

A Systematic Review

Effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults: A systematic review

Kavous Shahsavarinia¹, Ali Mostafaei^{1,2}, Nooshin Milanchian³, Leila Roshangar⁴, Parastu Fallahi⁵, Moloud Balafar⁵, Robab Mehdipour¹, Fereshteh Farhadi¹, Hassan Soleimanpour⁵, Nasim Hajipour Kashgsaray⁵, Reza Mohammadi⁶, Hanieh Salehi Pourmehr¹

¹Research Center for Evidence-based Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

⁴Department of Anatomical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵Emergency and Trauma Care Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 13/Jan/2024

Revised: 29/Nov/2024

Accepted: 01/Dec/2024

ePublished:

Keywords:

- Carotenoid
- Vitamin A
- Vision
- Systematic review

Abstract

Background. Vitamin A plays an important role in various bodily functions, including vision. This systematic review aimed to synthesize the available evidence on the effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults.

Methods. A comprehensive search of electronic databases was conducted to identify randomized controlled trials investigating the effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults. The methodological quality of the included studies was assessed using the Cochrane Collaboration tool. Data extraction and analysis were performed to determine the overall effect of vitamin A supplementation on visual outcomes. Two reviewers independently assessed the studies for biases, with disagreements resolved by a third reviewer. The quality of the articles was evaluated in accordance with existing standards, with any disagreements resolved through discussion or referral.

Results. A search of 12945 articles from databases led to 276 full-text articles being evaluated, resulting in 17 studies. These studies examined the effects of lutein and zeaxanthin supplementation on macular pigment optical density (MPOD) and visual function. Results showed a positive correlation between MPOD and temporal contrast sensitivity function, with both improving after supplementation. However, a study by Bartlett did not find significant improvements in visual function. Most studies showed positive effects on MPOD and visual function, but the clinical significance and optimal dosage and duration remain unclear. Most studies had medium to high quality evidence.

Conclusion. Vitamin A, Lutein, and zeaxanthin supplementation may improve visual function, but optimal dosage, duration, and carotenoid combination are not yet established. Long-term safety and efficacy require further investigation, including standardized assessments, longer follow-ups, diverse populations, and mechanistic studies.

Practical Implications. While current research indicates that supplementing with lutein and zeaxanthin may offer benefits like improved contrast sensitivity and macular pigment density, the inconsistent findings highlight that we don't yet have a clear understanding of who will benefit most, the ideal dosage, or how long supplementation is effective for healthy adults. Therefore, widespread recommendations for these supplements to enhance vision in the general healthy population cannot be made at this time, and individuals should consult with healthcare professionals before starting any supplementation.

How to cite this article: Shahsavarinia K, Mostafaei A, Milanchian N, Roshangar L, Fallahi P, Balafar M, Mehdipour R, Farhadi F, Soleimanpour H, Hajipour Kashgsaray N, Mohammadi R, Salehi Pourmehr H. Effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults: A systematic review. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(2):124-143. doi: 10.34172/mj.025.33830. Persian.

*Corresponding author; Email: salehiha@tbzmed.ac.ir, poormehrh@yahoo.com

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Extended Abstract

Background

Vitamin A plays a crucial role in various bodily functions, including vision. Despite its importance, the specific impact of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults remains unclear. Existing research has primarily focused on populations with vitamin A deficiency or specific ocular diseases. This systematic review aimed to synthesize the available evidence on the effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults. In this review, we tried to assess the impact of vitamin A supplementation on various aspects of visual function, such as visual acuity, contrast sensitivity, and color vision, evaluate the safety and tolerability of vitamin A supplementation in healthy adults, and identify potential moderators of the effects of vitamin A supplementation, such as dosage, duration of supplementation, and baseline vitamin A status.

Methods

This systematic review and meta-analysis was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Statement. A comprehensive search of electronic databases (PubMed, Scopus, Web of Sciences, EMBASE, ClinicalTrials.gov, and ProQuest) was conducted to identify randomized controlled trials investigating the effects of vitamin A supplementation on visual function in healthy adults. The methodological quality of the included studies was assessed using the Cochrane Collaboration tool. Data extraction and analysis were performed to determine the overall effect of vitamin A supplementation on visual outcomes. Two reviewers independently assessed the included studies for the specified biases. Any disagreements were resolved by a third reviewer. The studies were assessed for biases using the Review Manager 5.3 software (RevMan; Oxford, UK). The selected studies were then assessed for potential biases by two reviewers using the Cochrane Collaboration checklist. Disagreements between the two reviewers were referred to a third reviewer. Based on this checklist and the agreement of the two independent reviewers, the quality of the articles was evaluated in accordance with existing standards. Any disagreements between the two reviewers were resolved through discussion or referral to a third reviewer. The articles were first sorted by publication date, and after careful study and extraction of the necessary information, the extracted results were summarized in an extraction table using the Excel software. This process was managed using the Endnote X9 software. Two

independent reviewers extracted the necessary data using a standardized data form, and any disagreements were resolved through discussion.

Results

Our initial search retrieved a total of 12945 articles from the databases. After removing duplicates (n=4921), reviewing titles/abstracts, and studying the full text of eligible articles, 276 full-text articles were evaluated, and finally, 17 studies were systematically reviewed (Figure 1). The characteristics of each study eligible for inclusion in this study are presented in Table 1. Multiple studies investigated the effects of lutein and zeaxanthin supplementation on macular pigment optical density (MPOD) and visual function. Bovier et al found a positive correlation between MPOD and temporal contrast sensitivity function (tCSF), with both improving after supplementation. Similarly, Machida et al reported significant improvements in MPOD, contrast sensitivity, and glare sensitivity following lutein supplementation. However, a study by Bartlett did not find significant improvements in visual function following lutein and antioxidant supplementation. While most studies demonstrated positive effects on MPOD and visual function, the clinical significance of these findings and the optimal dosage and duration of supplementation remain unclear. The results of the evaluation of the quality of evidence are shown in Figures 2 and 3. Based on the results of the methodological evaluation, most of the studies had medium to high quality. In this systematic review, the results showed that several studies have investigated the effect of supplements containing vitamin A and other carotenoids, including lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin, on visual function. The results of these studies have been somewhat mixed, raising the question of whether these supplements can actually help improve vision. In this review, we dealt with this issue comprehensively. Various studies conducted in this field have provided conflicting results. Some studies have shown that taking lutein and zeaxanthin supplements can increase MPOD and thus lead to improved contrast sensitivity, increased visual information processing speed, and reduced sensitivity to glare. These results suggest that these supplements may be particularly beneficial for people exposed to blue light or strong light. On the other hand, some other studies have not observed a significant difference between the supplement user group and the placebo group in vision parameters. This shows that the effect of lutein and antioxidant

supplements on visual performance may depend on various factors such as dosage, supplement composition, duration of use, age, and general health of individuals. Lutein and zeaxanthin accumulate in the retina as antioxidants and protect it from damage caused by free radicals. MPOD improves blue light filtering and glare reduction. Additionally, these compounds may help improve visual function by improving the transmission of nerve signals in the retina. The studies conducted in this field have limitations. These limitations include difference in study design, small sample size, short duration of the study, and difference in the composition of supplements. Moreover, some studies may have been affected by confounding factors such as diet, lifestyle, and use of other supplements.

Conclusion

While the evidence suggests that lutein and zeaxanthin supplementation may improve certain aspects of visual function, particularly macular pigment density and contrast sensitivity, several questions remain unanswered. The optimal dosages, duration of supplementation, and combination of carotenoids for achieving maximal benefits are yet to be fully established. Additionally, the long-term safety and efficacy of these supplements require further investigation. Future studies should consider a standardized assessment of visual function, a longer follow-up period, and a more diverse population. Furthermore, mechanistic studies are needed to elucidate the precise mechanisms by which these compounds exert their beneficial effects on the retina.

اثربخشی مکمل ویتامین A بر عملکرد بینایی افراد سالم بالغ: یک مطالعه مروری نظام مند

کاووس شهرسواری نیا^{۱*}، علی مصطفایی^{۱*}، نوشین میلانچیان^{۳*}، لیلاروشنگر^{۴*}، پرستو فلاحی^{۵*}، مولود بالافر^{۵*}، رباب مهدی پور^{۱*}، فرشته فرهادی^{۱*}، حسن سلیمانپور^{۵*}، نسیم حاجی پور^{۵*}، رضا محمدی^{۶*}، هانیه صالحی پورمهر^{۶*}

^۱مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲گروه افتالمولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۳گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۴گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۵مرکز تحقیقات اورژانس و تروما، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۶کمیته تحقیقات دانشجویی اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

چکیده

زمینه. هدف این مرور نظام مند سنتز شواهد موجود در مورد تأثیر مکمل ویتامین A بر عملکرد بینایی در بزرگسالان سالم است.

روش کار. جستجوی جامع در پایگاه های الکترونیکی به منظور شناسایی کارآزمایی های تصادفی و کنترل شده که اثرات مکمل های ویتامین A بر عملکرد بینایی در بزرگسالان سالم را بررسی کرده اند، انجام شد. مقالات پس از استخراج از پایگاه های اطلاعاتی در سه مرحله شامل بررسی عناوین، چکیده و متن کامل توسط متخصص موضوعی انتخاب و مقالات نامناسب حذف شدند. سپس داده ها استخراج و برای تعیین اثر کلی مکمل ویتامین A بر نتایج بینایی تجزیه و تحلیل شدند. دو نویسنده به طور مستقل مطالعات را از نظر سوگیری ارزیابی کردند و اختلاف نظر ها توسط نویسنده سوم برطرف شد. کیفیت مقالات مطابق با استانداردهای موجود ارزیابی و هرگونه اختلاف نظر از طریق بحث یا ارجاع به ارزیاب سوم حل شد.

یافته ها. جستجوی ۱۲۹۴۵ مقاله از پایگاه های اطلاعاتی منجر به ارزیابی متن کامل ۲۷۶ مقاله و وارد کردن ۱۷ مطالعه در مرور شد. این مطالعات اثر مکمل های لوتئین و زآگزانتین را بر تراکم نوری رنگدانه ماکولا (MPOD) و عملکرد بینایی بررسی کردند. نتایج نشان دهنده یک همبستگی مثبت بین MPOD و تابع حساسیت کنتراست زمانی بود که هر دو پس از مصرف مکمل بهبود یافتند. اکثر مطالعات اثرات مثبتی بر MPOD و عملکرد بینایی نشان دادند، اما اهمیت بالینی و دوز و مدت بهینه همچنان نامشخص است.

نتیجه گیری. مکمل ویتامین A و کاروتنوئید های لوتئین و زآگزانتین ممکن است عملکرد بینایی را بهبود بخشد. با این حال، دوز مطلوب، مدت زمان مناسب و ترکیب بهینه کاروتنوئید ها همچنان مشخص نیست. ایمنی و اثربخشی بلندمدت این مکمل ها نیازمند بررسی های بیشتر، شامل ارزیابی های استاندارد، پیگیری های طولانی مدت و مطالعه در جمعیت های متنوع است.

پیامدهای عملی. در حالی که تحقیقات کنونی نشان می دهد مصرف مکمل های لوتئین و زآگزانتین ممکن است مزایایی مانند بهبود حساسیت کنتراست و تراکم رنگدانه ماکولا داشته باشد، یافته های متناقض نشان می دهد که ما هنوز درک روشنی از اینکه چه کسانی بیشترین سود را خواهند برد، دوز ایده آل یا مدت زمان مؤثر مکمل برای بزرگسالان سالم نداریم. بنابراین، در حال حاضر نمیتوان توصیه های گسترده ای برای مصرف این مکمل ها جهت بهبود بینایی در جمعیت عمومی سالم ارائه کرد و افراد باید قبل از شروع هرگونه مکمل با متخصصان مراقبتهای بهداشتی مشورت کنند.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۷/۲۳

اصلاح نهایی: ۱۴۰۳/۹/۵

پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۱۰

انتشار برخط: ۱۴۰۴/۲/۳

کلید واژه ها:

- کاروتنوئید
- ویتامین A
- بینایی
- مرور نظام مند

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: salehiha@tbzmed.ac.ir, poormehrh@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

گیرنده فوتورسپتور rod و cone در شبکه ماهره‌داران شناخته می‌شوند، تشخیص می‌دهند. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در درک عملکرد چرخه‌های بازسازی rod و cone در سطح مولکولی، همچنان تعدادی از مسائل پیچیده باقی مانده‌اند که بررسی آنها می‌تواند بینش‌هایی برای بهبود بیماری‌های شبکه‌ای که منجر به نابینایی می‌شوند را فراهم کند.^{۱۸} ویتامین A (رتینول) و مشتقات طبیعی آن مانند رتینال، تمام ترانس‌رتینوئیک اسید (ترتینوئین)، ۹-سیس‌رتینوئیک اسید (آلیتراتینوئین) و ۱۳-سیس‌رتینوئیک اسید (ایزوترتینوئین)، به همراه فرم‌های مصنوعی آن نظیر اترتینات، آسیترتین، آدایال، تازاروتن، بکساروتن و تریفاروتن، همگی در دسته رتینوئیدها قرار می‌گیرند. تمام ترانس‌رتینوئیک اسید یکی از مولکول‌های سیگنال دهنده ضروری است که در تمایز، تکثیر و آپوپتوز سلولی نقش داشته و در فرآیندهای رونویسی ژن شرکت می‌کند. این ماده برای تولید مثل، رشد و نمو جنین، عملکرد طبیعی مغز، تقویت سیستم ایمنی، رشد اسکلتی، همچنین سلامت مو و ناخن و سنتز RNA سلول‌های اپیتلیال از جمله ملتحمه و قرنیه ضروری است.^۱ لوتئین و زآگزانتین، دو کاروتنوئید اصلی موجود در چشم، در مسیرهای بینایی پس از گیرنده نیز نقش دارند. این رنگدانه‌ها علاوه بر تأثیر در پردازش سیگنال‌های بصری، می‌توانند سرعت پردازش بصری را نیز افزایش دهند. این کاروتنوئیدها که به همراه ایزومر مزوزآگزانتین تشکیل‌دهنده رنگدانه ماکولا (MP) هستند، در شبکه با غلظت بالا وجود دارند و به عنوان فیلترهای نوری، نور آبی مضر را جذب می‌کنند.^{۱۹} همچنین، عملکردهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آنها از آسیب‌های اکسیداتیو جلوگیری می‌کند.^{۲۰} لوتئین و زآگزانتین علاوه بر شبکه، در سراسر مغز انسان،^{۲۱،۲۲} حتی در سال اول زندگی^{۲۳} نیز حضور دارند. در شبکه، این کاروتنوئیدها عمدتاً در غشای شبکه در اطراف فیبرهای هنله، لایه‌ای که توسط آکسون‌های گیرنده‌های نوری تشکیل می‌شود، و در غشای بخش‌های بیرونی گیرنده‌های نوری محلی‌سازی شده‌اند. محلی‌سازی کاروتنوئیدها در لایه پیش‌گیرنده به نقش آنها به‌عنوان فیلتر در برابر نور آبی مضر با طول موج کوتاه نسبت داده می‌شود. حضور آنها در غشای گیرنده‌ها (غنی از اسیدهای چرب چند غیراشباع و مستعد به پراکسیداسیون) با عملکرد آنتی‌اکسیدانی آنها مرتبط است. کاروتنوئیدها به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های غشایی، پاک‌کننده‌های بسیار خوبی برای اکسیژن تک‌حالت هستند و می‌توانند رادیکال‌های آزاد را خنثی کنند. ویژگی‌های ساختاری و دینامیکی

ویتامین A به گروهی از اسیدهای رتینوئیک^۱ اطلاق می‌شود که در تنظیم عملکرد ایمنی نقش مؤثری دارند و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عفونی را کاهش می‌دهند.^۲ این ویتامین برای عملکرد طبیعی سیستم بینایی، رشد سلولی، حفظ یکپارچگی بافت اپیتلیال، تولید گلبول‌های قرمز، ایمنی و تولیدمثل ضروری است.^۳ انواع مختلف ویتامین A شامل بتاکاروتن، که در منابع گیاهی یافت می‌شود و پیش‌ساز ویتامین A، که در منابع حیوانی یافت می‌شود، می‌باشند.^۱ از آنجائیکه بدن انسان قادر به سنتز ویتامین A نیست، این ماده مغذی باید از طریق رژیم غذایی تأمین شود.^۳ کمبود ویتامین A می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌هایی نظیر اسهال، سرخک و عفونت‌های تنفسی را افزایش دهد.^{۴،۵} این بیماری‌ها از عوامل اصلی مرگ‌ومیر کودکان در کشورهای با درآمد پایین و متوسط به‌شمار می‌روند،^۶ جایی که سوءتغذیه این اثرات را تشدید می‌کند.^۱ فراهمی زیستی کاروتنوئیدهای پیش‌ساز ویتامین A در میوه‌ها و سبزیجات کمتر بوده و پخت و پز و حرارت می‌تواند فراهمی زیستی بتاکاروتن را از غذاها افزایش دهد.^{۷،۸} پیش‌سازهای ویتامین A (مانند رتینول، رتینال، رتینوئیک‌اسید و استرهای رتینیل) فعال‌ترین اشکال این ویتامین در بدن انسان هستند. مصرف بیش از حد ویتامین A سنتتیک طی زمان طولانی ممکن است منجر به سمیت شود،^۹ اما سمیت ناشی از منابع غذایی طبیعی نادر است.^{۱۰} مطالعات فراتحلیل نشان داده‌اند که مصرف مکمل ویتامین A در کودکان کشورهای در حال توسعه تا ۳۰ درصد مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد.^{۱۱،۱۲} بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۳، کمبود ویتامین A به‌عنوان یک مشکل بهداشت عمومی طبقه‌بندی شده است. این کمبود به‌ویژه در کشورهای جنوب صحرای آفریقا و جنوب‌شرق آسیا شایع است.^{۱۳} مکمل ویتامین A اکنون در بسیاری از کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط با پوشش ۸۶ درصدی ارائه می‌شود. با این وجود، برخی از منتقدان ارزش و اثربخشی برنامه‌های مکمل‌یاری ویتامین A را زیر سؤال برده‌اند و چندین مطالعه از زمان ارائه توصیه‌های اولیه انجام شده است.^{۱۴-۱۶} اشکال مختلف ویتامین A می‌توانند با کمک آنزیم‌های خاص از یک شکل به شکل دیگر تبدیل شوند. دو شکل اصلی فعال بیولوژیکی ۱۱-سیس‌رتینال و تمام ترانس‌رتینوئیک اسید هستند. نقش اصلی ۱۱-سیس‌رتینال درک بینایی است.^{۱۷} سیستم‌های بینایی نور را با نظارت بر اثر فتوایزومریزاسیون یک کروموفور بر آزادسازی یک انتقال‌دهنده عصبی از نورون‌های حسی، که به‌عنوان سلول‌های

خاکستری از منابع مختلف از جمله Google, Clinical Trials, Open Dissertations, (Scholar (only the first 100 results (EBSCOhost), ProQuest Dissertations and Theses (ProQuest), and WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) جستجو شدند. برای افزایش احتمال استخراج مقالات مرتبط، جستجوی دستی در مجلات مرتبط و همچنین بررسی فهرست منابع مطالعات منتخب انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱: مطالعاتی که اثرات ویتامین A را بر عملکرد بینایی افراد سالم بالغ گزارش کرده‌اند و ۲: مطالعات کارآزمایی بالینی بودند. انواع دیگر مطالعات مانند مطالعات مروری نظام‌مند و روایی، سر مقاله‌ها، چکیده کنفرانس، مطالعاتی که به زبانی غیر از انگلیسی چاپ شده بودند و مطالعات مرتبط با Age-related macular degeneration از مطالعه خارج شدند. مقالات پس از استخراج از پایگاه‌های اطلاعاتی، با استفاده از کلید واژه‌های ذکر شده، در سه مرحله توسط متخصص موضوعی انتخاب شدند. ابتدا عناوین تمامی مقالات بررسی و مقالاتی که با اهداف مطالعه سازگار نبودند، کنار گذاشته شدند. در مراحل بعدی، به ترتیب چکیده و متن کامل مقالات مورد مطالعه قرار گرفت تا مطالعاتی که شامل معیارهای خروج از مطالعه می‌شوند و ارتباط ضعیفی با اهداف مطالعه دارند، شناسایی و حذف شوند. در این مطالعه مروری، کیفیت مقالات و تورش با استفاده از راهنمای کاکرین ارزیابی شد. بر اساس این چک لیست و با توافق دو ارزیاب مستقل، کیفیت مقالات طبق استانداردهای موجود بررسی شد. هرگونه اختلاف نظر بین دو ارزیاب از طریق مباحثه و یا ارجاع به ارزیاب سوم رفع گردید. مقالات ابتدا بر اساس تاریخ انتشار مرتب شدند و بعد از مطالعه دقیق و استخراج اطلاعات مورد نیاز، نتایج استخراج شده ابتدا در جدول استخراجی در محیط نرم‌افزاری اکسل خلاصه شدند. مدیریت این روند با استفاده از نرم‌افزار Endnote X9 انجام گرفت. دو ارزیاب مستقل با استفاده از فرم داده‌های استاندارد، استخراج داده‌های مورد نیاز را انجام داده و هرگونه اختلاف نظر از طریق بحث و گفت‌وگو رفع گردید. موارد مورد بررسی شامل تورش‌های انتخاب، تورش اجرا، تورش تشخیص، تورش افت و گزارش‌دهی بودند:

۱. تورش/انتخاب (Selection bias)

۱/۱. تولید تصادفی توالی (Random sequence generation): برای تعیین احتمال تورش انتخاب از نظر تولید تصادفی توالی، اگر مطالعه از روش‌های تولید اعداد تصادفی کامپیوتری، جدول اعداد تصادفی برای تصادفی‌سازی، انداختن سکه یا پرتاب تاس استفاده کرده بود، به عنوان "خطر کم" گزارش شد. در صورتی که

بیوممبران‌ها بیشتر در معرض تخریب اکسیداتیو توسط گونه‌های واکنشی اکسیژن قرار دارند، اما این آسیب‌ها می‌توانند با عملکرد مستقیم رنگدانه‌های کاروتنوئیدی کاهش یابند. در این میان، دو بافت کلیدی چشم که نقش مهمی در فرآیند بینایی دارند، ماکولا و لنز هستند. از میان تمام کاروتنوئیدهای موجود در رژیم غذایی و سرم انسانی، تنها لوتئین و زآگزانتین در این دو بافت مهم حضور دارند.^{۲۴} بر همین اساس، ضرورت اجرای یک مطالعه مروری نظام‌مند در زمینه تأثیر مکمل ویتامین A بر بهبود عملکرد بینایی افراد بالغ سالم، از آنجا ناشی می‌شود که با وجود شواهد متعدد درباره نقش حیاتی ویتامین A و کاروتنوئیدها، به‌ویژه لوتئین و زآگزانتین، در فرآیندهای بینایی و سلامت شبکه، تاکنون یک بررسی جامع و سیستماتیک برای تحلیل و ارزیابی این اثرات انجام نشده است. اجرای چنین مطالعه‌ای می‌تواند ارتباط میان مصرف مکمل‌های ویتامین A و بهبود عملکرد بینایی را روشن‌تر کرده و همچنین بر نیاز به تحقیقات بالینی بیشتر برای تأیید اثربخشی و ایمنی این ترکیبات در گروه‌های جمعیتی مختلف تأکید کند. در نتیجه، یک مطالعه مروری نظام‌مند می‌تواند به‌عنوان منبعی معتبر برای پژوهشگران، پزشکان و سیاست‌گذاران در حوزه سلامت چشم و تغذیه عمل کرده و پایه‌ای برای تصمیم‌گیری‌های بهتر در این زمینه فراهم آورد.

روش کار

در این پژوهش، مراحل اجرای مطالعه بر اساس دستورالعمل پیشنهادی برای مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل (PRISMA) به‌منظور شناسایی، غربالگری، ارزیابی واجد شرایط بودن و انتخاب نهایی مقالات، پیگیری شد. جستجوی نظام‌مند و جامع مقالات منتشر شده، منتشر نشده یا در حال چاپ بدون هیچ محدودیتی از نظر تاریخ و زبان، توسط دو نویسنده به‌صورت مستقل در پایگاه‌های داده‌های PubMed، اسکوپوس، Web of Sciences، EMBASE، Clinicaltrial.gov و ProQuest انجام شد. فهرست منابع مقالات مروری و مقالات منتشر شده در کنفرانس‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفتند. برای جستجو، از سرعنوان‌های موضوع پزشکی به‌تنهایی و در ترکیب با عملگرهای Boolean استفاده شد. پس از تعیین استراتژی جستجو، متون مورد نیاز برای این مطالعه با استفاده از طریق کلید واژه‌های vitamin A, retinol, retinol acetate, retinyl, carotene, carotenoid, vision, visual, visual disease در ماه مه ۲۰۲۴ جستجو شدند. استراتژی جستجو در پایگاه‌های داده در ضمیمه ۱ موجود است. همچنین، مقالات منتشر نشده و متون

of bias مطالعات با استفاده از نرم افزار Review Manager 5.3 (RevMan; The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) نمایش داده شد.

یافته‌ها

جستجوی اولیه در مجموع ۱۲۹۴۵ مقاله را از پایگاه‌های اطلاعاتی بازیابی کرد. پس از حذف موارد تکراری (تعداد=۴۹۲۱)، بررسی عناوین/چکیده‌ها و مطالعه متن کامل مقالات واجد شرایط، ۲۷۶ متن کامل مقاله مورد ارزیابی قرار گرفت و در نهایت، ۱۷ مطالعه بررسی شدند (شکل ۱). خصوصیات هر کدام از مطالعات حائز شرایط جهت ورود به مطالعه حاضر در جدول ۱ ارائه شده است. مطالعات متعدد اثرات مکمل لوتئین و زآگزانتین را بر MPOD و عملکرد بینایی بررسی کردند. بوویر و همکاران یک همبستگی مثبت بین MPOD و تابع حساسیت کنتراست زمانی (tCSF) پیدا کردند که هر دو پس از مصرف مکمل بهبود می‌یابند. به‌طور مشابه، ماچیدا و همکاران، بهبود قابل توجهی در MPOD، حساسیت کنتراست و حساسیت به نور پس از مصرف مکمل لوتئین گزارش کردند. با این حال، مطالعه‌ای توسط بارتلت بهبود قابل ملاحظه‌ای در عملکرد بینایی با لوتئین و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی پیدا نکردند. در حالی که اکثر مطالعات اثرات مثبتی را بر MPOD و عملکرد بینایی نشان دادند، اهمیت بالینی این یافته‌ها، دوز و مدت بهینه مکمل نامشخص است. در این قسمت به توضیح کیفی مطالعات وارد شده به مطالعه مروری حاضر می‌پردازیم: مطالعه بارتلت و همکاران در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با هدف تعیین تأثیر مکمل‌های حاوی لوتئین و آنتی‌اکسیدان‌ها بر عملکرد بصری در افراد سالم انجام شد. ۶۶ شرکت‌کننده در این مطالعه حضور یافتند که ۲۹ نفر از آنها به مدت ۱۸ ماه مکمل مصرف کردند. نتایج تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها در حدت بینایی (فاصله دور و نزدیک)، حساسیت کنتراست و زمان بازیابی استرس نوری طی ۹ یا ۱۸ ماه نشان نداد. این مطالعه به این نتیجه رسید که مصرف روزانه مکمل‌های غذایی مبتنی بر لوتئین عملکرد بینایی را بهبود نمی‌بخشد.^{۲۵} مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده با پلاسبو که توسط بوویر صورت پذیرفته است، نشان داد که مصرف مکمل‌های حاوی لوتئین و زآگزانتین منجر به بهبود قابل توجهی در MPOD و tCSF می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که مداخلات حاوی این ترکیبات می‌تواند حتی در افراد سالم جوان سرعت پردازش بصری را افزایش دهد.^{۲۶} مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل دار با پلاسبو

از روش‌های غیرتصادفی مانند تاریخ تولد، تاریخ پذیرش بیمار، کد پرونده بیمار، نظر پزشک یا خود بیمار و یا بر اساس نتایج آزمایشگاهی استفاده شده باشد، به‌عنوان "خطر بالا" گزارش شدند. اگر توضیحی در مورد روش وجود نداشت، اصطلاح "خطر نامشخص" استفاده شد.

۱.۲. پنهان‌سازی تخصیص (Allocation concealment):

اگر از روش تصادفی‌سازی مرکزی، پاکت‌های مهر و موم شده با شماره‌گذاری متوالی یا تخصیص تلفنی استفاده شده باشد، به‌عنوان خطر کم گزارش شد. اگر این روش‌ها استفاده نشده بودند، خطر تورش انتخاب "بالا" گزارش گردید. اگر اطلاعاتی وجود نداشت، "خطر نامشخص" تعیین شد.

۲. تورش/اجرا (Performance bias):

۲.۱. کورسازی شرکت‌کنندگان و پرسنل (patient and personnel blinding): در مقالاتی که محقق و شرکت‌کنندگان هر دو کور شده بودند، اصطلاح "خطر کم" استفاده شد. اما اگر کورسازی انجام نشده بود، اصطلاح "خطر بالا" به کار رفت. برای مقالات با اطلاعات ناکافی، اصطلاح "خطر نامشخص" استفاده شد.

۳. تورش تشخیص (Detection bias):

۳.۱. کورکردن ارزیابی نتایج (outcome assessor blinding): در مواردی که ارزیاب نتایج کورسازی شده بود، "خطر کم" و در غیر این صورت، "خطر بالا" گزارش شد. اگر توضیح کافی در مورد کورسازی ارزیاب نتایج وجود نداشت، "خطر نامشخص" گزارش شد.

۴. تورش/افت (Attrition bias):

۴.۱. داده‌های ناقص نتایج: در مواردی که ریزش نمونه‌ها وجود نداشت یا بین گروه‌ها تعادل برقرار بود، "خطر کم" گزارش شد. اگر افت زیاد بود یا بین گروه‌ها تعادل وجود نداشت، "خطر بالا" گزارش شد. در مواردی که توضیح کافی برای تورش ارائه نشده بود، خطر نامشخص گزارش شد.

۵. تورش گزارش‌دهی (Reporting bias):

۵.۱. گزارش‌دهی انتخابی: در مواردی که تمامی نتایج مشخص‌شده قبلی گزارش شده بودند، "خطر کم" و اگر تمامی نتایج گزارش نشده بودند یا نتیجه‌ای مشخص نشده بود، "خطر بالا" گزارش شد. همچنین، در مواردی که توضیح به اندازه کافی مشخص نبود، "خطر نامشخص" گزارش شد. نتایج ارزیابی risk

بررسی قرار گرفتند. نتایج افزایش معناداری در MPOD، حساسیت مهاری جانبی و حساسیت کنتراست از ۶ تا ۱۲ ماه در گروه‌های مصرف‌کننده مکمل (۱۲ یا ۲۴ میلی‌گرم کاروتینوئیدهای ماکولار توتال) در مقایسه با دارونما نشان داد.^{۳۳} در یک کارآزمایی دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما که توسط استرینگهام و همکاران انجام شده بود، ۵۹ داوطلب سالم جوان به مدت ۱۲ ماه دوزهای مختلف لوتئین و زآگزانتین (۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم لوتئین + ۲ یا ۴ میلی‌گرم زآگزانتین؛ ۱ یا ۲ میلی‌گرم زآگزانتین + ۱ یا ۲ میلی‌گرم مزو-زآگزانتین) با دارونما را دریافت کردند. نتایج نشان داد که MPOD به‌طور معناداری در مقایسه با گروه دارونما در هر دو ویژگی ۶ و ۱۲ ماهه افزایش یافت.^{۳۴} در یک کارآزمایی ۱۲ هفته‌ای با ۲۸ فرد سالم ۱۸ تا ۲۵ ساله، MPOD با مصرف مکمل مزو-زآگزانتین طی دو هفته به‌طور معناداری افزایش یافت. بالاترین نسبت تغییر MPOD به پاسخ کل سرمی در دوز ۱۳/۱۳ میلی‌گرم در روز یافت شد.^{۳۵} مطالعه‌ای نشان داد که مکمل‌های کاروتنوئیدهای ماکولا می‌توانند عملکرد بصری، کیفیت خواب و شاخص‌های فیزیکی مرتبط با استفاده بیش از حد صفحه نمایش را بهبود بخشند.^{۳۶} یک کارآزمایی تصادفی شده در مقیاس بزرگ که شامل ۲۲۰۷۱ پزشک مرد سالم آمریکایی (۴۰-۸۴ ساله) بود نشان داد که مکمل بتاکاروتن (۵۰ میلی‌گرم در روزهای جایگزین) تأثیر قابل توجهی بر بروز ماکولوپاتی مرتبط با سن (ARM) ندارد.^{۳۷} نتایج حاصل از یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده با ۴۴ فرد سالم که روزانه یک قرص حاوی مزو-زآگزانتین، لوتئین و زآگزانتین مصرف می‌کردند، افزایش معناداری در غلظت سرمی کاروتنوئیدها و افزایش متعاقب آن در MPOD مرکزی نشان دادند.^{۳۸} تجویز ویتامین A به افراد با آستانه بینایی طبیعی در بررسی کارآزمایی بالینی دیگری، تأثیر کمی بر تغییرات عملکرد بصری افراد داشت و درصد کمی از افراد حساسیت بیشتری به تجویز نشان دادند.^{۳۹} مطالعه دیگری با هدف ارزیابی اثرات مکمل‌های مبتنی بر لوتئین بر دامنه‌ها و تأخیرهای multifocal ERG (mfERG) در چشم‌های سالم انجام شد. نتایج نشان‌دهنده افزایش معنادار در MPOD و کوتاه‌شدن تأخیر حلقه mfERG2 P1 در گروه تحت درمان بود. اگرچه نتایج از نظر بالینی قابل توجه نبودند، روند گزارش شده برای بهبود نتایج MPOD و mfERG نیازمند بررسی بیشتر است.^{۴۰} مطالعه‌ای که شامل سیزده شرکت‌کننده بود نشان داد که ترکیبی از مکمل لوتئین، زآگزانتین و عصاره انگور سیاه می‌تواند به کاهش علائم خستگی بینایی کمک کند.^{۴۱} ارزیابی متدولوژی نشان داد اکثر مطالعات از کیفیت متوسط تا بالا

توسط بوویر و همکاران نشان داد که هر دو MPOD و tCSF پس از مصرف مکمل بهبود قابل توجهی داشتند، که نشان می‌دهد مداخله با لوتئین و زآگزانتین می‌تواند سرعت پردازش را حتی در افراد سالم جوان افزایش دهد.^{۳۷} در یک مطالعه با ۱۲۰ شرکت‌کننده از فرزندان نسل اول مبتلایان به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD)، تأثیر مکمل‌های حاوی لوتئین، زآگزانتین، اسیدهای چرب ۳-۵ و ویتامین‌ها بر MPOD بررسی شد. نتایج نشان داد که سطح پلاسما لوتئین و زآگزانتین پس از ۳ و ۶ ماه درمان به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافت، اما تغییرات در MPOD بین گروه‌ها معنادار نبود.^{۴۲} در یک کارآزمایی بالینی شاهددار پلاسبو یک‌سوکور با ۳۶ شرکت‌کننده، سه گروه با فرمول‌های مختلف مکمل بررسی شدند: گروه ۱: ۲۰۰ میلی‌گرم لوتئین و ۲ میلی‌گرم زآگزانتین، گروه ۲: ۱۰ میلی‌گرم لوتئین، ۲ میلی‌گرم زآگزانتین و ۱۰ میلی‌گرم مزو-زآگزانتین) و گروه ۳: دارونما. نتایج افزایش معنی‌دار MPOD را در تمام نقاط خارج از مرکز در گروه ۲ نشان داد، در حالی که تغییرات معناداری در گروه ۱ و ۳ مشاهده نشد.^{۴۳} در چین، یک مطالعه کارآزمایی بالینی تأثیر دوزهای مختلف لوتئین (۶ و ۱۲ میلی‌گرم در روز) را در کاربران طولانی‌مدت صفحه نمایش کامپیوتر بررسی کرد. پس از ۱۲ هفته، غلظت لوتئین سرم در هر دو گروه افزایش یافت و بهبود در حدت بینایی و حساسیت کنتراست مشاهده شد. این مطالعه نشان می‌دهد که دوزهای بالاتر لوتئین ممکن است عملکرد بصری را بهبود بخشد.^{۴۰} مطالعه ماچیدا و همکاران، اثرات تجویز لوتئین را به مدت ۱۶ هفته در ۵۹ فرد سالم با سنین ۲۰ تا ۶۹ سال بر MPOD، حساسیت کنتراست و حساسیت به تابش خیره‌کننده بررسی کرد. گروه لوتئین بهبود معناداری در MPOD، حساسیت کنتراست، و حساسیت به تابش خیره‌کننده نشان داد. همچنین، تجویز مداوم لوتئین از کاهش عملکرد بصری ناشی از تابش خیره‌کننده نور جلوگیری کرد.^{۴۱} ریچر و همکاران مطالعه‌ای با هدف بررسی تغییرات عملکرد دید در شب و میدان دید مفید (UFOV) در افرادی که مکمل‌های ویتامین کاروتنوئید را مصرف می‌کردند، در مقایسه با گروه دارونما طراحی و اجرا کردند. این مطالعه شامل ۳۳ شرکت‌کننده بود که ۹۳ درصد از مصرف‌کنندگان پیروی می‌کردند. نتایج مطالعه نشان داد که افزایش MPOD در افرادی که در دید در شب مشکل دارند، مزایای قابل توجهی را در عملکردهای بینایی متعددی که برای رانندگی دید در شب مهم هستند، نشان می‌دهد.^{۴۲} در مطالعه‌ای دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما، ۵۹ فرد سالم ۱۸-۲۵ ساله به مدت یک سال مورد

برخوردار بودند. تصاویر مرتبط با نتایج کیفیت شواهد در شکل‌های ۲ و ۳ ارائه شده است.

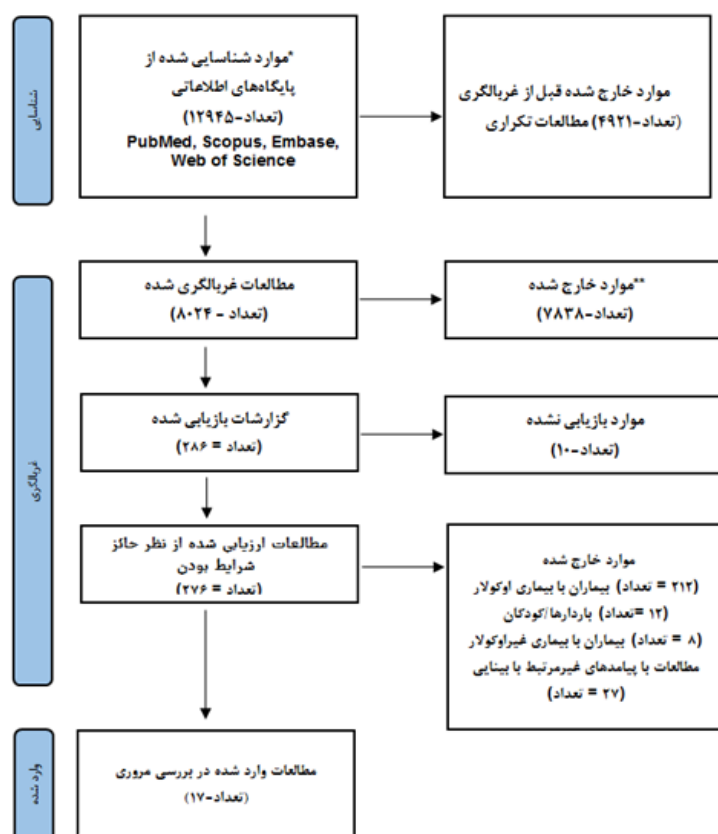
جدول ۱. مشخصات مطالعات وارد شده در مطالعه مروری نظام مند

نویسنده (سال)	کشور	نوع مطالعه	مدت پیگیری (ماه)	حجم نمونه (گروه مداخله / گروه پلاسیبو)	مرد/زن	میانگین سنی (گروه مداخله / گروه پلاسیبو)	مکمل و دوز دریافتی	نحوه مصرف (چند بار در روز) یا غذا...	پارامترهای ارزیابی بینایی
حدت			۹	۴۶ (۲۱/۲۵)	-	۴۹/۵۰.۸/۱۲			حدت بینایی دور ، حدت بینایی نزدیک ، حساسیت کنتراست، استریس متر
بارلت و همکاران. (۲۰۰۸)	انگلستان	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۸	۲۹ (۱۴/۱۵)	۹/۲۰	۴۸/۴۶.۳/۷	لوتنین ۶ میلی گرم، ویتامین A ۷۵۰ میلی گرم، ویتامین E ۳۴ میلی گرم، روی ۱۰ میلی گرم، مس نیم میلی گرم	هر روز یک قرص همراه غذا	بینایی
بوویر و همکاران (۲۰۱۵)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴	گروه مداخله ۱: ۲۹ گروه مداخله ۲: ۲۵ گروه دارونما: ۱۵	-	-	گروه مداخله ۱: زآگزانتین ۲۰ میلی گرم گروه مداخله ۲: زآگزانتین ۲۶ میلی گرم، لوتنین ۸ میلی گرم، اسیدهای چرب ۱۹۰ میلی گرم	هر روز یک مکمل با غذا	بینایی
بوویر و همکاران (۲۰۱۴)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴	گروه مداخله ۱: ۲۹ گروه مداخله ۲: ۲۵ گروه دارونما: ۱۵	۳۷/۳۷	-	گروه مداخله ۱: زآگزانتین ۲۰ میلی گرم گروه مداخله ۲: زآگزانتین ۲۶ میلی گرم، لوتنین ۸ میلی گرم، اسیدهای چرب ۱۹۰ میلی گرم	هر روز یک مکمل با غذا	بینایی
کوروبلنیک و همکاران (۲۰۱۷)	فرانسه	کارآزمایی بالینی تصادفی	۳ و ۶	۱۲۰ (۶۰/۶۰)	۳۴/۸۶	۵۷/۵۸.۶/۸	لوتنین ۵ میلی گرم، زآگزانتین ۱ میلی گرم، ویتامین C ۹۰ میلی گرم، ویتامین E ۱۵ میلی گرم، روی ۷/۵ میلی گرم، مس >۰/۵ میلی گرم، رسوراترول ۰/۵ میلی گرم، میلی گرم روغن ماهی که شامل ۵۰٪ ۳-۵ بود	روزانه ۲ کپسول، قبل از صبحانه و ناهار	بینایی
لاگمن و همکاران (۲۰۱۲)	آفریقای جنوبی	کارآزمایی بالینی تصادفی	۳ و ۶	گروه مداخله ۱: ۱۱ گروه مداخله ۲: ۱۱ گروه دارونما: ۱۰	۱۹/۱۷	گروه مداخله ۱: ۵۶ گروه مداخله ۲: ۵۱ گروه دارونما: ۴۶	گروه مداخله ۱: زآگزانتین ۲ میلی گرم، لوتنین ۲۰ میلی گرم گروه مداخله ۲: زآگزانتین ۲ میلی گرم، لوتنین ۱۰ میلی گرم، مزو زآگزانتین ۱۰ میلی گرم	روزانه یک کپسول همراه غذا	بینایی
ما و همکاران (۲۰۰۹)	چین	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۲ هفته	گروه مداخله ۱: ۱۲ گروه مداخله ۲: ۱۳	۱۹/۱۸	گروه مداخله	گروه مداخله ۱: لوتنین ۶ میلی گرم گروه مداخله ۲: لوتنین ۱۲ میلی گرم	روزانه یک کپسول در محل	بینایی

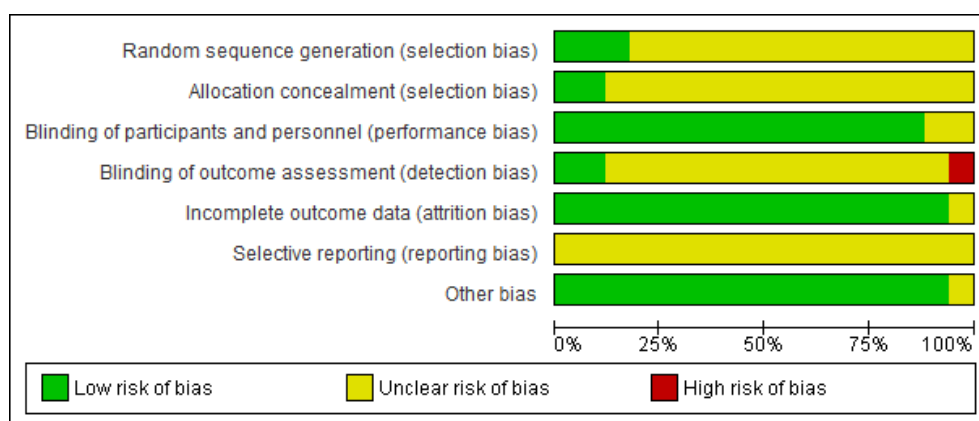
گروه دارونما: ۱۲	۲/۲۴ :۱	مصرف شود	نشده ، بهترین دید اصلاح شده با عینک، حساسیت کنتراست ، حساسیت پخش نور
گروه مداخله ۲: ۲/۲۴	گروه مداخله ۲: ۲/۲۴		
گروه دارونما: ۷/۲۵	گروه دارونما: ۷/۲۵		
ماچیدا و همکاران (۲۰۲۰)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۶ هفته	۵۹ (۲۸/۳۱)
۱۹/۴۰	۴۲/۴۱.۶۱/۱	۶ میلی گرم بدون لوتنن، ۱۵۰ میلی گرم روغن گیاهی در هر کیسول	۲ کیسول در روز، بعد از صبحانه و ناهار
تراکم نوری رنگدانه ماکولا ، آنالیزر دید مرکزی وایمتریک، دستگاه لومینساز س ترجیحی ، luxiq ، رکاواری پخش نور فوتو استرس ، mdd-2 ، میدان دید مفید، اداپتومتری تاریکی	هر روز یک مکمل با غذا	۱۴ میلی گرم زاگزانتین / ۷ میلی گرم لوتنن	تراکم نوری رنگدانه ماکولا ، آنالیزر دید مرکزی وایمتریک، دستگاه لومینساز س ترجیحی ، luxiq ، رکاواری پخش نور فوتو استرس ، mdd-2 ، میدان دید مفید، اداپتومتری تاریکی
استرینگام و همکاران (۲۰۱۷)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۲ و ۶	گروه مداخله ۱: ۱۰ گروه مداخله ۲: ۲۴ گروه دارونما: ۲۵
۳۲/۲۷	-	گروه مداخله ۱: زیگزانتین ۱/۳۳ میلی گرم، لوتنن ۱۰/۸۶ میلی گرم، مزو زاگزانتین ۰/۹۴ میلی گرم گروه مداخله ۲: زاگزانتین ۲/۷ میلی گرم، لوتنن ۲۲/۳۳ میلی گرم، مزو زاگزانتین ۲ میلی گرم	هر روز یک مکمل با غذا
استرینگام و همکاران (۲۰۱۶)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۲	گروه مداخله ۱: ۲۴ گروه مداخله ۲: ۲۵ گروه دارونما: ۱۰
۳۲/۲۷	گروه مداخله ۱: ۷۱/۲۱ گروه مداخله ۲: ۲۳/۲۱ گروه دارونما: ۶۸/۲۱	گروه مداخله ۱: زاگزانتین ۱ میلی گرم، لوتنن ۱۰ میلی گرم، مزو زاگزانتین ۱ میلی گرم گروه مداخله ۲: زاگزانتین ۲ میلی گرم، لوتنن ۲۰ میلی گرم، مزو زاگزانتین ۲ میلی گرم	هر روز یک مکمل با غذا
استرینگام و همکاران (۲۰۱۶)	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۲ هفته	گروه مداخله ۱: ۷ گروه مداخله ۲: ۸ گروه مداخله ۳: ۸ گروه دارونما: ۵
-	-	۶/۱۸ میلی گرم لوتنن، ۰/۷۳ میلی گرم زیگزانتین، ۰/۵۳ میلی گرم مزوگزانتین گروه مداخله ۲: ۱/۸۶ میلی گرم لوتنن، ۱/۳۳ میلی گرم زیگزانتین، ۰/۹۴ میلی گرم مزوگزانتین	تراکم نوری رنگدانه ماکولا

گروه مداخله ۳:
۲۲/۳۳ میلی گرم لوتنین، ۲/۷۰ میلی گرم زیگزانتین، ۲
میلی گرم مزوگزانتین

تراکم نوری رنگدانه ماکولا، فلیکر فیوژن بحرانی، حساسیت کنتراست	هر روز یک مکمل با غذا	۲۴ میلی گرم لوتنین، زیگزانتین و مزو زاگزانتین معلق در روغن گلرنگ به نسبت ۸۳٪:۱۰۰٪:۷٪	۲۱/۲	۲۳/۲۵	۴۸ (۳۵/۱۳)	۶	کارآزمایی بالینی تصادفی	آمریکا	استرینگام و همکاران (۲۰۱۷)
بهترین دید اصلاح شده	یک مکمل یک روز در میان همراه با غذا	بتا کاروتن ۵۰ میلی گرم	-	۲۲۰۷۱/۰	۱۰۵۸۵/۱۰۵۵۷	۱۲ سال	کارآزمایی بالینی تصادفی	آمریکا	کریستن و همکاران (۲۰۰۷)
بهترین دید اصلاح شده، حساسیت کنتراست	هر روز یک مکمل با غذا	۱۰/۶ میلی گرم مزو زاگزانتین، ۵/۹ میلی گرم لوتنین و ۱/۲ میلی گرم زاگزانتین	۴۵/۴۳	۱۷/۲۷	۴۴ (۲۲/۲۲)	۳ و ۶	کارآزمایی بالینی تصادفی	ایرلند	کونلی و همکاران (۲۰۱۱)
آستانه بینایی	دو کیسول در روز	۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین A	-	-	۶۰ (۴۰/۲۰)	۳۵ روز	کارآزمایی بالینی کنترل شده	آمریکا	پسکین (۱۹۹۵)
تراکم نوری رنگدانه ماکولا، حدت بینایی، فشار داخل چشمی، عکس فوندوس، الکترورتینو گرافی مولتیفوکا ل، حساسیت کنتراست	یک قرص و یک کیسول به صورت خوراکی مصرف شود دو بار در روز	قرص: ویتامین C ۱۵۰ میلی گرم، مس ۱۰ میلی گرم، ویتامین E ۵۴۰ میلی گرم، روی ۲۵ میلی گرم، لوتنین ۱۲ میلی گرم، زاگزانتین ۰/۶ میلی گرم کیسول: امگا ۳ ۱۰۸۰ میلی گرم	۴۳۰۶۸/۹۳ ۴۸	۱۷/۳۵	۵۲ (۲۵/۲۷)	۴۰ هفته	کارآزمایی بالینی تصادفی	انگلستان	برو و همکاران (۲۰۱۶)
پرسشنامه، taskهای پروفر ریدینگ	دو قرص روزانه	۲۰۰ میلی گرم از عصاره میوه انگور سیاه (حاوی ۲۰ درصد آنتوسیانوزید)، ۵ میلی گرم لوتنین و ۱ میلی گرم زاگزانتین	-	۶/۷	۱۳ فرد سالم	۲ هفته	کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل دار دوسوکور مقطوع	ژاپن	یاگی و همکاران (۲۰۰۹)



شکل ۱. فلوچارت PRISMA



شکل ۲. نمودار خطر سوگیری: قضاوت نویسندگان را در مورد هر مورد خطر سوگیری که به عنوان درصد در تمام مطالعات وارد شده ارائه شده است.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bartlett 2008	+	+	+	?	+	?	+
Berrow 2016	?	?	?	+	+	?	+
Bovier 2014	?	?	+	?	+	?	+
Bovier 2015	?	?	+	?	+	?	+
Christen 2007	?	?	+	?	+	?	+
Connolly 2011	?	?	+	?	+	?	+
Korobelnik 2017	+	?	+	?	+	?	+
Loughman 2012	?	?	+	+	+	?	+
Ma 2009	?	?	+	?	+	?	+
Machida 2020	?	?	+	?	+	?	+
Peskin 1953	?	?	?	?	?	?	?
Richer 2021	?	?	+	+	+	?	+
Stringham 2016	?	?	+	?	+	?	+
Stringham 2017	+	+	+	?	+	?	+
Stringham and Stringham 2016	?	?	+	?	+	?	+
Stringham Stringham and O'Brien 2017	?	?	+	?	+	?	+
Yagi 2009	?	?	+	?	+	?	+

شکل ۳. خلاصه خطر سوگیری: قضاوت نویسندگان در مورد هر مورد خطر سوگیری را برای هر مطالعه وارد شده

ضمیمه ۱. استراتژی جستجو در پایگاه داده‌ای PubMed

Search	Query
#1	((((((((((((((("Vitamin A"[Mesh]) OR ("Carotenoids"[Mesh]) OR ("beta Carotene"[Mesh])) OR (Vitamin A[Title/Abstract])) OR (Vitamin-A[Title/Abstract])) OR (Vitamin a[Title/Abstract])) OR (Aquasol A[Title/Abstract])) OR (Betacarotene[Title/Abstract])) OR (beta-Carotene[Title/Abstract])) OR (beta Carotene[Title/Abstract])) OR (β-carotene[Title/Abstract])) OR (β carotene[Title/Abstract])) OR (βcarotene[Title/Abstract])) OR (Retinol[Title/Abstract])) OR (Carotene*[Title/Abstract])) OR (Retinyl[Title/Abstract])) OR (Carotenoid[Title/Abstract])) OR (Tetraterpenes[Title/Abstract])) AND (((("Vision, Ocular"[Mesh]) OR (Vision[Title/Abstract])) OR (Visual[Title/Abstract])) Filters: Clinical Conference, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Meta-Analysis, Observational Study, Personal Narrative, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review

Web of Science

6. #1 AND #2 and Article or Review Article or Proceeding Paper (Document Types) and Early Access or Book Chapters (Exclude – Document Types) and Data Paper (Exclude – Document Types)
3,251

5. #1 AND #2 and Article or Review Article or Proceeding Paper (Document Types) and Early Access or Book Chapters (Exclude – Document Types)
3,252

4. #1 AND #2 and Article or Review Article or Proceeding Paper (Document Types)
3,336

3. #1 AND #2
3,444

2. Vision (Topic) or Visual (Topic)
1,186,777

1. "Vitamin A" (Topic) or Vitamin-A (Topic) or "Vitamin a" (Topic) or "Aquasol A" (Topic) or Betacarotene (Topic) or beta-Carotene (Topic) or "beta Carotene" (Topic) or β -carotene (Topic) or " β carotene" (Topic) or β carotene (Topic) or Retinol (Topic) or Carotene* (Topic) or Retinyl (Topic) or Carotenoid (Topic) or Tetraterpenes (Topic)
125,346

Scopus

6. (TITLE-ABS ("Vitamin A") OR TITLE-ABS (vitamin-a) OR TITLE-ABS ("Vitamin a") OR TITLE-ABS ("Aquasol A") OR TITLE-ABS (betacarotene) OR TITLE-ABS (beta-carotene) OR TITLE-ABS ("beta Carotene") OR TITLE-ABS (β -carotene) OR TITLE-ABS (" β carotene") OR TITLE-ABS (β carotene) OR TITLE-ABS (retinol) OR TITLE-ABS (carotene*) OR TITLE-ABS (retinyl) OR TITLE-ABS (carotenoid) OR TITLE-ABS (tetraterpenes) AND (TITLE-ABS (vision) OR TITLE-ABS (visual) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "cp") AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j") OR LIMIT-TO (SRCTYPE, "p"))
2,874 document results

5. (TITLE-ABS ("Vitamin A") OR TITLE-ABS(vitamin-a) OR TITLE-ABS("Vitamin a") OR TITLE-ABS("Aquasol A") OR TITLE-ABS (betacarotene) OR TITLE-ABS(beta-carotene) OR TITLE-ABS("beta Carotene") OR TITLE-ABS(β -carotene) OR TITLE-ABS (" β carotene") OR TITLE-ABS(β carotene) OR TITLE-ABS(retinol) OR TITLE-ABS(carotene*) OR TITLE-ABS (retinyl) OR TITLE-ABS(carotenoid) OR TITLE-ABS(tetraterpenes)) AND (TITLE-ABS(vision) OR TITLE-ABS(visual))
3,137 document results

2. TITLE-ABS (vision) OR TITLE-ABS (visual)
1,419,819 document results

1. TITLE-ABS ("Vitamin A") OR TITLE-ABS(vitamin-a) OR TITLE-ABS("Vitamin a") OR TITLE-ABS("Aquasol A") OR TITLE-ABS(betacarotene) OR TITLE-ABS(beta-carotene) OR TITLE-ABS("beta Carotene") OR TITLE-ABS(β -carotene) OR TITLE-ABS (" β carotene") OR TITLE-ABS(β carotene) OR TITLE-ABS(retinol) OR TITLE-ABS(carotene*) OR TITLE-ABS(retinyl) OR TITLE-ABS(carotenoid) OR TITLE-ABS(tetraterpenes)
120,789 document results

Embase

No.	Query
#20	#19 AND ('Article'/it OR 'Conference Abstract'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Conference Review'/it OR 'Review'/it)
#19	#14 AND #18
#18	#15 OR #16 OR #17
#17	visual:ab,ti
#16	vision:ab,ti
#15	'vision'/exp
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#13	tetraterpenes:ab,ti
#12	retinyl:ab,ti
#11	caroten*:ab,ti

#10	'carotenoid'/exp
#9	retinol:ab,ti
#8	carotene:ab,ti
#7	carotene':ab,ti
#6	'beta carotene':ab,ti
#5	betacarotene:ab,ti
#4	'beta carotene'/exp
#3	'aquasol a':ab,ti
#2	'vitamin a':ab,ti
#1	'retinol'/exp

بحث

یکی از ویتامین‌های محلول در چربی می‌باشد که از فرم‌های فعال آن در بدن انسان می‌توان به رتینول، رتینال و رتینوئیک اسید اشاره کرد. دو نوع ویتامین A وجود دارد: (۱) ویتامین‌های پیش‌ساخته که به شکل رتینول و استات رتینال در مواد غذایی حیوانی مثل لبنیات و جگر گاو و ماهی یافت می‌شود. (۲) کارتنوئیدها که در گیاهان و روغن‌ها موجود بوده و پیش‌ساز ویتامین A به حساب می‌آید. اصلی‌ترین شکل فعال ویتامین A در بدن مشتقات اکسید شده ۱۱ Cis retinal و تمامی trans retinoid ها هستند.^{۴۲،۴۳} چشم مهره‌داران با تطابق حساسیت خود به سطوح مختلف روشنایی در طیفی از شدت نور عمل می‌کند. با افزایش سن، توانایی انطباق با تغییرات شدت نور کاهش می‌یابد که منجر به ناتوانی گذرا در بینایی یا کوری در هنگام حرکت از تنظیمات روشن‌تر به تاریک‌تر می‌شود. اختلال در سازگاری با تاریکی (DA) بر توانایی رانندگی، حرکت در اطراف اشیاء در حین راه رفتن، و کنترل تعادل و حرکت تأثیر می‌گذارد و خطر آسیب ناشی از سقوط تصادفی را افزایش می‌دهد.^{۴۴} کاهش وابسته به سن بینایی در DA می‌تواند در غیاب آسیب‌شناسی آشکار چشمی رخ دهد و به‌عنوان یک پیامد اجتناب‌ناپذیر پیری در نظر گرفته شود. مکانیسم‌های مسئول کاهش بینایی در DA کمتر شناخته شده است. علاوه بر این، داده‌های کمی وجود دارد که نشان دهد می‌توان از کاهش ناشی از سن در DA جلوگیری کرد. اگرچه تأخیر DA به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد AMD در نظر گرفته می‌شود، نقش آن در پاتوژنز AMD شناخته نشده است.^{۴۷-۴۵} مقدار توصیه شده ویتامین A برای کودکان و نوزادان در حدود ۴۰۰-۵۰۰ RAE است. در مردان بالغ مصرف روزانه توصیه شده ۹۰۰ RAE و در زنان باردار و شیرده بین ۷۰۰ تا ۱۳۰۰ RAE می‌باشد. سطوح کافی ویتامین A از عوامل کلیدی برای رشد صحیح جنین و تغذیه

این مرور نظام‌مند نشان داد که مطالعات متعددی به بررسی تأثیر مکمل‌های حاوی ویتامین A و سایر کارتنوئیدها از جمله لوتئین، زآگزانتین و مزو-زآگزانتین بر عملکرد بینایی پرداخته‌اند. با این‌حال، نتایج این تحقیقات متفاوت و گاه متناقض بوده است و این پرسش را مطرح می‌کند که آیا این مکمل‌ها واقعاً می‌توانند به بهبود بینایی کمک کنند یا خیر. بنابراین، در این بررسی، ما به‌طور جامع به این موضوع پرداختیم. برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مکمل‌های لوتئین و زآگزانتین می‌تواند MPOD را افزایش دهد و منجر به بهبود حساسیت کنتراست، سرعت پردازش اطلاعات بصری و کاهش حساسیت به خیره‌شدگی شود. این اثرات به‌ویژه برای افرادی که در معرض نور آبی یا نور شدید هستند، قابل توجه است. از سوی دیگر، مطالعات دیگر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و دارونما در پارامترهای بینایی مشاهده نکرده‌اند. تفاوت در نتایج مطالعات ممکن است ناشی از عواملی همچون دوز مصرفی، ترکیب مکمل، مدت زمان مصرف، سن و سلامت عمومی باشد. لوتئین و زآگزانتین به عنوان آنتی‌اکسیدان‌ها در شبکه چشم تجمع می‌یابند و از آن در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند. MPOD باعث بهبود فیلتر کردن نور آبی و کاهش خیره‌شدگی می‌شود. همچنین، این ترکیبات ممکن است با بهبود انتقال سیگنال‌های عصبی در شبکه، به بهبود عملکرد بینایی کمک کنند. مطالعات انجام شده در این زمینه دارای محدودیت‌هایی هستند. از جمله این محدودیت‌ها می‌توان به تفاوت در طراحی مطالعات، اندازه نمونه کوچک، مدت زمان کوتاه مطالعه و تفاوت در ترکیب مکمل‌ها اشاره کرد. همچنین، برخی مطالعات ممکن است تحت تأثیر عوامل مخدوش‌کننده‌ای مانند رژیم غذایی، سبک زندگی و استفاده از سایر مکمل‌ها قرار گرفته باشند. ویتامین A

به بررسی اثر آنتی‌اکسیدان و مکمل روی بر کاهش بینایی در افراد مبتلا به آب مروارید مرتبط با سن پرداخته است. برعکس، در کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل‌شده دیگری، مصرف مکمل با ۱۵ میلی‌گرم لوتئین سه بار در هفته به مدت ۲ سال با بهبود در حدت بینایی و حساسیت به نور در بیماران مبتلا به آب مروارید وابسته به سن همراه بود. با این حال، مصرف مکمل‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی آلفا توکوفرول سه بار در هفته هیچ تأثیر قابل توجهی نشان نداد.^{۵۸} در یک مطالعه بر روی گروهی از افراد سالم شامل ۲۷ فرد ۶۰ تا ۸۴ ساله، مشخص شد افرادی که سطوح بالاتری از MP داشتند، در حساسیت بینایی تفاوتی با گروهی از افراد جوان‌تر (۲۴ تا ۳۶ ساله) نداشتند. در حالی که افراد مسن‌تر با سطوح پایین‌تر MP تفاوت‌هایی در حساسیت بینایی نسبت به گروه جوان‌تر نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهد که سطح لوتئین در شبکیه ممکن است بر عملکرد بینایی تأثیرگذار باشد. جذب لوتئین و زآگزانتین در ماکولا، به دلیل نقش عملکردی بالقوه این کاروتنوئیدها در بینایی طبیعی، مورد بررسی قرار گرفته است. ماکولا مسئول وضوح بالای فضایی و دید رنگی است و فرض می‌شود که لوتئین و زآگزانتین در این فرآیندها نقش اساسی دارند. هرگونه نقص در سیستم نوری می‌تواند موجب انحرافات در تشکیل تصویر شود که به دو دسته کروماتیک یا مونوکروماتیک تقسیم می‌شوند. در چشم انسان، انحراف رنگی طولی ناشی از پراکندگی محیط چشمی است و فاصله دیوپتری حدود ۰/۹ دیوپتر بین کانون‌های پاراکسیال نور قرمز (۳/۶۵۷ نانومتر) و نور آبی (۴۸۶/۱ نانومتر) گزارش شده است.^{۲۵}

نتیجه‌گیری

این مرور نظام‌مند با هدف بررسی اثرات مکمل ویتامین A و کاروتنوئید بر عملکرد بینایی انجام شد. تجزیه و تحلیل ۱۷ مطالعه تصویر پیچیده‌ای را ارائه کرد. در حالی که چندین مطالعه نشان داده‌اند که مصرف مکمل‌های لوتئین و زآگزانتین می‌تواند تراکم نوری رنگدانه ماکولا را افزایش داده و جنبه‌هایی از عملکرد بینایی، مانند حساسیت کنتراست و سرعت پردازش بصری را بهبود بخشد، شواهد کلی متناقض است. این ناهمگونی احتمالاً ناشی از تفاوت در طراحی مطالعات، ویژگی‌های جمعیتی، پروتکل‌های مکمل و معیارهای ارزیابی نتایج است. برای تأیید قطعی این اثرات و تعیین دوز و مدت زمان مصرف بهینه این مکمل‌ها، انجام مطالعات بالینی بزرگ‌تر و با طراحی قوی‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

صحيح نوزاد است.^{۴۸} ویتامین A به‌طور عمده از طریق خوراکی جذب می‌شود، اما در صورت مصرف دارویی، می‌توان آن را به‌صورت تزریق عضلانی یا مصرف موضعی نیز استفاده کرد. در گذشته تصور می‌شد که جذب کاروتنوئیدها از طریق انتشار غیرفعال انجام می‌شود، اما تحقیقات جدید نشان داده‌اند که گیرنده‌های SCARB1 و پروتئین CD36 در این فرآیند نقش دارند. هرچند همچنان بخشی از کاروتنوئیدها ممکن است از طریق انتشار غیرفعال جذب شوند.^{۴۹} کاروتنوئیدها می‌توانند در سلول‌های روده به شکل‌های فعال بیولوژیکی ویتامین A متابولیزه شوند یا بدون تغییر از روده عبور کنند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که تقریباً نیمی از کاروتنوئیدها بدون تغییر جذب شده و بقیه به رتینول تبدیل می‌شوند.^{۵۰} با این حال، تنها حدود یک سوم کاروتنوئیدها، عمدتاً بتاکاروتن، در اپیتلیوم روده متابولیزه می‌شوند.^{۵۱} یک مطالعه مروری که در سال ۲۰۲۰ توسط شوارتز و همکاران منتشر شد، اثربخشی و ایمنی ویتامین A و روغن ماهی (دوکوزاهگزانوئیک اسید؛ DHA) را در جلوگیری از پیشرفت رتینیت پیگمنتوزا بررسی کرد. این مطالعه که شامل مرور تمام کارآزمایی‌های بالینی مرتبط بدون محدودیت تاریخی یا زبانی بود، نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین درمان با ویتامین A، DHA یا ترکیب آن‌ها برای افراد مبتلا به این بیماری وجود ندارد.^{۵۲} مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ توسط ژانگ و همکاران به بررسی تأثیر محصولات جانبی ویتامین A بر DA پرداخت. نتایج نشان داد که مهار انتخابی این محصولات با داروی تحقیقاتی C20D3-ویتامین A، می‌تواند DA را تسریع کند. افزایش شدید این محصولات جانبی موجب کندی DA می‌شود که این وضعیت با افزایش سن تشدید می‌شود و یکی از نشانه‌های جهانی پیری محسوب می‌گردد. بنابراین، به نظر می‌رسد که محصولات جانبی چرخه ویتامین A با افزایش سن در شبکیه چشم انسان بیشتر شده و منجر به این ناسازگاری می‌گردند.^{۵۳} در یک کارآزمایی بالینی برای ارزیابی تأثیر مکمل غذایی حاوی ۶ میلی‌گرم لوتئین، ۷۵۰ میلی‌گرم ویتامین A، ۲۵۰ میلی‌گرم ویتامین C، ۳۴ میلی‌گرم ویتامین E، ۱۰ میلی‌گرم روی و ۰/۵ میلی‌گرم مس بر عملکرد بینایی، مشخص شد که این مکمل در چشم‌های سالم طی ۹ یا ۱۸ ماه تأثیری بر نتایج بصری بالینی ندارد.^{۲۵} با این حال، در کارآزمایی‌های دیگر، فرمول‌های مشابه در افراد مبتلا به ماکولوپاتی وابسته به سن یا بیماری‌های مرتبط با ماکولا مؤثر بوده‌اند.^{۵۴-۵۷} مروری بر کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده در مورد بررسی اثر مکمل‌های غذایی بر بیماری ماکولا وابسته به سن انجام شده است.^{۵۷} شاخه‌ای از AREDS

قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد تبریز که طرح تحقیقاتی مربوط به مطالعه را تصویب نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

مشارکت پدیدآوران

کاووس شهسواری نیا، هانیه صالحی پورمهر، علی مصطفایی: ایده‌پردازی، طراحی اثر، جمع‌آوری داده‌ها و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری؛ نوشین میلانچیان، لیلا روشنگر، پرستو فلاحی، حسن سلیمانپور، مولود بالافر، نسیم حاجی‌پور کاشگسرای: جمع‌آوری داده‌ها، تهیه پیش‌نویس، تحلیل و تفسیر داده‌ها؛ رضا محمدی: جمع‌آوری داده‌ها؛ رباب مهدی‌پور: جستجوی الکترونیک منابع را بر عهده داشته‌اند. همچنین تمامی مؤلفین نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

این مطالعه منابع یا حمایت مالی نداشته است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

تمامی داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در ضمایم تکمیلی آن گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع IR.TBZMED.REC.1402.495 به تأیید رسیده است.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Bates CJ, Vitamin A. The lancet. 1995;345(8941):31-5. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91157-x
2. Glasziou PP, Mackerras DE. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. British medical journal. 1993;306(6874):366-70. doi: 10.1136/bmj.306.6874.366
3. Blaner WS. Vitamin A and Provitamin A Carotenoids. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition. 11th ed. Cambridge, Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020:73-91.
4. Rice AL, West Jr KP, Black RE. Vitamin A deficiency. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. 2004;1:211-56.
5. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. The lancet. 2010;375(9730):1969-87. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60549-1.
6. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. The lancet. 2008;371(9608):243-60. doi: 10.1016/s0140-6736 (07)61690-0.
7. de Pee S, West CE, Hautvast JG, Karyadi D. Lack of improvement in vitamin A status with increased consumption of dark-green leafy vegetables. The lancet. 1995;346(8967):75-81. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92111-7.
8. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(5):1468S-73S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674G
9. Smith FR, Goodman DS. Vitamin A transport in human vitamin A toxicity. New England journal of medicine. 1976;294(15):805-8. doi: 10.1056/nejm197604082941503
10. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. The American journal of clinical nutrition. 1990;52(2):183-202. doi: 10.1093/ajcn/52.2.183
11. Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ, Edmonston B, Ross AC, Harvey B, et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. In: Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries 1993;3:120.
12. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. Jama. 1993;269(7):898-903.

13. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/integration/linking-with-other-health-interventions/vitamin-a>.
14. Bhutta ZA, Chopra M, Axelson H, Berman P, Boerma T, Bryce J, et al. Countdown to 2015 decade report (2000–10): taking stock of maternal, newborn, and child survival. *The lancet*. 2010;375(9730): 2032-44. doi: 10.1016/s0140-6736 (10)60678-2.
15. Kapil U. Time to stop giving indiscriminate massive doses of synthetic vitamin A to Indian children. *Public Health Nutrition*. 2009;12(2):285-6. doi: 10.1017/s1368980008004448
16. Latham M. The great vitamin A fiasco. *World nutrition*. 2010;1(1):12-45.
17. Sajovic J, Meglič A, Glavač D, Markelj Š, Hawlina M, Fakin A. The Role of Vitamin A in Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1014. doi: 10.3390/ijms23031014
18. Saari JC. Vitamin A and vision. *The Biochemistry of Retinoid Signaling II: The Physiology of Vitamin A-Uptake, Transport, Metabolism and Signaling*. 2016;81:231-59. doi: 10.1007/978-94-024-0945-1_9
19. Stringham JM, Hammond Jr BR. The glare hypothesis of macular pigment function. *Optometry and vision science*. 2007;84(9):859-64. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181559c2b.
20. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annual review of nutrition*. 2003;23(1):171-201. doi: 10.1146/annurev.nutr.23.011702.073307
21. Vishwanathan R, Iannaccone A, Scott TM, Kritchevsky SB, Jennings BJ, Carboni G, et al. Macular pigment optical density is related to cognitive function in older people. *Age and ageing*. 2014;43(2):271-5. doi: 10.1093/ageing/aft210
22. Johnson EJ, Vishwanathan R, Johnson MA, Hausman DB, Davey A, Scott TM, et al. Relationship between serum and brain carotenoids, α -tocopherol, and retinol concentrations and cognitive performance in the oldest old from the Georgia centenarian study. *Journal of aging research*. 2013;2013(1):951786. doi: 10.1155/2013/951786
23. Vishwanathan R, Kuchan MJ, Sen S, Johnson EJ. Lutein and preterm infants with decreased concentrations of brain carotenoids. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(5):659-65. doi: 10.1097/mpg.0000000000000389
24. Mrowicka M, Mrowicki J, Kucharska E, Majsterek I. Lutein and zeaxanthin and their roles in age-related macular degeneration—neurodegenerative disease. *Nutrients*. 2022;14(4):827. doi: 10.3390/nu14040827
25. Bartlett HE, Eperjesi F. A randomised controlled trial investigating the effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on visual function in healthy eyes. *Clinical Nutrition*. 2008;27(2):218-27.
26. Bovier ER, Hammond BR. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. *Arch Biochem Biophys*. 2015;572:54-57. doi: 10.1016/j.abb.2014.11.012
27. Bovier ER, Renzi LM, Hammond BR. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on neural processing speed and efficiency. *PloS one*. 2014;9(9):e108178. doi: 10.1371/journal.pone.0108178
28. Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Bron A, Merle BM, Savel H, et al. Effect of dietary supplementation with lutein, zeaxanthin, and ω -3 on macular pigment: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(11):1259-66. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3398
29. Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(12):7871-80. doi: 10.1167/iovs.12-10690
30. Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(2):186-90. doi: 10.1017/s0007114508163000
31. Machida N, Kosehira M, Kitaichi N. Clinical effects of dietary supplementation of lutein with high bio-accessibility on macular pigment optical density and contrast sensitivity: a randomized double-blind placebo-controlled parallel-group comparison trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2966. doi: 10.3390/nu12102966
32. Richer S, Novil S, Gullett T, Dervishi A, Nassiri S, Duong C, et al. Night Vision and Carotenoids (NVC): A randomized placebo controlled clinical trial on effects of carotenoid supplementation on night vision in older adults. *Nutrients*. 2021;13(9):3191. doi: 10.3390/nu13093191
33. Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. Contrast sensitivity and lateral inhibition are enhanced with macular carotenoid supplementation. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(4):2291-5. doi: 10.1167/iovs.16-21087
34. Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. Macular carotenoid supplementation improves disability glare performance and dynamics of photostress recovery. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:30. doi: 10.1186/s40662-016-0060-8

35. Stringham JM, Stringham NT. Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation. *Exp Eye Res.* 2016;151:1-8. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.005
36. Stringham JM, Stringham NT, O'Brien KJ. Macular carotenoid supplementation improves visual performance, sleep quality, and adverse physical symptoms in those with high screen time exposure. *Foods.* 2017;6(7):47. doi: 10.3390/foods6070047
37. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM, Chew EY, Buring JE, et al. Beta carotene supplementation and age-related maculopathy in a randomized trial of US physicians. *Archives of ophthalmology.* 2007;125(3):333-9.
38. Connolly EE, Beatty S, Loughman J, Howard AN, Louw MS, Nolan JM. Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability, and safety. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011;52(12):9207-17. doi: 10.1167/iov.11-8025
39. Peskin JC. Effects of vitamin A on visual threshold. *Journal of Applied Physiology.* 1953;6(6):375-8. doi: 10.1152/jappl.1953.6.6.375
40. Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F. The effect of nutritional supplementation on the multifocal electroretinogram in healthy eyes. *Documenta Ophthalmologica.* 2016;132:123-35. doi: 10.1007/s10633-016-9532-3
41. Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H. The effect of lutein supplementation on visual fatigue: a psychophysiological analysis. *Applied Ergonomics.* 2009;40(6):1047-54. doi: 10.1016/j.apergo.2009.04.013
42. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients.* 2011;3(1):63-103. doi: 10.3390/nu3010063
43. Kin Ting Kam R, Deng Y, Chen Y, Zhao H. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell & bioscience.* 2012;2:1-4. doi: 10.1186/2045-3701-2-11
44. McMurdo ME, Gaskell A. Dark adaptation and falls in the elderly. *Gerontology.* 1991;37(4):221-4. doi: 10.1159/000213264
45. Munch IC, Altuntas C, Li XQ, Jackson GR, Klefter ON, Larsen M. Dark adaptation in relation to choroidal thickness in healthy young subjects: a cross-sectional, observational study. *BMC ophthalmology.* 2016;16:1-7. doi: 10.1186/s12886-016-0273-6
46. Láíns I, Miller JB, Park DH, Tsikata E, Davoudi S, Rahmani S, et al. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1340-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.061.
47. Láíns I, Park DH, Mukai R, Silverman R, Oellers P, Mach S, et al. Peripheral Changes Associated With Delayed Dark Adaptation in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2018;190:113-24. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.035
48. Gannon BM, Jones C, Mehta S. Vitamin A Requirements in Pregnancy and Lactation. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(10):142. doi: 10.1093/cdn/nzaa142
49. Borel P, Lietz G, Goncalves A, Szabo de Edelenyi F, Lecompte S, Curtis P, et al. CD36 and SR-BI are involved in cellular uptake of provitamin A carotenoids by Caco-2 and HEK cells, and some of their genetic variants are associated with plasma concentrations of these micronutrients in humans. *J Nutr.* 2013;143(4):448-56. doi: 10.3945/jn.112.172734
50. Blomstrand R, Werner B. Studies on the intestinal absorption of radioactive beta-carotene and vitamin A in man. Conversion of beta-carotene into vitamin A. *Scand J Clin Lab Invest.* 1967;19(4):339-45. doi: 10.3109/00365516709090648
51. Moran NE, Mohn ES, Hason N, Erdman JW Jr, Johnson EJ. Intrinsic and Extrinsic Factors Impacting Absorption, Metabolism, and Health Effects of Dietary Carotenoids. *Adv Nutr.* 2018;9(4):465-92. doi: 10.1093/advances/nmy025
52. Schwartz SG, Wang X, Chavis P, Kuriyan AE, Abariga SA. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD008428. doi: 10.1002/14651858.CD008428.pub3
53. Zhang D, Robinson K, Saad L, Washington I. Vitamin A cycle byproducts impede dark adaptation. *J Biol Chem.* 2021;297(3):101074. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101074
54. Bartlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(9):1121-7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602626
55. 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(10):1417-36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417
56. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004;75(4):216-30. doi: 10.1016/s1529-1839(04)70049-4.

57. Bartlett H, Eperjesi F. Age-related macular degeneration and nutritional supplementation: a review of randomised controlled trials. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23(5):383-99. doi: 10.1046/j.1475-1313.2003.00130.x
58. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrition.* 2003;19(1):21-4. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00861-4