

Rola zbilansowanej suplementacji w diecie chorych ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem

The role of balanced supplementation in diet of age-related macular degeneration patients

Iwona Kusz vel Sobczuk, Anna Święch

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz



NAJWAŻNIEJSZE

Witaminy, minerały oraz karotenoidy mają właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, dzięki czemu zmniejszają ryzyko progresji AMD. W związku z powyższym należy zapewnić właściwe stężenie tych substancji w diecie pacjentów z AMD.

HIGHLIGHTS

Vitamins, minerals and carotenoids have anti-inflammatory and antioxidative properties in the management of AMD progression. Accordingly, it is relevant to assure the appropriate level of these nutrients in a diet of AMD patients.

STRESZCZENIE

Cel: Celem pracy było omówienie roli zbilansowanej suplementacji w diecie chorych ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*).

Metody: Dokonano przeglądu piśmiennictwa z ostatnich lat dotyczącego roli witamin: D, C, E, B₆, B₁₂, cynku, luteiny, zeaksantyny, kwasu omega-3 oraz kwasu foliowego w prewencji AMD.

Wyniki: Witaminy, składniki mineralne i karotenoidy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania siatkówki, ponieważ modulują odpowiedź zapalną i immunologiczną.

Wnioski: Omówione w pracy witaminy, minerały oraz karotenoidy mają właściwości przeciwzapalne oraz przeciwutleniające, dzięki czemu zmniejszają ryzyko progresji AMD. W związku z powyższym należy zapewnić właściwe stężenie tych substancji w diecie pacjentów z AMD.

Słowa kluczowe: AMD, witaminy, minerały, karotenoidy

ABSTRACT

Aim: The aim of the article was to discuss the role of balanced supplementation in diet of age-related macular degeneration patients.

Methods: This review was carried out using comprehensive and systematic literature reports on the role of supplementation of vitamin D, vitamin C, vitamin E, vitamin B₆, vitamin B₁₂, zinc, lutein, zeaxanthin, omega-3 acid and folic acid in the prevention of AMD.

Results: Vitamins, minerals and carotenoids are essential for the proper retinal function over an inflammation and immune response modulation.

Conclusions: Vitamins, minerals and carotenoids discussed in the article have anti-inflammatory and antioxidative properties in the management of AMD progression. Accordingly, it is relevant to assure the appropriate level of these nutrients in a diet of AMD patients.

Key words: AMD, vitamins, minerals, carotenoids

WSTĘP

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) jest jedną z głównych przyczyn utraty wzroku w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce. Choroba ta dotyka głównie osoby powyżej 50. r.ż., częstotliwość zachorowania zwiększa się z wiekiem. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem występuje w dwóch postaciach: suchej i wysiękowej. Postać sucha dotyczy ok. 85–90% pacjentów, postać wysiękowa obejmuje ok. 10–15% przypadków. W tej postępującej chorobie dochodzi do degeneracji nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*), która prowadzi do śmierci fotoreceptorów i utraty widzenia centralnego. Komórki nabłonka barwnikowego są podatne na stres oksydacyjny – czynnik indukujący stan zapalny. W postaci suchej AMD występują druzy, czyli produkty przemiany materii kumulujące się pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki, oraz pogrubienie błony Brucha. Manifestację postaci suchej AMD stanowi też zanik geograficzny z dyskretnymi obszarami utraty RPE, fotoreceptorów i naczyń włosowatych naczyńiówki.

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się obecnością neowaskularyzacji naczyńiówkowej (CNV, *choroidal neovascularization*). Do powstania podsiatkówkowej błony neowaskularnej dochodzi na drodze patologicznej angiogenezy. Wśród czynników aktywujących ten proces główną rolę odgrywa śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [1].

Złotym standardem w leczeniu wysiękowej postaci AMD są iniekcje doszkliskowe inhibitorów anty-VEGF. Mają one na celu zahamowanie tworzenia się nowych naczyń w przestrzeni podsiatkówkowej. Niestety nie ma obecnie skutecznej terapii suchej postaci AMD.

Etiologia AMD nie została dotychczas dokładnie poznana. Na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych stwierdzono, iż jest ona wieloczynnikowa. Uważa się, że poza procesami związanymi ze starzeniem się organizmu istotne są też predyspozycje genetyczne oraz pewne czynniki środowiskowe, takie jak: palenie papierosów, dieta, promieniowanie ultrafioletowe i współistniejące schorzenia układu krążenia [2].

Właściwa, urozmaicona i dostosowana do wieku dieta stanowi podstawę zdrowego stylu życia. Obecność w przyjmowanych pokarmach luteiny, zeaksantyny, kwasów omega-3, kwasu foliowego, cynku i witamin: D, B₆, B₁₂, C i E, wpływa korzystnie na utrzymanie prawidłowego widzenia. Wymienione witaminy, minerały i karotenoidy mają właściwości m.in. przeciwzapalne, antyoksydacyjne i immunomodulujące, dzięki czemu zmniejszają ryzyko progresji AMD. Wraz ze starzeniem się organizmu człowieka spada wchłanianie i przyswajanie składników odżywczych. W dalszej części artykułu opisano zależności pomiędzy podażą poszczególnych substancji odżywczych a ryzykiem progresji AMD.

WITAMINA D

Witamina D powstaje pod wpływem światła ultrafioletowego (UV) w wyniku konwersji prekursora 7-dehydrocholesterolu (7DHC) w witaminę D₃. Prekursor ten jest produkowany głównie (w ok. 80–100%) w skórze. Ilość witaminy D wytwarzanej u ludzi podlega sezonowym wahaniom. W strefie klimatu umiarkowanego przez prawie połowę roku ilość światła słonecznego jest zbyt mała, aby skóra człowieka mogła sama wytworzyć dostateczną ilość tej witaminy. Alternatywne źródło witaminy D stanowi dieta pokrywająca ok. 20% dziennego zapotrzebowania na nią. W produktach spożywczych występują dwie formy witaminy D: pochodzenia zwierzęcego – cholekalcyferol (witamina D₃) oraz roślinnego – ergokalcyferol (witamina D₂). Cholekalcyferol wchłania się w jelicie cienkim, zostaje przetransportowany do wątroby, gdzie łączy się z białkiem wiążącym witaminę D (DBP, *vitamin D binding protein*). W wątrobie zachodzi pierwszy etap biosyntezy aktywnej postaci witaminy D. Po enzymatycznej hydroksylacji powstaje witamina 25-(OH)D. Funkcję katalizatora tej reakcji pełni 25-hydroksylaza (CYP27A1, CYP3A4 oraz CYP2R1), która stanowi grupę hydroksylaz wchodzących w skład cytochromu P450. Witamina 25-(OH)D jest transportowana do nerek, gdzie z udziałem 1 α -hydroksylazy (CYP27B1) powstaje aktywna postać witaminy D – 1 α 25(OH)D₂ (kalcytriol). Kalcytriol należy do szerokiej grupy hormonów będących czynnikami transkrypcyjnymi genów dla białek docelowych. Biologiczne działanie kalcytriolu odbywa się za pośrednictwem wewnątrzkomórkowego receptora witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*). Odkrycie VDR w wielu tkankach zapoczątkowało badania nad nieklasycznymi, pozaszkieletowymi funkcjami witaminy D.

W 2014 r. Alsalem i wsp. opublikowali pracę dokumentującą obecność VDR w tkankach ludzkiego oka i potencjalny udział tego receptora w syntezie witaminy D [3]. Zespół ten poddał ocenie ludzkie fibroblasty twardówki (HSE, *human skin fibroblasts*), śródbłonek rogówki (HCEC-12, *human corneal endothelial cells-12*), niepigmentowany nabłonek ciała rzęskowego (ODM-2, *nonpigmented ciliary body epithelial*) i komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (ARPE-19, *adult retinal pigment epithelial-19*) pod kątem ekspresji m.in. VDR oraz enzymów aktywujących witaminę D₃ (1 α -hydroksylaza-CYP27B1, 25-hydroksylaza-CYP27A1 i CYP2R1) przy wykorzystaniu badań łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*), immunocytochemii i testów immunoenzymatycznych. Naukowcy wykazali, iż wszystkie wymienione typy komórek wyrażają ekspresję mRNA i białek dla wszystkich składników syntetyzujących i metabolizujących witaminę D. Każdy typ komórek oprócz ludzkich fibroblastów twardówki ma zdolność *in vitro* do przekształcania nieaktywnej formy 25-hydroksywitaminy D₃ w jej aktywną formę [3]. Witamina D₃ została uznana za hormon immu-

nomodulujący. Reguluje ona wrodzone i nabyte odpowiedzi immunologiczne [4]. Kalcytrol w warunkach *in vitro* hamuje produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty T CD4+ i indukuje fenotyp limfocytów T regulatorowych [5]. Wykazano, że endogenna konwersja 25(OH)D₃ hamuje prezentację antygenów komórek dendrytycznych i chemotaksję [6].

Witamina D jest modulatorem układu odpornościowego i współdziała z dwoma członkami rodziny H i I regulatorów aktywacji dopełniacza [7]. Uważa się, że kalcytrol moduluje adaptacyjną odpowiedź immunologiczną w celu zahamowania stanu zapalnego. Dodatkowo zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych przez komórki odpornościowe, spowalnia dojrzewanie komórek dendrytycznych i proliferację limfocytów T i B. W 2015 r. Millen i wsp. przeprowadzili badanie CAREDS, w którym opisali synergistyczny efekt między poziomem witaminy D a ekspresją białek kaskady dopełniacza. Badacze wykazali ponadto, że polimorfizmy białek niezbędnych do aktywacji kaskady dopełniacza zwiększają ryzyko AMD. Zaobserwowano ok. sześciokrotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia AMD wśród kobiet z niedoborem witaminy D (< 30 nmol/l) i dwoma allelami ryzyka dla czynnika H i I dopełniacza w porównaniu z kobietami niebędącymi nosicielkami alleli wysokiego ryzyka i z odpowiednim poziomem witaminy D (> 75 nmol/l) [8].

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej i Cukrzycy oraz panelu ekspertów z udziałem krajowych konsultantów specjalistycznych i przedstawicieli towarzystw naukowych wydane w 2018 r. zalecają ustalanie dawkowania witaminy D indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), ekspozycji na słońce, nawyków żywieniowych i stylu życia. U zdrowych osób dorosłych (w wieku 19–65 lat) opalających się w okresie od maja do września przez co najmniej 15 min między godz. 10.00 a 15.00, z odkrytymi przedramionami i nogami, bez kremu z filtrem suplementacja nie jest konieczna, chociaż nadal zalecana i bezpieczna. Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zaleca się dawkę 800–2000 IU/24 h, dobieraną w zależności od masy ciała i spożycia witaminy D w diecie przez cały rok. U osób starszych (> 65–75 lat) i u osób o ciemnej karnacji, ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej rekomendowana jest suplementacja witaminą D w dawce 800–2000 IU/24 h w zależności od masy ciała i spożycia witaminy w diecie przez cały rok [9]. U najstarszych seniorów (> 75 lat) ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, potencjalne zaburzenia wchłaniania i zmieniony metabolizm witaminy D zalecana jest suplementacja w ilości 2000–4000 IU/24 h w zależności od masy ciała i diety przez cały rok. W Polsce synteza skórna witaminy D może być skuteczna tylko wiosną i latem (od maja do września). Ekspozycja na słońce u dużej części populacji dorosłych jest

zazwyczaj bardzo ograniczona ze względu na rodzaj wykonywanej pracy [9].

Witamina D posiada właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne, dzięki czemu zmniejsza ryzyko wystąpienia AMD. Suplementacja witaminą D w populacji dorosłych jest zalecana ze względu na ograniczoną możliwość jej syntezy skórnej, co wynika z utrudnionej ekspozycji na słońce związanej z wykonywaną pracą oraz z szerokością geograficzną, na której leży Polska.

KAROTENOIDY – LUTEINA I ZEAKSANTYNA

W organizmie człowieka nie zachodzi synteza luteiny *de novo*, jest ona dostarczana wyłącznie z pożywieniem. Karotenoidy rozpuszczają się w tłuszczach, dlatego diety wysokotłuszczowe ułatwiają ich wchłanianie. Po dostarczeniu tych związków i rozpuszczeniu ich w soku żołądkowym następuje ich wchłanianie w postaci miceli. Transport odbywa się głównie – w 55% – przez lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), w 33% przez lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) i w 10–19% przez lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) [10]. Dystrybucja luteiny i zeaksantyny w LDL i HDL jest podobna. W przekrojowym badaniu opublikowanym w 2012 r. zaobserwowano związek między stężeniami luteiny i zeaksantyny a lipoproteinami. Stwierdzono ponadto, że zmiana stężeń lipoprotein może wpływać na poziom luteiny i zeaksantyny w siatkówce [11]. Transport luteiny do różnych tkanek ludzkich nie jest jednolity. Najwyższa koncentracja luteiny i zeaksantyny w organizmie ludzkim występuje w płamce, gdzie stanowią one główny składnik pigmentu plamki żółtej siatkówki. Badania przeprowadzone za pomocą mikroskopu konfokalnego pozwoliły przedstawić przestrzenne rozmieszczenie luteiny i zeaksantyny w siatkówce człowieka. Wykazano, że zeaksantyna jest skoncentrowana w dołku, rozciąga się od wewnętrznej do zewnętrznej błony granicznej, ze szczególnie wysokim stężeniem w zewnętrznej warstwie spłotowatej. Stężenie zeaksantyny gwałtownie spada w obwodowej części plamki. Luteina natomiast jest bardziej równomiernie rozmieszczona w płamce przy stosunkowo niższym stężeniu w porównaniu z zeaksantyną [12].

Luteina ze względu na obecność grup hydroksylowych w pierścieniu węglowym wykazuje większą polarność niż pozostałe karotenoidy. Budowa ta umożliwia jej lepsze wiązanie z tlenem w surowicy [13]. Luteina i zeaksantyna stanowią swoistego rodzaju wysokoenergetyczny filtr światła niebieskiego, chroniąc plamkę przed uszkodzeniami fotoooksydacyjnymi. Wykazano, że emisja fluorescencji w liposomach zawierających karotenoidy była niższa niż w próbach kontrolnych wolnych od karotenoidów po wystawieniu na działanie światła niebieskiego, co wskazuje na efekt filtra. Najwyższą skuteczność filtra odnotowano

w przypadku luteiny, następnie zeaksantyny, a w mniejszym stopniu β -karotenu [14]. Suplementacja karotenoidami może zmniejszyć wpływ stresu oksydacyjnego na siatkówkę poprzez osłabienie intensywności działania światła niebieskiego nawet o 90%. W warunkach fizjologicznych zmniejszenie szkodliwego wpływu światła niebieskiego na siatkówkę wynosi ok. 40% [15]. Dziś ma to duże znaczenie, gdyż nasze oczy są szczególnie narażone na działanie toksycznego światła niebieskiego pochodzącego ze smartfonów, komputerów i lamp LED coraz częściej stosowanych w pomieszczeniach.

Liczne badania potwierdzają przeciwzapalne właściwości luteiny i zeaksantyny. Badania *in vitro* pokazują, że luteina hamuje aktywację cząsteczek prozapalnych, takich jak czynnik jądrowy κ B (NF- κ B, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), a także ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) i cyklooksygenazy-2 (COX-2, *cyclooxygenase-2*) [16] oraz ma możliwy wpływ na poziom czynnika D szlaku aktywacji dopełniacza, biorącego udział w patogenie choroby AMD [17]. Luteina i zeaksantyna dodatkowo osłabiają ekspresję genów związanych ze stanem zapalnym [18]. Istnieją dowody wskazujące na możliwą korzystną rolę luteiny w zwiększaniu przeżywalności komórek glejowych po uszkodzeniu wywołanym hipoksją, co następuje poprzez regulację zarówno apoptozy, jak i autofagii [19].

W pracy Gale i wsp. przedstawiono związek między stężeniami luteiny i zeaksantyny w osoczu a występowaniem AMD. Zwiększone ryzyko wczesnej i późnej postaci AMD było znacząco wyższe u osób z niższymi stężeniami zeaksantyny w osoczu w porównaniu z osobami, u których stężenie było wysokie. Niskie stężenie luteiny i zeaksantyny lub samej luteiny w osoczu wiązało się z nieznacznym zwiększonym ryzykiem AMD. Wyniki przytoczonego badania potwierdzają, że zeaksantyna może chronić przed AMD [20].

Luteina ma stosunkowo wysoki profil bezpieczeństwa (GRAS, *generally recognized as safe*), na co wskazują liczne badania [10]. W oparciu o badanie AREDS2 rekomenduje się przyjmowanie luteiny i zeaksantyny razem, w proporcji 5 : 1. Zalecaną dawką luteiny jest 10 mg, zeaksantyny – 2 mg [21].

Luteina i zeaksantyna zmniejszą ryzyko wystąpienia wczesnej i późnej postaci AMD. Mają właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Są głównym składnikiem pigmentu plamki żółtej siatkówki, stanowią swoistego rodzaju filtr wysokoenergetyczny światła niebieskiego i w ten sposób chronią plamkę przed uszkodzeniami fotooksydacyjnymi.

KWASY OMEGA-3

Kwasy omega-3 to nienasycone kwasy tłuszczowe. Należą do nich m.in. kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozahek-

saenowy (DHA). Ludzki organizm nie potrafi wytwarzać ich sam. Ich źródłem jest pożywienie, głównie ryby morskie. Kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu i procesie wzrostu oraz różnicowania komórek. Kwasy omega-3 są budulcem fosfolipidów błon komórkowych i mitochondrialnych, mikrosomów, komórek układu nerwowego i siatkówki oka. W wielu badaniach wykazywały działanie m.in. przeciwzapalne, kardioprotekcyjne, hipotensyjne, przeciwmiażdżycowe. Korzystne właściwości DHA i EPA sugerują prawdopodobny mechanizm regulowania odpowiedzi zapalnej i immunologicznej w siatkówce. Liczne badania udowodniły korzystny wpływ kwasów omega-3 na zmniejszenie ryzyka AMD. W badaniu przeprowadzonym w USA na starszych bliźniętach płci męskiej stwierdzono, że częste spożycie ryb i wyższe spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 redukowało prawdopodobieństwo wystąpienia AMD, nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka. Częste jedzenie ryb – dwie lub więcej porcji tygodniowo – obniżyło ryzyko wystąpienia AMD. Ochronny efekt wchłaniania długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 był widoczny tylko wtedy, gdy spożycie kwasu linolowego (kwasu tłuszczowego omega-6) było niskie [22]. Podobne wnioski znajdujemy w publikacjach dotyczących potrzeby utrzymania właściwego stosunku kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 w diecie. Idealny stosunek omega-6 do omega-3 to 3 : 1–4 : 1 [22, 23]. Wyniki przedstawione przez Seddona i wsp. wskazują, że nadmierna ilość kwasów tłuszczowych omega-6 w diecie osłabia ochronne działanie kwasów tłuszczowych omega-3. Dodatkowo potwierdzono negatywny wpływ palenia papierosów jako czynnika ryzyka AMD: u aktywnych palaczy ryzyko to było prawie dwukrotnie większe, a u osób palących w przeszłości wynosiło 1,7 razy więcej niż u tych, które nigdy nie paliły [22].

Kwasy omega-3 zmniejszają ryzyko wystąpienia AMD poprzez regulację odpowiedzi zapalnej i immunologicznej w siatkówce. Ochronny efekt działa kwasów tłuszczowych omega-3 istnieje tylko wtedy, gdy jest utrzymany właściwy stosunek kwasów omega-6 i omega-3 w diecie.

KWAS FOLIOWY, WITAMINY B₆, B₁₂

Homocysteina (HCY) jest aminokwasem syntetyzowanym w organizmie z metioniny i stanowi produkt pośredni w procesie syntezy cysteiny. Przemiany homocysteiny pozostają w ścisłym związku z gospodarką witaminami B₆, B₁₂ i kwasem foliowym. Pomiar stężenia homocysteiny wykorzystuje się w ocenie ryzyka chorób o podłożu miażdżycowym i zakrzepowym. Jej wyższe wartości we krwi powodują m.in.: dysfunkcje śródbłonna, upośledzenie reaktywności naczyń oraz nasilenie procesów zapalnych [24, 25].

Niedobory witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego prowadzą do wzrostu stężenia HCY. Udowodniono związek między podwyższonymi stężeniami homocysteiny w surowicy a zwiększonym ryzykiem wystąpienia AMD. Zaobserwowano również zależność 10-letniego zachorowania na AMD od całkowitego spożycia witaminy B₁₂ i ekwiwalentu kwasu foliowego: zwiększone ryzyko wystąpienia AMD w ciągu 10 lat było istotnie związane z wyjściowym niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego. Ponadto suplementacja witaminą B₁₂ dodatnio korelowała z niskim ryzykiem wystąpienia AMD. Na zależności te nie miały wpływu dodatkowe czynniki mogące rzutować na wynik badania, takie jak: palenie, spożycie ryb i innych suplementów diety, a także parametry czynności nerek i liczba białych krwinek [26]. W 2009 r. opublikowano duże, randomizowane badanie WAFACS. Christen i wsp. ocenili wpływ przyjmowania kwasu foliowego i witamin z grupy B na częstość występowania AMD. Okres obserwacji wynosił ok. 7 lat. Grupa badawcza obejmowała ponad 5400 kobiet ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Uczestniczki losowo przydzielono do jednej z dwóch grup – otrzymującej kwas foliowy (2,5 mg/24 h), witaminę B₆ (50 mg/24 h) oraz witaminę B₁₂ (1 mg/24 h) lub do grupy placebo. W grupie kobiet przyjmujących kwas foliowy, witaminę B₆ i B₁₂ wykazano mniejsze o 35–40% ryzyko AMD w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie przyjmującej kwas foliowy i witaminę z grupy B poziom homocysteiny w osoczu zmniejszył się o 18,5% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Korzystny efekt suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ zaczął pojawiać się po blisko 2 latach obserwacji i utrzymywał się do końca badania [27].

Suplementacja kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ może obniżyć ryzyko wystąpienia AMD poprzez obniżenie poziomu homocysteiny w osoczu i zahamowanie procesów zapalnych. U osób starszych osiągnięcie optymalnego poziomu witaminy B₁₂ może stanowić problem z powodu złego wchłaniania. W tej grupie pacjentów alternatywą jest suplementacja witaminą B₁₂, która przyjmowana w większych dawkach charakteryzuje się większą biodostępnością niż pochodząca z naturalnych źródeł [28].

ANTYOKSYDANTY (CYNK, WITAMINY C I E)

Cynk jest niezbędnym minerałem w organizmie człowieka, gdyż pełni funkcję katalizatora ponad 300 enzymów. Odgrywa ważną rolę m.in. w funkcjonowaniu układu odpornościowego i krzepliwości krwi oraz stanowi istotny składnik obrony antyoksydacyjnej organizmu. Wykazano, że cynk uczestniczy w hamowaniu aktywacji dopełniacza i zwiększa zdolność przeciwutleniającą siatkówki, co może być istotne w ochronie przed AMD [29]. Badanie przeprowadzone w Australii i opublikowane w 2019 r. przez Deta-

rama i wsp. potwierdziło, że zmniejszone spożycie cynku w diecie wiązało się z większym prawdopodobieństwem obecności płynu podsiatkówkowego [30].

Cynk ma właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne, co może odgrywać rolę w zapobieganiu AMD.

Witaminy C i E są znane głównie ze swoich właściwości antyoksydacyjnych, polegających na eliminacji wolnych rodników odpowiedzialnych za uszkodzenia DNA.

FORMUŁA AREDS I AREDS2

Największe wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne dotyczące roli suplementów w diecie pacjentów z AMD to badania AREDS i AREDS2, przeprowadzone na grupach ponad 4 tys. osób.

Badanie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) zostało zaprojektowane tak, aby ocenić, wpływ przeciwutleniaczy oraz cynku obecnych w diecie na ryzyko rozwoju zaawansowanego AMD. Uczestników losowo przypisano do czterech grup codziennie otrzymujących odpowiednie doustne preparaty: grupa 1 otrzymywała przeciwutleniacze (500 mg witaminy C, 400 IU witaminy E i 15 mg β-karotenu), grupa 2 – cynk (80 mg w postaci tlenku cynku) i miedź (2 mg w postaci tlenku miedzi), grupa 3 – przeciwutleniacze plus cynk, a grupa 4 – placebo. Osoby z rozległymi druzami pośrednimi, dużymi druzami, niecentralnym zanikiem geograficznym w jednym bądź obojgu oczach, z zaawansowanym AMD lub ostrością wzroku < 20/32 w jednym oku przyjmujący przeciwutleniacze w połączeniu z cynkiem miały najmniejsze ryzyko progresji AMD lub utraty ostrości wzroku o 15 bądź więcej liter. Korzystny wpływ przeciwutleniaczy w połączeniu z cynkiem spowodował spadek względnego ryzyka progresji AMD do postaci zaawansowanej o 25%. Obniżenie ryzyka progresji AMD w grupie osób przyjmujących tylko przeciwutleniacze wynosiło 17%, natomiast wśród badanych przyjmujących jedynie cynk – 21%. Dawka β-karotenu zastosowana w tym badaniu wynosiła 15 mg/24 h. Inne badania z zastosowaniem podobnych dawek β-karotenu u osób z grupy wysokiego ryzyka raka płuc (palacze papierosów) wykazały zwiększoną częstość występowania raka i śmiertelności [31]. Komitet monitorujący bezpieczeństwo badania AREDS zalecił palaczom zaprzestanie stosowania leków zawierających β-karoten.

W kolejnym badaniu, AREDS2, którego wyniki opublikowano w 2013 r., wzięło udział ok. 70% uczestników badania AREDS. Ze składu pierwotnej formuły AREDS usunięto β-karoten ze względu na jego potencjalne działanie rakotwórcze u osób palących, zmniejszono również dawkę cynku do 25 mg. Formułę AREDS2 wzbogacono o kwasy omega-3 (DHA, EPA), luteinę oraz zeaksantyne. Średni czas trwania badania wyniósł 5 lat. Badanie AREDS2, podobnie jak badanie AREDS, potwierdziło obniżenie ryzyka progresji AMD wśród pacjentów uzupełniających dietę zestawem

antyoksydantów: witaminami C, E, cynkiem, miedzią, oraz luteiną (10 mg), zeaksantyną (2 mg) i kwasami omega-3 (DHA, EPA) [21].

PODSUMOWANIE

Przedstawione w tej pracy wyniki badań wskazują na istotną rolę suplementacji w diecie chorych na AMD.

U pacjentów z AMD warto zalecać suplementację takimi składnikami, jak: luteina, zeaksantyna, kwasy omega-3, cynk, kwas foliowy i witaminy D, B₆, B₁₂, C, E, a także pro-

wadzenie zdrowego trybu życia z ograniczeniem ekspozycji oczu na działanie promieniowania UV. Omówione w pracy witaminy, minerały oraz karotenoidy mają właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, dzięki czemu zmniejszają ryzyko progresji AMD. U osób starszych osiągnięcie optymalnego poziomu witamin, minerałów i karotenoidów może stanowić problem z powodu złego wchłaniania. W tej grupie alternatywą jest suplementacja. W związku z powyższym należy zapewnić odpowiednią podaż tych substancji w diecie pacjentów z AMD.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Iwona Kusz vel Sobczuk

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklonego,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1
e-mail: iwona.kuszvelsobczuk@wp.pl

ORCID

Iwona Kusz vel Sobczuk – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7047-4696>
Anna Świąch – ID – <http://orcid.org/0000-0002-2238-6966>

Piśmiennictwo

1. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73: 1765-86.
2. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 589-98.
3. Alsalem JA, Patel D, Susarla R et al. Characterization of Vitamin D Production by Human Ocular Barrier Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(4): 2140-7.
4. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76: 315-25.
5. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009; 183: 5458-67.
6. Bartels LE, Hvas CL, Agnholt J et al. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10: 922-8.
7. Kaarniranta K, Pawlowska E, Szczepanska J et al. Can vitamin D protect against age-related macular degeneration or slow its progression? *Acta Biochim Pol.* 2019; 66(2): 147-58.
8. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(10): 1171-9.
9. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric endocrinology and Diabetes and the expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 246.
10. Li LH, Chung-Yung Lee J, Hang Leung H et al. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1721.
11. Renzi LM, Hammond BR Jr, Dengler M et al. The relation between serum lipids and lutein and zeaxanthin in the serum and retina: Results from cross-sectional, case-control and case study designs. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 33.
12. Li B, George EW, Rognon GT et al. Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117: 12352-8.
13. Li SY, Fu ZJ, Lo AC. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012: 426769.
14. Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 391: 160-4.

15. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Ann Rev Nutr.* 2003; 23: 171-201.
16. Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER et al. Lutein: More than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-15.
17. Tian Y, Kijlstra A, Webers CAB et al. Lutein and Factor D: Two intriguing players in the field of age-related macular degeneration. *Arch Biochem Biophys.* 2015; 572: 49-53.
18. Bian Q, Gao S, Zhou J et al. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53: 1298-307.
19. Fung FK, Law BY, Lo AC. Lutein Attenuates Both Apoptosis and Autophagy upon Cobalt (II) Chloride-Induced Hypoxia in Rat Muller Cells. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0167828.
20. Gale CR, Hall NF, Phillips DIW et al. Lutein and Zeaxanthin Status and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 2461-5.
21. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 2005-15.
22. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette Smoking, Fish Consumption, Omega-3 Fatty Acid Intake, and Associations With Age-Related Macular Degeneration The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124(7): 995-1001.
23. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 1191-9.
24. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004; 11(suppl 1): S56-64.
25. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 335-41.
26. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E et al. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(1): 129-35.
27. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Folic Acid, Vitamin B6, and Vitamin B12 in Combination and Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Women. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 335-41.
28. Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B-12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 572-3.
29. Smailhodzic D, Van Asten F, Blom A et al. Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2014; 9(11): e112682.
30. Dharamdasani Detaram H, Mitchell P, Russell J et al. Dietary zinc intake is associated with macular fluid in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 48(1): 61-8.
31. 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.

Wkład autorów:

Iwona Kusz vel Sobczuk: konceptualizacja, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, recenzja i edytowanie; Anna Święch: recenzja i edytowanie.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

Iwona Kusz vel Sobczuk: conceptualization, writing and preparation of an original project, review and editing; Anna Święch: review and editing.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.