

ระดับความหนาแน่นของเม็ดสีจอประสาทตาหลังการเสริมลูทีน

ในผู้รับประทานยาลดไขมันกลุ่มสแตติน

Macular Pigment Density after Lutein Supplementation

in Hypercholesterolemic Patient Taking Statin

นิชาร์ตม์ ลิริชรากุลวัฒน์

อีเมล: nicharut.mfu@gmail.com

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ดร. กานต์ วงศ์ศุภสวัสดิ์

อีเมล: kamt.won@mfu.ac.th

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

#### บทคัดย่อ

บริเวณจุดภาพชัดที่จอตาของมนุษย์ประกอบด้วยสาร Carotenoids ที่พบมากที่สุดคือ Lutein และ Zeaxanthin ซึ่งมีความสัมพันธ์กับค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตา (Macular Pigment Optical Density; MPOD) เมื่อค่า MPOD ลดลงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาเสื่อม โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การรับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statin ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน มีผลให้ความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตาลดลง และมีการศึกษาที่พบว่า การรับประทาน Lutein เสริมในผู้ที่เสี่ยงเกิดโรคจอประสาทตาเสื่อมจากอายุที่มีค่า MPOD ต่ำกว่าปกติ โดยให้การเสริม Lutein ต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มค่า MPOD ได้ ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตาหลังการเสริม Lutein และ Zeaxanthin ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือนในกลุ่มประชากรไทยที่รับประทานยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statin ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม โดยทำการศึกษาในกลุ่มประชากรไทยเพศชายและหญิง อายุระหว่าง 40-65 ปี ที่รับประทานยา Simvastatin 10 mg หรือ 20 mg ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน จำนวน 40 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน คือ กลุ่มทดลอง (กลุ่ม LZ) ให้รับประทาน Lutein และ Zeaxanthin (Lutein Combo<sup>®</sup>) และกลุ่มควบคุม ให้รับประทานยา

หลอก โดยรับประทานวันละ 1 เม็ด ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ติดตามวัดค่า MPOD ด้วยเครื่อง Macular Pigment Screener II (MPSII) โดยติดตามวัดผลที่ 0, 8, 16, และ 24 สัปดาห์

การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า กลุ่ม LZ มีค่า MPOD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p < 0.001$ ) และแสดงให้เห็นได้ว่าค่า MPOD เริ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 16 ( $p = 0.019$ ) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก

ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า การรับประทาน Lutein และ Zeaxanthin เสริมในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่มีส่วนช่วยในการดูแลสุขภาพตาและ ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะจอประสาทตาเสื่อมได้

**คำสำคัญ:** ลูทีน, ซีแซนทีน, มาคูลา พิกเมนต์, ความหนาแน่นของเม็ดสีจอประสาทตา, สแตติน, จอภาพชัดที่จอประสาทตาเสื่อม

#### Abstract

**Background:** The macula lutea predominantly consist of Carotenoids mostly are Lutein and Zeaxanthin which are related to Macular Pigment Optical Density (MPOD). When MPOD is decrease, it is risk for age-related macular degeneration (AMD). In previous human studies, patients who have taken Statin for 12 months, had decrease MPOD. Using Lutein supplement in AMD patients can increase MPOD. Therefore, the current study was designed to evaluate the changing of MPOD levels after took Lutein and Zeaxanthin supplement for 6 months in statin users 12 months.

**Method:** This study was randomized, double-blinded controlled trial. Forty Thai adults who participated in this study were using Simvastatin 10mg or 20mg more than twelve months, age between 40 and 65 years. There are randomly divided into two groups equally; LZ group (take supplement with Lutein and Zeaxanthin once daily, Lutein Combo<sup>®</sup>) and Control group (take placebo once daily) continuously 24 weeks. All measures were assessed MPOD levels at baseline, 8th week, 16th week, and 24th week by using Macular Pigment Screener II (MPS II).

**Result:** Our study shows that LZ group increases MPOD levels significantly than Control group ( $p < 0.001$ ). MPOD levels has started different significantly since Week 16th ( $p = 0.019$ ) compare with Control group.

**Conclusion:** Lutein and Zeaxanthin supplement is recommended in patients who used Simvastatin continuously for long time to improve eye health and prevent from any factors of Age-related macular degeneration.

**Keywords:** Lutein, Zeaxanthin, Macular Pigment, Macular Pigment Optical, Density, Statin, Macular Degeneration

### บทนำ/หลักการและเหตุผล (Introduction)

การวินิจฉัยโรคจอประสาทตาเสื่อม คุ้ได้จากการวัดค่า Macular Pigment Optical density (MPOD) ที่ต่ำกว่าปกติ คือ น้อยกว่า 0.5 du.(Density unit) [1-2] สารรงควัตถุหรือ Macular pigment เป็นสารกลุ่ม Carotenoids ที่มีองค์ประกอบหลักคือ Lutein และ Zeaxanthin [3] ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถสังเคราะห์ Lutein และ Zeaxanthin ได้เอง เราจึงจำเป็นต้องรับประทานอาหารที่เป็นแหล่งสำคัญของสารทั้งสองนี้ ซึ่งมักพบ Lutein และ Zeaxanthin ได้มากในพืชผัก ทั้งสีเขียว สีเหลือง สีส้ม และสีแดง เช่น ผลไม้ตระกูลส้ม มะละกอ กีวี ผักโขม ผักคะน้า หรือ ไข่แดง เป็นต้น [4] Lutein และ Zeaxanthin เป็น Carotenoids กลุ่ม Xanthophyll ที่ไม่เปลี่ยนเป็น Vitamin A การขนส่ง Lutein และ Zeaxanthin ในร่างกายโดยหลักจะถูกขนส่งไปโดย LDL (Low density lipoprotein) พร้อมกับสารที่ละลายในไขมันตัวอื่น ๆ ในร่างกาย ซึ่ง LDL (Low density lipoprotein) ทำหน้าที่ขนส่ง Cholesterol ไปตามกระแสเลือดโดย 75% จะนำไปที่ตับ และ 25% จะถูกส่งไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่หลอดเลือดมี LDL receptor อยู่ จึงทำให้ LDL (Low density lipoprotein) จับตัวกับเซลล์ของกล้ามเนื้อ หลอดเลือดแดงได้ [5]

ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไขมันในหลอดเลือดสูงของ 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults มักเลือกใช้ยากกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors หรือ Statins เป็นกลุ่มแรก เพื่อจุดประสงค์ในการรักษาภาวะ Hypercholesterolemia (ไขมันในหลอดเลือดสูง) ยากลุ่ม Statins มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ที่เปลี่ยน HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A) ไปเป็น Mevalonic Acid และ Mevalonic Acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้าง Cholesterol ที่ตับจำเป็นต้องใช้ในการสังเคราะห์กรดน้ำดี เมื่อการสร้าง Cholesterol ที่ตับถูกยับยั้ง ร่างกายจึงเพิ่มการดึง Cholesterol จากหลอดเลือด โดยเพิ่ม LDL receptor ที่ผิวเซลล์ตับ ส่งผลให้ระดับ Cholesterol และ LDL ในหลอดเลือดลดลง [6]

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาลดไขมันกลุ่ม Statins ที่ทำให้ระดับ LDL ลดลง อาจส่งผลกระทบต่อ การขนส่ง Lutein และ Zeaxanthin ที่ต้องผ่านทาง LDL เป็นหลัก จึงอาจทำให้มีผลต่อระดับ Macular pigment ที่จอตาด้วย ทั้งนี้จากการศึกษาในกลุ่มยาลดไขมันกลุ่ม Statins กับความสัมพันธ์ต่อค่า MPOD (Macular pigment Optical Density) พบว่าผู้ที่รับประทานยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins มานานกว่า 1 ปี มีผลให้ค่า MPOD (Macular pigment Optical Density) ลดลง [7-8]

มีการศึกษาวิจัยที่ใช้ Lutein และ Zeaxanthin เสริมให้กับผู้ที่เสี่ยงเกิดโรคจอตาเสื่อมจากอายุ และมีค่า MPOD (Macular pigment optical density) ต่ำกว่าปกติ โดยให้เสริม Lutein และ Zeaxanthin

ต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า สามารถเพิ่มค่า MPOD (Macular pigment optical density) และ Visual acuity ได้ [9]

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการเสริม Lutein และ Zeaxanthin เป็นระยะเวลา 6 เดือน ต่อระดับค่า MPOD (Macular pigment optical density) ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมันในเลือด กลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors (Statins) มานานกว่า 12 เดือน

### การทบทวนวรรณกรรม

โรคจอประสาทตาเสื่อมเป็นสาเหตุของภาวะตาบอดได้มากกว่าร้อยละ 54 และคาดว่าความชุกของโรคนี้อยู่ที่ร้อยละ 1.2-1.8 ในกลุ่มประชากรที่อายุ 50 ปีขึ้นไปในประเทศแถบตะวันตก ปีค.ศ. 2010 มีคนเป็นโรค AMD 9.1 ล้านคน และคาดว่า ปีค.ศ. 2050 จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 96 เป็น 17.8 ล้านคน [2]

Vander Beek et al. ได้ทำการศึกษาพบว่า การรับประทานยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins เป็นเวลานานกว่า 12 เดือน ทำให้ค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จุดภาพชัดในจอประสาทตา (MPOD) ลดลง ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจุดภาพชัดที่จอประสาทตาเสื่อม [7]

ปฐวีวรรณ รัตนพงษ์ ได้ทำการศึกษาผลของยา Statins ต่อค่า MPOD พบว่า ผู้ที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins ที่มีการรับประทานมานานกว่า 12 เดือน พบว่าค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จุดภาพชัดในจอประสาทตาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนสุขภาพดีที่ไม่ได้รับประทานยากลุ่มนี้ [8]

Obana et al. ได้ทำการศึกษาพบว่า ผู้สูงอายุที่มีอาการของโรคจุดภาพชัดที่จอประสาทตาเสื่อม จะมีความหนาแน่นของเม็ดสีในจอประสาทตา (MPOD) ต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีอาการโรคจุดภาพชัดที่จอประสาทตาเสื่อม [10]

Lutein and Zeaxanthin มีความปลอดภัยต่อการนำไปใช้และไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการ Metabolism [11] การรับประทาน Lutein และ Zeaxanthin ในปริมาณที่สูงอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ซึ่งโดสสูงสุดที่ปลอดภัยแนะนำให้รับประทานที่ 20 มิลลิกรัมต่อวัน (The upper level of supplement, ULS) [12]

Ravikrishnan et al ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยและพิษของ Lutein และ Zeaxanthin ในหนู โดยมีการให้สารทั้งสองในปริมาณสูงสุดที่ 2,000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า ไม่ทำให้หนูเสียชีวิต และในการศึกษาเรื่องความเป็นพิษของ Lutein และ Zeaxanthin ระยะยาว โดยมีการให้สารทั้งสองในหนูปริมาณ 400 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า ไม่มีความเป็นพิษอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก The no observed-adverse-effect level (NOAEL) ของ Lutein และ Zeaxanthin ที่ความเข้มข้น 400 mg ต่อน้ำหนักกิโลกรัมต่อวัน [13]

Huang et al. ทำการศึกษาในผู้ที่มีอาการของโรคจุดภาพชัดในจอประสาทตาเสื่อมระยะแรก พบว่าหลังจากให้เสริม Lutein และ Zeaxanthin ไปทำให้ระดับ Lutein และ Zeaxanthin ในเลือดเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 4 ของการเสริม (กลุ่ม Lutein 10 mg, กลุ่ม Lutein 20 mg และกลุ่ม Lutein+Zeaxanthin) และพบว่าปริมาณ Lutein ในเลือดที่เพิ่มขึ้นนั้นขึ้นกับขนาดความแรงของ Lutein ส่วนผลต่อค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) พบว่าการเสริม Lutein และ Zeaxanthin ส่งผลให้ค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา(MPOD) เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 24 [14]

Herman et al. มีการศึกษาวิจัยที่ใช้ Lutein และ Zeaxanthin เสริมให้เพื่อปรับค่าความหนาแน่นของเม็ดสีในจุดภาพชัดที่จอประสาทตา (MPOD) ทั้งนี้พบว่าเมื่อให้เสริม Lutein และ Zeaxanthin เป็นเวลา 6 เดือนให้กับผู้ที่มีปัญหาที่มีค่า MPOD ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติและมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคจุดภาพชัดที่จอตาเสื่อมเนื่องจากอายุ สามารถเพิ่มค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) และความคมชัดระดับสายตา (Visual acuity) ได้ [9]

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

เป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และมีกลุ่มควบคุม (A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial) ในกลุ่มอาสาสมัครที่รับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statin (Simvastatin 10 mg หรือ 20 mg) ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานกว่า 12 เดือน เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการเสริม Lutein และ Zeaxanthin เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ต่อค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตา

#### ประชากรที่ศึกษา

กลุ่มประชากรไทยเพศชายและเพศหญิงอายุ 40-65 ปี ที่รับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statin (Simvastatin 10 mg หรือ 20 mg) มานานกว่า 12 เดือน ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเบาหวานขึ้นจอตา (Diabetic retinopathy) ไม่เป็นหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ดัชนีมวลกายไม่เกิน 30 ไม่เป็นผู้ที่รับประทานอาหารเสริม Lutein และ Zeaxanthin ไม่เป็นผู้ที่แพ้ Lutein และ Zeaxanthin ไม่เป็นผู้แพ้อาหารทะเลหรือน้ำมันปลา ไม่เป็นผู้ที่รับประทานยาละลายลิ่มเลือดหรือยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ไม่เป็นผู้ที่มีรอยโรคเกี่ยวกับ Media opacity (Corneal scar, Cataract, Vitreous hemorrhage) ไม่เป็นผู้ที่ได้รับยา Chloroquine, Hydroxychloroquine, Ethambutol และ Tamoxifen ไม่เป็นผู้ที่แพทย์มีคำสั่งปรับเปลี่ยนหรือหยุดยา Statin ไม่เป็นผู้ที่มีการเล่น Smart phone หรือมีการทำงานอยู่หน้าจอคอมพิวเตอร์นานกว่า 4-6 ชั่วโมง และเป็นผู้ที่ให้ความร่วมมือในการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวนทั้งหมด 40 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง 20 คน กลุ่มควบคุม 20 คน โดยกลุ่มทดลองจะได้รับการเสริม Lutein และ Zeaxanthin (Lutein Combo<sup>®</sup>) วันละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

หลังอาหาร เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก (Placebo) เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ วันละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหาร

#### ขั้นตอนการวิจัย

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ วิธีการและประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัยอย่างละเอียด

2. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกคนลงลายมือชื่อแสดงความยินยอมในการร่วมงานวิจัย

3. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยกรอกข้อมูลในแบบสอบถาม

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัยจะได้รับการแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน แยกเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองด้วยวิธีการคัดเลือกแบบสุ่ม โดยใช้ตารางตัวเลขแบบสุ่ม

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจวัดค่า MPOD ด้วยเครื่อง MPS II โดยก่อนเริ่มการวัดสายตาด้วยเครื่อง MPS II ผู้วิจัยจะทำการอธิบายถึงการใช้เครื่อง MPS II แก่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งแต่ละรายจะใช้ระยะเวลาในการตรวจวัดค่า MPOD ประมาณ 3-5 นาที

2. แจ้งผลการวัดค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) ให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบ

3. หลังจากได้รับการตรวจวัดค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) เรียบร้อยแล้ว กลุ่มควบคุม อาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ Placebo (Methylcellulose) โดยให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหาร ส่วนกลุ่มทดลองอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ Lutein และ Zeaxanthin (Lutein Combo<sup>®</sup>) โดยให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหาร

4. การวัดค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) จะทำการตรวจวัดที่ระยะเริ่มโครงการวิจัย, สัปดาห์ที่ 8, สัปดาห์ที่ 16 และสัปดาห์ที่ 24 ในการให้ผลิตภัณฑ์ (Placebo, Lutein Combo<sup>®</sup>) แก่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย จะให้ไปพอดีกับวันที่นัดตรวจในครั้งถัดไป

5. รวบรวมผลการวัดค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอประสาทตา (MPOD) เพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มอาสาสมัครวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Analysis) ได้แก่จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบข้อมูลของค่า MPOD ในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับการเสริม Lutein และ Zeaxanthin เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการเสริม Lutein และ Zeaxanthin ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statins มากกว่า 12 เดือน ใช้สถิติ Paired t-test

3. สถิติที่ใช้ในการวิจัยเพื่อหาความแตกต่างของข้อมูลในสัปดาห์ที่ 0, 8, 16, 24 ทั้งสองกลุ่ม ในกรณีข้อมูลมีการกระจายแบบปกติและความแปรปรวนเท่ากัน ใช้สถิติเป็น Repeated Measure-ANOVA ส่วนกรณีความแปรปรวนไม่เท่ากัน ใช้สถิติเป็น Friedman analysis

4. กำหนดค่าความเชื่อมั่น 95% (p-value & d; 0.05) ผู้วิจัยทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นเรื่องการแจกแจงแบบปกติโดยใช้ Komogorov-Sminov Test (KS-test)

### ผลวิจัย (Results)

การศึกษาวิจัยเชิงทดลองนี้ เป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลของ Lutein และ Zeaxanthin ต่อระดับค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตา (MPOD) ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins เป็นระยะเวลาานานกว่า 12 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ในกลุ่มอาสาสมัครจำนวน 40 คน โดยใช้แบบสอบถามรวบรวมข้อมูล วัดค่า MPOD โดยทำการติดตามผลเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยเหลืออาสาสมัครทั้งหมด 31 คน โดยเป็นกลุ่ม LZ จำนวน 20 คน กลุ่มยาหลอกจำนวน 11 คน จำนวนอาสาสมัครที่ออกจากการวิจัยเป็นกลุ่มยาหลอกทั้งหมดจำนวน 9 คน

#### 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่ม LZ มีจำนวนทั้งหมด 20 คน เป็นเพศหญิง 12 คน เพศชาย 8 คน โดยมีอายุน้อยที่สุด 41 ปี อายุมากที่สุด 64 ปี มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 56.95 ปี โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6.02 พบว่าอายุของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p-value 0.766) และมีค่าดัชนีมวลกายน้อยที่สุด คือ 22 และสูงสุดคือ 30 มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 26.45 โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.35 ซึ่งค่าดัชนีมวลกายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p-value 0.127) 2we ในกลุ่มนี้พบว่า มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ 1 คน มีภาวะน้ำหนักเกิน 2 คน และมีภาวะโรคอ้วน 17 คน ส่วนใหญ่ไม่ได้ประกอบอาชีพจำนวน 8 คน เกษตรกร 3 คน รับจ้าง 5 คน ค้าขาย 3 คน และรับราชการ 1 คน และยังพบว่า มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ เป็นโรคความดันโลหิตสูง 16 คน เป็นโรคเก๊าท์ 3 คน ซึ่งผู้ที่เป็นโรคเก๊าท์เป็นผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงอยู่แล้วด้วย เป็นภูมิแพ้ 1 คน และไม่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ 3 คน เป็นผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่จำนวน 7 คน ไม่สูบ 13 คน และเป็นผู้ที่มีประวัติดื่มสุราจำนวน 9 คน ไม่ดื่มสุรา 11 คน ทุกคนเป็นผู้ที่มีระยะเวลาการใช้สมาร์ทโฟนหรือทำงานหน้าจอคอมพิวเตอร์ไม่เกิน 4 ชั่วโมงต่อวัน และมีสีน้ำตาลเป็นสีน้ำตาลเข้มทั้งหมด โดยเป็นผู้ที่ได้รับประทานยา Simvastatin 10 mg จำนวน 9 คน และรับประทานยา Simvastatin 20 mg จำนวน 11 คน ระยะเวลาที่รับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องมานานกว่า 12 เดือนแต่ไม่เกิน 24 เดือนจำนวน 8 คน และรับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องนานกว่า 24 เดือนแต่ไม่เกิน 36 เดือน จำนวน 12 คน เป็นผู้ที่ไม่สวมใส่แว่นตาหรือเลนส์สัมผัสจำนวน 15 คน ไม่สวมแว่นตาหรือเลนส์สัมผัสจำนวน 5 คน

กลุ่มยาหลอกมีจำนวนทั้งหมด 11 คน เป็นเพศหญิง 5 คน เพศชาย 6 คน โดยมีอายุน้อยที่สุด 49 ปี อายุมากที่สุด 65 ปี มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 54.64 ปี โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.95 และมีค่าดัชนีมวลกายน้อยที่สุดคือ 20 และสูงสุดคือ 29 มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 25.73 โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.69 ในกลุ่มนี้พบว่า มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ 1 คน มีภาวะน้ำหนักเกิน 3 คน และมีภาวะโรคอ้วน 7 คน เป็นผู้ไม่ได้ประกอบอาชีพจำนวน 4 คน ประกอบอาชีพรับจ้าง 5 คน และค้าขาย 2 คน เป็นผู้ที่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ เป็นโรคความดันโลหิตสูง 9 คน เป็นโรคเก๊าท์ 3 คน (2 คนเป็นเก๊าท์ร่วมกับความดันโลหิตสูง 1 คนเป็นโรคเก๊าท์อย่างเดียว) และไม่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย 1 คน ในกลุ่มนี้เป็นผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่จำนวน 3 คน ไม่สูบ 8 คน และเป็นผู้ที่มีประวัติดื่มสุราจำนวน 3 คน ไม่ดื่ม 8 คน ทุกคนเป็นผู้ที่มีระยะเวลาการใช้สมาร์ทโฟนหรือทำงานหน้าจอกอมพิวเตอร์ไม่เกิน 4 ชั่วโมงต่อวัน และมีสีน้ำตาลเป็นสีน้ำตาลเข้มทั้งหมด โดยเป็นผู้ที่ได้รับประทานยา Simvastatin 10 mg จำนวน 6 คน และรับประทานยา Simvastatin 20 mg จำนวน 5 คน และรับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องมานานกว่า 12 เดือนแต่ไม่เกิน 24 เดือน จำนวน 7 คน และรับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องนานกว่า 24 เดือนแต่ไม่เกิน 36 เดือน จำนวน 4 คน เป็นผู้ที่มีสวมใส่แว่นตาหรือเลนส์สัมผัสจำนวน 9 คน ไม่สวมแว่นตาหรือเลนส์สัมผัสจำนวน 2 คน

## 2. ผลระดับความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตา (MPOD)

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ และกลุ่มยาหลอก

MPOD (Density unit; d.u.)	กลุ่ม LZ (n=20)	กลุ่มยาหลอก (n=11)	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
สัปดาห์ที่ 0	0.50±0.10	0.49±0.18	0.757
สัปดาห์ที่ 8	0.57±0.13	0.54±0.18	0.682
สัปดาห์ที่ 16	0.60 <sup>b</sup> ±0.12	0.50±0.20	0.080
สัปดาห์ที่ 24	0.67 <sup>b</sup> ±0.16	0.51±0.18	0.016
p-value	<0.001	0.897	

หมายเหตุ a, b แสดงคู่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 1 เปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ กับกลุ่มยาหลอก พบว่า สัปดาห์ที่ 24 ผลระดับความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตา (MPOD) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p = 0.016$ ) โดยพบค่าเฉลี่ยของระดับ MPOD ในกลุ่ม LZ เท่ากับ  $0.67 \pm 0.16$  d.u. ซึ่งสูงกว่ากลุ่มยาหลอกที่พบค่าเฉลี่ยของระดับ MPOD เท่ากับ  $0.50 \pm 0.18$  d.u.



เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดสีของจอตา (MPOD) ภายในกลุ่มตามระยะเวลาติดตามผล พบว่า ระดับ MPOD ในกลุ่ม LZ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p < 0.001$ ) ระยะติดตามผลสัปดาห์ที่ 24 มีระดับค่า MPOD เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.17 d.u. และเริ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 16 ( $p=0.019$ ) ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญในทางสถิติ ( $p = 0.897$ )

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ กับกลุ่มยาหลอก ในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin 10 mg

MPOD (Density unit; d.u.)	กลุ่ม LZ (n=9) (Simvastatin 10 mg)	กลุ่มยาหลอก (n=6) (Simvastatin 10 mg)	p-value
	Mean±SD	Mean±SD (p-value)	
สัปดาห์ที่ 0	0.50 <sup>a</sup> ±0.033	0.41±0.075	0.153
สัปดาห์ที่ 8	0.60 ±0.054	0.52±0.094	0.214
สัปดาห์ที่ 16	0.61 ±0.044	0.46±0.107	0.164
สัปดาห์ที่ 24	0.68 <sup>b</sup> ±0.056	0.48±0.098	0.073
p-value	0.006	0.851	

หมายเหตุ a, b แสดงคู่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 2 การเปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ กับกลุ่มยาหลอกในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin 10 mg พบว่า ระดับค่า MPOD มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ทุกระยะการติดตามผล และเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับค่า MPOD ภายในกลุ่มตามระยะเวลาติดตามผล พบว่า ระดับ MPOD ในกลุ่ม LZ ของผู้ที่รับประทานยา Simvastatin 10 mg แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.003$ ) มีระดับค่า MPOD เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.18 d.u. ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ กับกลุ่มยาหลอก ในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin 20 mg

MPOD (Density unit; d.u.)	กลุ่ม LZ (n=11) (Simvastatin 20mg)	กลุ่มยาหลอก (n=5) (Simvastatin 20 mg)	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
สัปดาห์ที่ 0	0.51±0.105	0.58±0.065	0.238
สัปดาห์ที่ 8	0.54±0.100	0.57±0.060	0.628
สัปดาห์ที่ 16	0.60±0.112	0.54±0.052	0.385
สัปดาห์ที่ 24	0.67±0.162	0.54±0.049	0.130
p-value	0.012	0.934	

หมายเหตุ a, b แสดงคู่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 3 การเปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ กับกลุ่มยาหลอกในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin 20 mg พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญในทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ทุกระยะการติดตามผล

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับค่า MPOD ภายในกลุ่มตามระยะการติดตามผล พบว่าระดับค่า MPOD ในกลุ่ม LZ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p = 0.012$ ) ในสัปดาห์ที่ 24 มีระดับค่า MPOD เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.16 d.u. ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกระดับค่า MPOD แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญในทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบระดับค่า MPOD ระหว่างกลุ่ม LZ ขนาดยา Simvastatin 10 mg และ 20 mg

MPOD (Density unit; d.u.)	กลุ่ม LZ (n=9) (Simvastatin 10mg)	กลุ่ม LZ (n=11) (Simvastatin 20 mg)	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
สัปดาห์ที่ 0	0.50 <sup>a</sup> ±0.033	0.51±0.105	0.969
สัปดาห์ที่ 8	0.60 ±0.054	0.54±0.100	0.401
สัปดาห์ที่ 16	0.61 ±0.044	0.60±0.112	0.774
สัปดาห์ที่ 24	0.68 <sup>b</sup> ±0.056	0.67±0.162	0.901
p-value	0.006	0.012	

หมายเหตุ a, b แสดงคู่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 4 จะเห็นได้ว่า กลุ่ม LZ ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน Simvastatin 10 mg และ 20 mg ต่างมีค่า MPOD ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบค่า MPOD ระหว่างผู้รับประทานยา Simvastatin ขนาด 10 mg และ 20 mg พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

### อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ (Discussion and Suggestion)

#### สรุปและอภิปรายผล

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก เป็นการศึกษาที่มุ่งถึงระดับความหนาแน่นของเม็ดสีจ่อประสาทตาหลังการเสริม Lutein ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statins โดยมีการคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัครจากโรงพยาบาลบางบ่อที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด ทั้งเพศชายและเพศหญิงอายุระหว่าง 45 ถึง 60 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่มอย่างเป็นระบบตามวิธีทางสถิติ แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม เมื่อสิ้นสุดการวิจัยอาสาสมัครกลุ่มทดลองมีจำนวน 20 คน และกลุ่มควบคุมมีจำนวน 11 คน โดยให้อาสาสมัครรับประทาน Lutein และยาหลอก เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยปิดบังสองทาง คือ อาสาสมัครและผู้ทำวิจัย เมื่อได้ผลแล้วนำมาเปรียบเทียบระดับความหนาแน่นของเม็ดสีจ่อประสาทตา

จากการศึกษาของ Vanderbeek et al. พบว่าการรับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statins ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน อาจเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคจ่อประสาทตาเสื่อม และการศึกษาในประเทศไทยของ ปฐวีวรรณ รัตนพงศ์ พบว่า การรับประทานยาลดไขมันกลุ่ม Statins ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานกว่า 12 เดือน ส่งผลให้ค่าความหนาแน่นของเม็ดสีจ่อประสาทตาลดลง

การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า การรับประทาน Lutein 10 mg และ Zeaxanthin 2 mg ต่อเนื่องกัน 24 สัปดาห์ ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins เป็นระยะเวลานานกว่า 12 เดือน ทำให้ระดับความหนาแน่นของเม็ดสีจ่อประสาทตาเพิ่มขึ้น ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p < 0.001$ ) และแสดงให้เห็นได้ว่าความหนาแน่นของเม็ดสีจ่อประสาทตาเริ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 16 ( $p = 0.019$ )

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin ขนาดที่แตกต่างกัน ที่ได้รับการเสริม Lutein 10 mg และ Zeaxanthin 2 mg พบว่า ผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน Simvastatin 10 mg มีระดับความหนาแน่นของเม็ดสีที่จ่อตาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p = 0.006$ ) และ ผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน Simvastatin 20 mg มีระดับความหนาแน่นของเม็ดสีที่จ่อตาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p = 0.012$ ) จะเห็นได้ว่า การเสริม Lutein 10 mg และ Zeaxanthin 2 mg ในผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน Simvastatin 10 mg และ 20 mg ต่างมีค่า MPOD ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบค่า MPOD ระหว่างผู้รับประทานยา Simvastatin ขนาด

10 mg และ 20 mg พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 จึงกล่าวได้ว่าขนาดยาที่ต่างกันส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับค่าความหนาแน่นของเม็ดสีที่จอตาไม่ต่างกัน

ดังนั้นจึงกล่าวสรุปได้ว่า การรับประทาน Lutein และ Zeaxanthin เสริมในผู้ที่รับประทานยา Simvastatin ต่อเนื่องนานกว่า 12 เดือน เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่มีส่วนช่วยในการดูแลสุขภาพตาและช่วยลดปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะจอประสาทตาเสื่อมได้

#### ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ ได้มุ่งดูผลของการเสริม Lutein 10 mg และ Zeaxanthin 2 mg ในผู้ที่มีการรับประทานยาลดไขมันในกลุ่ม Statins (Simvastatin 10 mg และ 20 mg) นานกว่า 12 เดือน โดยให้มีการเสริม Lutein 10 mg และ Zeaxanthin 2 mg ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ และติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับค่า MPOD เพื่อให้การศึกษารั้งต่อไปมีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะดังนี้

1. ในการศึกษาครั้งนี้ทำในผู้ที่รับประทานยากลุ่ม Statins คือ Simvastatin ในการศึกษาครั้งต่อไปอาจทำการศึกษาในยากลุ่ม Statins ตัวอื่น ๆ เช่น Atrovastatin, Rosuvastatin เพื่อศึกษาผลของยาต่อระดับค่า MPOD
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่มากขึ้นในการรับประทาน Lutein และ Zeaxanthin ต่อระดับค่า MPOD อาจเพิ่มระยะเวลาในการทำการศึกษานานกว่า 24 สัปดาห์ หรือลองหยุดการรับประทานลูทีนเสริมหลัง 24 สัปดาห์ แล้วติดตามวัดค่า MPOD ต่อ เพื่อศึกษาการลดลงของค่า MPOD ว่าจะลดลงเร็วหรือช้าอย่างไร
3. เพื่อการศึกษาประสิทธิผลของ Lutein และ Zeaxanthin อาจเพิ่มปริมาณของสาร Lutein และ Zeaxanthin ในปริมาณที่มากขึ้นและปลอดภัย เพื่อดูความสัมพันธ์ของปริมาณที่มากขึ้นต่อระดับค่า MPOD

#### รายการอ้างอิง

- [1] Howells, O., Eperjesi, F. & Bartlett, H. (2013). Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(4), 2711-2719.
- [2] Rein, D. B., Wittenborn, J. S., Zhang, X., Honeycutt, A. A., . . . Saaddine, J. (2009). Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Archives of ophthalmology*, 127(4), 533-540.

- [3] Krinsky, N. I., Landrum, J. T. & Bone, R. A. (2003). Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annual review of nutrition*, 23(1), 171-201.
- [4] Roberts, R. L., Green, J. & Lewis, B. (2009). Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. *Clinics in Dermatology*, 27(2), 195-201.
- [5] Rahiman, R., Ali, M. A. M. & Ab-Rahman, M. S. (2013). Carotenoids concentration detection investigation: a review of current status and future trend. *International Journal of bioscience, biochemistry and bioinformatics*, 3(5), 466.
- [6] Trevor, A. J., Katzung, B. G., Masters, S. B. & Kruidering-Hall, M. (2010). *Pharmacology examination & board review*. New York: McGraw-Hill Medical
- [7] Vander Beek, B. L., Zacks, D. N., Talwar, N., Nan, B. & Stein, J. D. (2013). Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*, 33(2), 414.
- [8] ปฐวีวรรณ รัตนพงศ์. (2560). ผลการรับประทานยาในกลุ่ม Statins ต่อระดับความหนาแน่นของเม็ดสีจอประสาทตา. การค้นคว้าอิสระวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ. มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง, เชียงราย.
- [9] Herman, J., Kleiner-Goudey, S. & Davis, R. (2017). Case report of dietary supplements improving macular pigment and visual function. *Advan Ophthalmol & Vis Syst*, 6(1), 24-35.
- [10] Obana, A., Hiramitsu, T., Gohto, Y., Ohira, A., . . . Hotta, Y. (2008). Macular Carotenoid Levels of Normal Subjects and Age-Related Maculopathy Patients in a Japanese Population. *Ophthalmology*, 115(1), 147-157. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.02.028.
- [11] Zheng, Y. F., Bae, S. H., Kwon, M. J., Park, J. B., . . . Bae, S. K. (2013). Inhibitory effects of astaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, canthaxanthin, lutein, and zeaxanthin on cytochrome P450 enzyme activities. *Food and chemical toxicology*, 59, 78-85. doi: 10.1016/j.fct.2013.04.053

- [12] Wong, I. Y. H., Koo, S. C. Y. & Chan, C. W. N. (2011). Prevention of age-related macular degeneration. *International ophthalmology*, 31(1), 73-82.
- [13] Ravikrishnan, R., Rusia, S., Ilamurugan, G., Salunkhe, U., . . . Soni, M. G. (2011). Safety assessment of lutein and zeaxanthin (Lutemax™ 2020): Subchronic toxicity and mutagenicity studies. *Food and chemical toxicology*, 49(11), 2841-2848. doi: 10.1016/j.fct.2011.08.011.
- [14] Huang, Y.-M., Dou, H.-L., Huang, F.-F., Xu, X.-R., . . . Lin, X.-M. (2014). Changes following supplementation with lutein and zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Ophthalmology*, 99(3). doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305503

