'élimination des cataractes ? Partie 1

Bien que de nombreux cliniciens considèrent la chirurgie de la cataracte comme une procédure économique, le confinement des coûts est toujours une préoccupation dans une économie instable. La cataracte est l'une des principales causes de la perte de vision réversible dans le monde et se classe comme la maladie des yeux la plus fréquente liée à l'âge en Amérique¹⁻³. Avec près de trois millions de chirurgies de la cataracte effectuées aux États-Unis chaque année, on estime que le coût annuel total de la gestion de la cataracte dépasse les six milliards de dollars^{3,4}.

Si les chercheurs pouvaient développer des avenues de prévention même modérées, les économies de coûts pourraient représenter des dizaines de millions de dollars. Ainsi, la recherche est destinée aux méthodes pour retarder le début de la formation cliniquement significative de la cataracte. À l'heure actuelle, des recherches considérables sont menées pour évaluer ces modalités.

Dans cet article, nous examinons les facteurs de risque pour les cataractes liées à l'âge (CLA), la pathophysiologie et quelques recherches remarquables concernant les traitements nouveaux et potentiels.





Par Rakesh Ahuja, MD — Travail personnel
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=966501>

Facteurs de risque et pathophysiologie

Alors, qu'est-ce qui cause une cataracte ? Plus précisément, une de ces causes peut-elle être modifiée ou supprimée afin de prévenir la formation de la cataracte ?

Les facteurs de risque intrinsèques ou non modifiables comprennent l'âge, le sexe, la race, les antécédents familiaux de cataractes, la myopie et la taille du cristallin⁵⁻⁸.

Les principaux facteurs de risque environnementaux comprennent, sans toutefois s'y limiter, l'exposition aux UV, les températures ambiantes plus chaudes, l'alimentation et l'utilisation des suppléments, les maladies systémiques et leur gestion médicale, l'indice de masse corporelle et le tabagisme⁵⁻⁸.

Les formes les plus courantes de CLA comprennent la cataracte nucléaire, les rayons corticaux et la cataracte sous-capsule postérieure (SCP)⁶.

■ La sclérose nucléaire est considérée comme le produit final de l'agrégation insoluble des protéines lenticulaires^{8,9}. Bien que le processus ne soit pas complètement compris, ces changements dans les protéines du cristallin sont dus à une oxydation accrue des protéines ainsi qu'à des modifications des protéines cristalliniennes^{8,9}.

À mesure que l'oxydation des protéines augmente, les protéines insolubles s'accumulent et l'agrégation se produit, provoquant le processus de vieillissement de la lentille, dans lequel le noyau du cristallin devient plus rigide, la diffusion de la lumière se produit et la coloration augmente^{8,9}.

■ Les cataractes corticales se forment en raison de la rupture des membranes des cellules fibreuses, suivie de la désintégration du contenu cytoplasmique de la cellule fibreuse endommagée^{6,9}. Contrairement à l'opacification nucléaire, la formation de la cataracte corticale se produit chaque fois que des altérations se développent dans les fibres corticales.

Ce type de formation de cataracte n'est pas nécessairement une conséquence du vieillissement. Contrairement aux cataractes nucléaires, qui évoluent uniformément dans le centre de la lentille, les changements corticaux commencent dans de petites grappes de cellules fibreuses corticales près de l'équateur de la lentille et progressent selon la détermination des facteurs de stress^{6,9}.

■ Les opacités sous-capsulaires postérieures, peut-être le type de CLA le moins bien compris, se produisent moins souvent que les opacités nucléaires ou corticales⁸⁻¹⁰. L'examen des cristallins post-mortem a révélé que les changements cellulaires apparaissant lors de la cataracte sous-capsulaire postérieure sont des flux de cellules migrant de l'équateur vers le pôle postérieur⁸⁻¹⁰.

Ces cellules sont gonflées par un cytoplasme éosinophile, ce qui suggère qu'elles n'ont pas réussi à s'allonger⁸⁻¹⁰.

Le conglomérat anormal réduit la transparence de l'objectif près du point de convergence antérieur (ou du point nodal) de l'œil, interférant avec la lumière convergente des objets de près.



La vitamine complète est-elle la réponse ?

Les antioxydants alimentaires, tels que la vitamine C (ascorbate), la vitamine E (tocophérol), le bêta-carotène et les acides gras oméga-3, ont été inclus dans des études animales épidémiologiques qui étudient la formation de CLA (voir « Études significatives de vitamines/minéraux dans ARC »)¹¹.

Les caroténoïdes, en particulier les xanthophylles comme la xanthine et la zéaxanthine qui se retrouvent dans le cristallin, sont également étudiés pour évaluer leur capacité à influencer la cataractogénèse¹².

Études significatives de vitamines/minéraux dans ARC

■ L'étude *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), parrainée par le *National Eye Institute*, est l'étude la plus largement publiée pour investiguer l'utilisation des suppléments oraux pour les soins oculaires³⁶. Les chercheurs ont utilisé une formulation à haute dose d'antioxydants et de zinc pour déterminer si ces suppléments oraux pouvaient modifier le cours clinique de la DMLA et/ou la progression des opacités des cristallins³⁶.

Après cinq ans d'utilisation des suppléments, la composante « cataracte » de l'étude a révélé que la formulation AREDS n'a pas ralenti le développement ou la progression des cataractes liées à l'âge³⁶.

■ L'étude *AREDS 2* a été conçue pour déterminer si la modification de la formulation, en ajoutant des xanthophylles maculaires (lutéine et zéaxanthine) et/ou des acides gras oméga-3 à longue chaîne (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), affecterait la progression vers une DMLA avancée chez les patients à risque élevé, ou si le supplément pouvait influencer la progression des CLA⁴⁷. En outre, la formulation AREDS 2 comprend moins de zinc et/ou pas de bêta-carotène⁴⁷. Le résultat de l'étude AREDS 2 est actuellement en cours.

■ L'étude *Roche European American Cataract Trial* (REACT) était une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, qui surveillait la progression de la cataracte sur une période de quatre ans⁴⁸. Au total, 297 patients adultes américains et anglais ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une multivitamine orale contenant du bêta-carotène, de la vitamine C et de la vitamine E. La sévérité de la cataracte a été documentée avec des images numériques de rétro-illumination en série du cristallin.

La progression a été quantifiée par analyse des images évaluant l'augmentation de la surface de l'opacité du cristallin. Dans la population de patients américains, la combinaison de micronutriments a provoqué une légère décélération dans la progression de la CLA après une période de trois ans. Dans la population anglaise, aucun avantage statistiquement significatif n'a été observé⁴⁸.

■ L'étude *Linxian Cataract Study* a examiné des sujets d'une population chinoise rurale, âgés de 45 à 74 ans, dans un grand essai clinique, pour déterminer si un supplément multivitaminique pouvait affecter le risque de CLA⁴⁹. Les sujets ont reçu l'une des quatre combinaisons multivitaminiques/minérales. Les combinaisons possibles incluaient le rétinol/zinc, la riboflavine/niacine, l'acide ascorbique/le molybdène et le sélénium/alpha-tocophérol/bêta-carotène. Les sujets du groupe témoin ont reçu un placebo.

Dans le groupe des patients de 65 à 74 ans, qui ont été randomisés à la préparation de rétinol/zinc, une réduction statistiquement significative de 36 % des cataractes nucléaires a été observée⁴⁹. Aucune signification statistique n'a été observée dans les autres groupes d'âge, ou dans les autres groupes combinés, ni dans le développement de rayons corticaux ou des cataractes SCP⁴⁹.

■ L'étude *Beaver Dam Eye Study* était une enquête sur la relation entre l'utilisation des suppléments multivitaminiques et l'incidence quinquennale de la cataracte nucléaire, corticale et sous-capsulaire postérieure⁴¹. Les sujets ont rapporté le type, la posologie et la durée du supplément utilisé au départ et ont enregistré par écrit l'usage des suppléments jusqu'à la fin de la période d'essai de cinq ans⁴¹. Par rapport aux non-usagers, ceux qui signalaient l'utilisation de la vitamine C ou E ont montré un risque quinquennal de formation de la cataracte nucléaire ou corticale de 60 %⁵⁰.

Les auteurs ont conclu que la preuve était une association entre l'utilisation et le bénéfice des suppléments, mais ont également reconnu les limites de la conception de l'étude, son incapacité à mesurer les différences de style de vie et l'incapacité de l'étude à déterminer les spécificités des autres nutriments quotidiens consommés⁵⁰.

Vitamine C

La vitamine C est présente en concentrations élevées dans l'humeur aqueuse et le cristallin humain¹³. Elle empêche l'agrégation de la cristalline en inhibant la réticulation des disulfures, en agissant comme un piègeur d'espèces réactives d'oxygène et en séquestrant les protéines cristalliniennes « dépliées »^{13,14}. Des conclusions mitigées ont été rapportées en ce qui concerne le bénéfice potentiel d'un supplément de vitamine C et une incidence réduite de la cataracte¹⁵⁻²⁰.

Une enquête a surveillé 24 593 femmes suédoises qui ont reçu un questionnaire sur les facteurs de style de vie et l'utilisation des suppléments¹⁵. Après huit ans de suivi, les chercheurs ont conclu que l'utilisation de suppléments de vitamine C pouvait être associée à un risque plus élevé de formation de CLA¹⁵.

En revanche, certaines études ont révélé que la vitamine C alimentaire avait un rôle protecteur qui pouvait réduire le risque de formation de CLA^{16,17}. En outre, une étude récente a examiné la formation de cataractes révélant une forte association avec l'appauvrissement en vitamine C et l'opacification des cristallins¹⁸. Dans des enquêtes évaluant l'impact de l'utilisation à long terme de vitamines et de caroténoïdes, on a constaté que la vitamine C avait une association avec un risque réduit de formation de la cataracte corticale chez une cohorte de femmes non diabétiques.

Un rapport ultérieur de la même cohorte de femmes américaines a découvert que les sujets ayant le meilleur apport en vitamine C avaient une prévalence réduite des opacités nucléaires²⁰.

Dans l'étude *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, les chercheurs ont évalué les taux plasmatiques d'ascorbate chez 660 sujets et ont découvert que les concentrations plasmatiques recommandées n'étaient pas associées au risque d'opacités nucléaires ou corticales²¹. Dans la phase II de la recherche *Physician Health Study*, des médecins des États-Unis ont été randomisés pour utiliser la vitamine C ou le placebo. Cette grande étude a démontré que l'utilisation à long terme de la vitamine C n'avait aucun effet global sur l'apparition de la cataracte²¹. En considérant ces données dans leur ensemble, il semble que la vitamine C n'empêche ni ne provoque la cataractogénèse¹³⁻²².

Vitamine E

La vitamine E, en particulier l'alpha-tocophérol, est un antioxydant liposoluble qui se concentre dans les fibres et les membranes des cristallins²³. On pense que la coenzyme inhibe la formation des cataractes en réduisant la photoperoxydation des lipides des cristallins et en stabilisant les membranes cellulaires des lentilles. Cependant, les études ont montré que les suppléments de vitamine E ne réduisent pas nécessairement l'incidence des CLA^{23,24}.

Comme pour le cas de la vitamine C, la phase II de l'étude *Physician Health Study* a révélé que les suppléments en vitamine E à long terme n'avaient aucun effet global sur l'apparition de la cataracte²². D'autres essais cliniques importants qui ont rapporté des résultats similaires incluent l'étude *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study*, la *Vitamin E, Cataract, and Age-Related Macular Degeneration (VECAT) Study* et la *Women's Health Study (WHS)*²⁵⁻²⁷.

De même, les chercheurs de Melbourne, en Australie, ont déterminé qu'une dose quotidienne de 500 unités internationales de vitamine E utilisées sur une période de quatre ans ne réduisait pas l'incidence de la progression de la CLA²⁸. De même, un groupe randomisé, à double insu, contrôlé par placebo utilisant 600 unités internationales de vitamine E sur un programme de dosage quotidien versus un placebo pendant 9,7 ans n'a montré aucun bénéfice dans l'utilisation quotidienne de la vitamine E dans la prévention des cataractes²⁹.

Bref, la majorité des preuves suggèrent que la vitamine E ne retarde pas l'apparition des cataractes.

Bêta-carotène

Le bêta-carotène, un composé liposoluble et un membre de la famille des caroténoïdes, est une composante naturelle des fruits, des céréales, des huiles et des légumes.³⁰ Les aliments communs contenant du bêta-carotène comprennent les plantes vertes, les carottes, les patates douces, la courge, les épinards, les abricots et les poivrons verts.

Dans sa forme naturelle, le bêta-carotène est un précurseur (forme inactive) de la vitamine A.³⁰ Le bêta-carotène produit du rétinol, une forme liposoluble de la vitamine A.

Le bêta-carotène a été au centre des recherches en raison de son effet d'antioxydant à une faible pression partielle. Des pressions partielles faibles existent dans le cristallin, ce qui rend la substance digne d'enquête comme un éventuel suppresseur de la cataracte. L'avantage évident est que ce composé peut être obtenu naturellement dans les fruits et légumes^{30,31}.

L'étude *Women's Health Study (WHS)* a testé les avantages du bêta-carotène (50 mg à tous les deux jours) sur le développement des CLA chez 18405 patients admissibles³¹. Après plus de deux ans de suivi, les chercheurs ont conclu que le bêta-carotène n'avait ni un grand avantage ni un effet néfaste sur la cataractogénèse³¹.

Une étude de conception similaire, qui comprenait plus de 22 000 médecins américains, s'est conclue après 12 ans de suppléments en bêta-carotène, mais aucun avantage ou dommage global pour le développement de la cataracte n'a été identifié³².

Les acides gras oméga-3

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont des graisses qui peuvent se trouver dans les huiles marines et végétales. Chez les humains, pendant la vie fœtale et chez le nouveau-né, le cerveau et l'œil sont principalement riches en acide docosahexaénoïque (DHA)³³. Des niveaux élevés de DHA sont présents dans les segments externes des cellules photoréceptrices de la rétine.

La littérature récente a permis de constater que la consommation alimentaire d'acides gras oméga-3 peut réduire le risque de dégénérescence maculaire précoce³⁴. L'étude AREDS 2 est en cours et étudie si les acides gras oméga-3, ainsi que d'autres suppléments nutritionnels, peuvent aider à prévenir ou à diminuer le taux de progression de la DMLA³⁶.

Une revue systématique de la littérature en 2005 a montré l'effet des acides gras oméga-3 sur la santé des yeux chez l'homme³⁷. Elle a été spécifiquement conçue pour examiner si les acides gras oméga-3 peuvent prévenir, ralentir le taux de progression ou diminuer le taux de chirurgie des cataractes dans la population âgée. Les données n'ont révélé aucune association statistiquement significative entre la consommation d'aliments ou les huiles contenant de l'acide gras oméga-3 et une diminution de l'incidence des CLA³⁷.

Dans notre examen de la littérature qui a émergé depuis ce rapport, nous n'avons trouvé aucune étude médicale ou scientifique évaluée par des pairs qui a examiné les suppléments en acides gras oméga-3 seuls et leur influence sur les CLA.

Nous avons cependant découvert une pénurie d'informations sur les avantages potentiels de l'apport en acides gras oméga-3 et la formation de la cataracte, en explorant les produits commerciaux. Cependant, la majorité de ces informations apparaissent dans la littérature médicale non examinée par les pairs.



Cataracte cortico nucléaire, le centre apparaît légèrement jaune et on note des opacités corticales en rayons de roue.

Source : <http://www.pjtoulemont.fr/la-chirurgie-de-la-cataracte/definition-et-classification/les-cataractes>

Autres traitements proposés

Par rapport aux protéines, les lipides ne constituent qu'une petite composante de la structure du cristallin. La peroxydation des lipides entraîne cependant la désintégration de la membrane plasmique des fibres du cristallin³⁸. Une stratégie de traitement proposée pour prévenir la formation d'opacités lenticulaires est d'empêcher l'activation des produits finals de la peroxydation des lipides en administrant des antioxydants qui ont une forte affinité pour la peroxydation des lipides^{2,38}. La carnosine est un composé contenant de l'histidine qui se produit naturellement dans plusieurs tissus humains, en particulier les muscles.

Une étude a rapporté que la carnosine est une peroxydase lipidique mimétique puissante qui possède de puissantes propriétés antioxydantes³⁹.

■ **La N-acétylcarnosine (NAC)** est un pro-médicament de la carnosine qui a été développé pour une utilisation clinique en tant que goutte oculaire topique. Commercialisée sous le nom de *Can-C* (1 % de N-acétylcarnosine, Innovative Vision Products), la solution topique est fournie sous forme de composé à base de cellulose et peut être achetée sans ordonnance³⁹⁻⁴¹. Dans une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, l'essai clinique de la NAC, institué par Mark Babizhayev, Ph.D., et ses collègues, a démontré une amélioration de l'acuité visuelle, de la sensibilité à l'éblouissement et de la transmissibilité des cristallins.

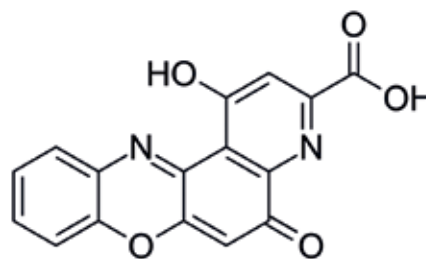
Notre recherche dans la littérature de publications évaluées par des pairs concernant la NAC a révélé que pratiquement toutes les informations sur le sujet avaient été publiées par le Dr Babizhayev et ses collègues. Il est intéressant de noter que les éditeurs ne sont pas seulement les chercheurs qui ont découvert et breveté la formulation de la NAC, mais qu'ils ont également révélé des intérêts dans Innovative Vision Products, le fabricant de *Can-C*. Dans cet esprit, on peut reconnaître le biais potentiel qui pourrait exister.

Nous avons localisé une étude de l'Université de Sydney qui a étudié l'efficacité de la NAC en ce qui concerne la protection du cristallin contre l'oxydation⁴². Les chercheurs, en utilisant la spectrométrie de masse, ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve suggérant que la NAC avait un effet direct significatif sur la réduction des niveaux d'oxydation dans les cristallins⁴². Actuellement, une revue systématique est en cours au Royaume-Uni qui étudiera l'efficacité de la carnosine en tant qu'agent de prévention et d'inversion de la cataracte⁴³. Cette recherche est en cours et pourra fournir plus de lumière sur le rôle possible de la NAC à retarder la formation de cataractes visuellement significatives⁴³.

■ **Disulfiram (DSF)**. Bien que la recherche soit limitée à des études sur les animaux, des gouttes oculaires contenant du disulfiram (DSF) sont envisagées pour leur effet anti-cataracte⁴⁴. Le DSF est un antioxydant puissant qui récupère des espèces réactives d'oxygène. En raison de sa faible solubilité dans l'eau, le DSF doit être combiné avec de la méthylcellulose pour améliorer sa solubilité, sa stabilité et sa biodisponibilité. Jusqu'à présent, les modèles animaux ont montré un retard dans le développement de la cataracte héréditaire ainsi que de la cataractogénèse induite par les stéroïdes⁴⁴⁻⁴⁶.

■ **Pirénoxine (PRX, connu sous le nom de *Catalin*)**. *Catalin* est un médicament utilisé dans le traitement possible et la prévention des cataractes. Un rapport dans le journal *Inorganic Chemistry* a montré que, dans les solutions liquides, la pirénoxine pourrait causer une diminution de l'ennuagelement du cristallin. La pirénoxine interagit avec les sels de sélénite ou de calcium qui seraient des facteurs conduisant à la formation de la cataracte.

La pirénoxine réduit la nébulosité d'une solution cristallinienne contenant du calcium de 38 % et réduit la nébulosité de la solution de sélénite de 11 %.



Formule : C16H8N2O5

Catalin est un composé ayant un noyau de pyrido-phénoxa-zine, qui ressemble structurellement à la xanthommatine, un pigment d'œil d'insecte, qui a été synthétisé dans le laboratoire de Senju. Ce composé pourrait, selon des études précliniques et cliniques, empêcher la dénaturation de la protéine hydrosoluble de la lentille et ainsi arrêter la progression de la cataracte. Ainsi, pour la première fois, il y aurait une pharmacothérapie pour la cataracte sénile.

Il est composé de granules et d'un véhicule, et la composition est la suivante : granules – 0,75 mg de pirénoxine dans chaque paquet (87 mg); véhicule – 1 % p/v d'acide borique.

La solution ophtalmique, préparée en dissolvant les granules, est d'un jaune clair, et la solution contient 0,05 mg de pirénoxine (pirfenoxone) dans chaque ml (0,005 p/v %).

Selon la théorie des quinoïdes, la cataracte se produit lorsque la protéine soluble dans l'eau du cristallin est dénaturée et est rendue insoluble par les quinoïdes produits par un trouble métabolique des anneaux d'acides aminés (tryptophane, tyrosine, etc.).

La pirénoxine inhibe de manière compétitive cette action des quinoïdes pour maintenir la clarté du cristallin. L'instillation de la pirénoxine arrêterait la progression de la cataracte.

■ **Lanostérol.** Des scientifiques en Californie ont découvert que le lanostérol, stéroïde naturel, est capable de fondre les cataractes et de les empêcher de revenir quand il est administré à des patients par l'intermédiaire des gouttes oculaires. S'il est approuvé pour l'usage humain, le composé sera disponible en tant que traitement non invasif pour les personnes ayant des formes modérées de cataractes.

Les scientifiques ont pris conscience des capacités bloquantes du lanostérol sur la cataracte en observant deux enfants en Chine qui avaient une forme héréditaire de la maladie. Par un examen plus approfondi, il est devenu clair que les enfants ont partagé une mutation qui a bloqué la production du lanostérol stéroïde. Leurs parents n'avaient pas cette mutation et, en conséquence, n'ont pas développé de cataractes. À partir de cette observation, l'équipe a proposé que le stéroïde joue un rôle dans la formation de cataractes.

Dans une série d'expériences décrites dans une étude maintenant publiée dans la revue Nature, l'équipe a testé le lanostérol sur des cristallins d'humains, de lapins vivants et de chiens. Les résultats ont montré à plusieurs reprises que le lanostérol était en mesure de réduire considérablement la taille de la cataracte.

Bien que le rôle du lanostérol ne soit pas bien connu, les chercheurs croient que le stéroïde empêche les protéines de se dénaturer.


Même si ce produit n'a pas encore été testé sur des humains, l'étude est déjà excitante. Jonathan King, biologiste moléculaire de l'Institut de technologie du Massachusetts, a déclaré que l'étude est la plus importante de ce genre qu'il a vue depuis des décennies.



Source : Zhao L, Chen X, Zhu J. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. Nature. 2015.

La plupart des cataractes sont dues à des changements naturels et progressifs de la physiologie lenticulaire. Ce seul fait pose un défi à ceux qui conçoivent des essais cliniques pour réduire, retarder ou inverser les CLA.

À ce jour, aucun essai clinique humain n'a montré de manière définitive des données fiables cliniquement démontrant qu'un traitement ou une combinaison de traitements peut entraîner un retard dans l'apparition, une réduction de la progression ou une diminution des signes ou des symptômes des CLA.

Pour l'instant, les stratégies les plus efficaces utilisées pour prévenir la formation de la cataracte ou la progression du retard consistent à éviter la déshydratation et la maladie, à améliorer la nutrition, à restreindre le tabac et à limiter l'exposition au soleil. 

RÉFÉRENCES

- Toh T, Morton J, Coxon J, Elder MJ. Medical treatment of cataract. Clin Experiment Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;35(7):664-71.
- Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Modeling the prevalence of age-related cataract: Waterloo Eye Study. Optom Vis Sci. 2011 Dec 8. [Epub ahead of print]
- West S. Epidemiology of cataract: accomplishments over 25 years and future directions. Ophthalmic Epidemiol. 2007 Jul-Aug;14(4):173-8.
- Salm M, Belsky D, Sloan FA. Trends in cost of major eye diseases to Medicare, 1991 to 2000. Am J Ophthalmol. 2006 Dec;142(6):976-82.
- Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. Ophthalmic Res. 2010;44(3):155-65.
- Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012 May;96(5):614-8.
- Abraham AG, Condon NG, West Gower E. The new epidemiology of cataract. Ophthalmol Clin North Am. 2006 Dec;19(4):415-25.
- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr;122(4):477-85.
- Michael R, Barraquer RI, Willekens B, et al. Morphology of age-related cuneiform cortical cataracts: the case for mechanical stress. Vision Res. 2008 Feb;48(4):626-34.
- Eshagian J. Human posterior subcapsular cataracts. Trans Ophthalmol Soc UK. 1982;102 Pt 3:364-8.
- Williams DL. Oxidation, antioxidants and cataract formation: a literature review. Vet Ophthalmol. 2006 Sep-Oct;9(5):292-8.
- Yeum KJ, Taylor A, Tang G, Russell RM. Measurement of carotenoids, retinoids, and tocopherols in human lenses. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Dec;36(13):2756-61.
- Varma SD, Richards RD. Ascorbic acid and the eye lens. Ophthalmic Res. 1988;20(3):164-73.
- Linklater HA, Dzialoszynski T, McLeod HL, et al. Modelling cortical cataractogenesis. XI. Vitamin C reduces gamma-crystallin leakage from lenses in diabetic rats. Exp Eye Res. 1990 Sep;51(3):241-7.

15. Rautiainen S, Lindblad BE, Morgenstern R, Wolk A. Vitamin C supplements and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study in women. *Am J Clin Nutr*. 2010 Feb;91(2):487-93.
16. Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL, et al. Vitamin C is associated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. *J Nutr*. 2002 Jun;132(6):1299-306.
17. Yoshida M, Takashima Y, Inoue M, et al. Prospective study showing that dietary vitamin C reduced the risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population. *Eur J Nutr*. 2007 Mar;46(2):118-24.
18. Ravindran RD, Vashist P, Gupta SK, et al. Inverse association of vitamin C with cataract in older people in India. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1958-65.e2.
19. Taylor A, Jacques PF, Chylack LT, et al. Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 40-9.
20. Jacques PF, Chylack LT, Hankinson SE, et al. Long-term nutrient intake and early age-related nuclear lens opacities. *Arch Ophthalmol* 2001 July;119(7): 1009-19.
21. Vitale S, West S, Hallfrisch J, et al. Plasma antioxidants and risk of cortical and nuclear cataract. *Epidemiology*. 1993 May;4(3):195-203.
22. Christen WG, Glynn RJ, Sesso HD, et al. Age-related cataract in a randomized trial of vitamins E and C in men. *Arch Ophthalmol*. 2010 ; 128(11):1397-405.
23. Varma SD, Kovtun S, Hegde KR. Role of ultraviolet irradiation and oxidative stress in cataract formation-medical prevention by nutritional antioxidants and metabolic agonists. *Eye Contact Lens*. 2011 Jul;37(4):233-45.
24. Ohta Y, Okada H, Majima Y, Ishiguro I. Anticataract action of vitamin E: its estimation using an in vitro steroid cataract model. *Ophthalmic Res*. 1996;28(Suppl 2):16-25.
25. Teikari JM, Rautalahti M, Haukka J, et al. Incidence of cataract operations in Finnish male smokers unaffected by alpha tocopherol or beta carotene supplements. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Jul;52(7):468-72.
26. Nadalin G, Robman LD, McCarty CA, et al. The role of past intake of vitamin E in early cataract changes. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999 Jun;6(2):105-12.
27. Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, et al. A prospective study of vitamin supplement intake and cataract extraction among U.S. women. *Epidemiology*. 1999 Nov;10(6):679-84.
28. McNeil JJ, Robman L, Tikellis G, et al. Vitamin E supplementation and cataract: randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):75-84.
29. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Buring JE. Vitamin E and age-related cataract in a randomized trial of women. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):822-29.e1.
30. Burton GW, Ingold KU. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*. 1984 May 11;224(4649):569-73.
31. Christen W, Glynn R, Sperduto R, et al. Age-related cataract in a randomized trial of beta-carotene in women. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004 Dec;11(5):401-12.
32. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. A randomized trial of beta carotene and age-related cataract in US physicians. *Arch Ophthalmol*. 2003 Mar;121(3):372-8.
33. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4 Suppl):S1-8.
34. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2011 June; 129(6):758-66.
35. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, et al. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011;129(7):921-9.
36. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1439-52.
37. Hodge W, Barnes D, Schachter HM, et al. Effects of omega-3 fatty acids on eye health. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Jul;(117):1-6.
38. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al. Lipid peroxidation and cataracts: N-acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage age-related cataracts in human and canine eyes. *Drugs R D*. 2004;5(3):125-39.
39. Babizhayev MA, Yermakova VN, Sakina NL, et al. N alpha-acetylcarnosine is a prodrug of L-carnosine in ophthalmic application as antioxidant. *Clin Chim Acta*. 1996 Oct 15;254(1):1-21.
40. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al. Efficacy of N-acetylcarnosine in the treatment of cataracts. *Drugs R D*. 2002;3(2):87-103.
41. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al. Image analysis and glare sensitivity in human age-related cataracts. *Clin Exp Optom*. 2003 May;86(3):157-72.
42. Ha JW, Schwahn AB, Downard KM. Ability of N-acetylcarnosine to protect lens crystallins from oxidation and oxidative damage by radical probe mass spectrometry (RP-MS). *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2010 Oct 15;24(19):2900-8.
43. Dubois VDJP, Bastawrous A. N-acetylcarnosine (NAC) drops for age-related cataract. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 12. Art. No.: CD009493.
44. Nagai N, Ito Y, Takeuchi N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the anti-cataract effect of eye drops containing disulfiram and low-substituted methylcellulose using ICR/f rats as a hereditary cataract model. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(2):239-45.
45. Sternberg K, Terwee T, Stachs O, et al. Drug-induced secondary cataract prevention: experimental ex vivo and in vivo results with disulfiram, methotrexate and actinomycin D. *Ophthalmic Res*. 2010;44(4):225-36.
46. Nabekura T, Koizumi Y, Nakao M, et al. Delay of cataract development in hereditary cataract UPL rats by disulfiram and aminoguanidine. *Exp Eye Res*. 2003 Feb;76(2):169-74.
47. Meleth AD, Gensler G, Clemons TE, et al. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2). Baseline nutritional characteristics of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) cohort. Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL., May 2009. 279-A379.
48. Chylack LT Jr, Brown NP, Bron A, et al. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002 Feb;9(1):49-80.
49. Sperduto RD, Hu TS, Milton RC, et al. The Linxian cataract studies. Two nutrition intervention trials. *Arch Ophthalmol*. 1993 Sep;111(9):1246-53.
50. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, et al. Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2000 Nov;118(11):1556-63.