ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.322624

Rola stresu oksydacyjnego w chorobach siatkówki

The role of oxidative stress in retinal diseases

Anna Nowińska[1,2]

[1] Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

[2] Oddział Okulistyczny, Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

NAJWAŻNIEJSZE

Stres oksydacyjny to wspólny mechanizm patofizjologiczny zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) oraz retinopatii cukrzycowej (DR). Strategie terapeutyczne z zastosowaniem antyoksydantów wspomagają naturalne mechanizmy ochronne, hamując progresję i zapobiegając powikłaniom AMD i DR.

HIGHLIGHTS

Oxidative stress is a common pathophysiological mechanism for age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR). Antioxidant--based therapeutic strategies act as a support of natural protective mechanisms preventing progression and complications of AMD and DR.

STRESZCZENIE

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie wielu chorób związanych ze starzeniem się organizmu, w tym miażdżycy, chorób neurodegeneracyjnych, cukrzycy oraz chorób siatkówki. Siatkówka jest tkanką szczególnie narażoną na niekorzystne działanie stresu oksydacyjnego, gdyż charakteryzuje się wysoką przemianą materii i dużym zużyciem tlenu w porównaniu z innymi tkankami ciała. W artykule przeglądowym omówiono związek między mechanizmami komórkowymi zaburzonej homeostazy prooksydacyjno-antyoksydacyjnej a rozwojem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz retinopatii cukrzycowej. Opisane są również naturalne mechanizmy obronne zachowania homeostazy redoks oraz strategie terapeutyczne oparte na zastosowaniu antyoksydantów.

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, antyoksydanty, siatkówka, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia cukrzycowa

ABSTRACT

Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of many diseases associated with aging, including atherosclerosis, neurodegenerative diseases, diabetes, and retinal diseases. The retina is a tissue that is particularly susceptible to the adverse effects of oxidative stress, as it is characterized by high metabolic rate and high oxygen consumption compared to other body tissues. This review article discusses the relationship between the cellular mechanisms of impaired prooxidant-antioxidant homeostasis and the development of age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. Natural defense mechanisms of maintaining redox homeostasis and therapeutic strategies based on the use of antioxidants are also described.

Key words: oxidative stress, antioxidants, retina, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy

For non-commercial use only
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

STRES OKSYDACYJNY. PATOFIZJOLOGIA I CZYNNIKI WYZWALAJĄCE

Tworzenie reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i reaktywnych form azotu (RNS, *reactive nitrogen species*) to fizjologiczny proces komórkowy niezbędny dla wielu reakcji metabolicznych, takich jak aktywacja czynników transkrypcyjnych czy regulacja procesów fosforylacji białek. ROS i RNS to cząsteczki chemiczne, które zawierają atomy tlenu z niesparowanym elektronem (rodniki) lub wiązania O-O cechujące się bardzo dużą reaktywnością chemiczną. Około 90% ROS jest wytwarzanych przez mitochondrialny łańcuch transportu elektronów, ale mogą być również wytwarzane przez łańcuchy elektronów w siateczce śródplazmatycznej. Produkcja ROS/RNS jest stale równoważona przez system obrony antyoksydacyjnej przed wystąpieniem uszkodzeń oksydacyjnych makromolekuł komórkowych, takich jak kwasy nukleinowe, lipidy błonowe i białka komórkowe. W zdrowej komórce zachowana jest odpowiednia homeostaza prooksydacyjno-antyoksydacyjna. Jednak gdy produkcja ROS przekracza możliwości systemu obrony antyoksydacyjnej, pojawia się stres oksydacyjny, który przyczynia się do patogenezy wielu chorób. Udowodniono, że nasilenie stresu oksydacyjnego narasta z wiekiem, ma ścisły związek ze stanem zapalnym oraz działaniem układu immunologicznego, zależy od czynników genetycznych, a także czynników związanych ze stylem życia [1].

Do najważniejszych czynników egzogennych zależnych od trybu życia i zwiększających stres oksydacyjny należą: palenie papierosów, picie alkoholu, przyjmowanie niektórych leków (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doksorubicyny, cisplatyny, chlorpromazyny), infekcje, niedobór antyoksydantów i nadmiar zanieczyszczeń chemicznych w diecie, promieniowanie radiacyjne, światło ultrafioletowe, substancje zanieczyszczające środowisko (O_3, NO_3, SO_2), brak aktywności fizycznej lub zbyt duża aktywność [2, 3]. Postęp w medycynie, zdrowiu publicznym i opiece społecznej spowodował szybki wzrost populacji i zmiany demograficzne skutkujące większym odsetkiem osób w wieku powyżej 60 lat. W 1950 r. tylko 8% światowej populacji miało więcej niż 60 lat. Odsetek ten wzrósł do 13,5% w 2020 r. i oczekuje się, że do 2100 r. wzrośnie do 28,2%. Proces globalnego starzenia się oraz ponadtrzykrotny wzrost światowej populacji między 1950 r. a 2020 r. oznaczają, że obecnie jest więcej osób starszych niż kiedykolwiek wcześniej [4]. Konsekwencją starzenia się społeczeństwa jest zwiększona zapadalność na choroby okulistyczne wieku podeszłego, w tym na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*), cukrzycę, zaćmę, jaskrę oraz zespół suchego oka.

MECHANIZMY OBRONNE ZACHOWANIA HOMEOSTAZY REDOKS

Aby przeciwdziałać destrukcyjnym efektom ROS, komórki są wyposażone w złożony, trójstopniowy system obrony antyoksydacyjnej. Pierwszy stopień obejmuje enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, *superoxide dismutase*), katalaza (CAT, *catalase*) i peroksydaza glutationowa (GPx, *glutathione peroxidase*). Druga linia obrony antyoksydacyjnej obejmuje przeciwutleniacze o małej masie cząsteczkowej, takie jak witamina C, witamina E, flawonoidy czy karotenoidy. Trzecia linia obrony antyoksydacyjnej opiera się na enzymatycznym usuwaniu utlenionych cząsteczek [5].

SOD katalizuje reakcję, w której anionorodnik ponadtlenkowy ulega spontanicznej dysmutacji do nadtlenku wodoru i tlenu. Nadtlenek wodoru jest usuwany w następnym etapie przez CAT i GPx. Prawidłowy przebieg tych reakcji chemicznych gwarantuje obecność kilku kofaktorów: koenzymu Q10 (ubichinon), miedzi, manganu, cynku oraz selenu. Zaburzenia ekspresji SOD zostały powiązane z występowaniem wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych (np. stwardnienia zanikowego bocznego), sercowo-naczyniowych oraz nowotworowych. Zaburzenia ekspresji CAT zostały powiązane z chorobami Parkinsona i Alzheimera, schizofrenią, nadciśnieniem tętniczym czy chorobami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca, bielactwo czy choroba Wilsona. GPx odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu trzustki i jej ochronie przed uszkodzeniami wywołanymi stresem oksydacyjnym. Obserwacje te sugerują, że GPx odgrywa ważną rolę w zapobieganiu wystąpieniu cukrzycy. Dodatkowo zaburzenia GPx stwierdzono w pląsawicy Huntingtona, niektórych nowotworach i w chorobie Crohna [5].

Witamina C jest rozpuszczalnym w wodzie przeciwutleniaczem, który ma właściwości usuwania wolnych rodników, hamuje peroksydację lipidów, białek, węglowodanów i kwasów nukleinowych. Kwas askorbinowy bierze udział w regenerowaniu przeciwutleniaczy hydrofobowych: α-tokoferolu i β-karotenu, z ich postaci rodnikowych. Źródłem witaminy C są przede wszystkim warzywa i owoce: natka pietruszki, czarne porzeczki, owoce kiwi, czerwona papryka, warzywa kapustne, truskawki oraz owoce cytrusowe [6]. Mianem witaminy E określa się związki organiczne rozpuszczalne w tłuszczu należące do tokoferoli i tokotrienoli. Aktywność antyoksydacyjna witaminy E związana jest z obecnością grupy hydroksylowej w pierścieniu chromanolowym. α-tokoferole są ważnymi składnikami błony lipidowej oraz zachowują jej integralność w mechanizmie hamowania procesu peroksydacji lipidów. Podstawowym źródłem witaminy E są tłuszcze roślinne, wśród nich oleje: z zarodków pszenicy, słonecznikowy, krokoszowy. Witamina E jest obecna w produktach zbożowych, orzechach, warzywach, produktach mięsnych oraz mlecznych [6].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

Flawonoidy to duża rodzina roślinnych związków polifenolowych, tworzonych przez 12 podklas w zależności od struktury chemicznej. Właściwości antyoksydacyjne flawonoidów zależą od liczby i położenia grup hydroksylowych, co potwierdza ich zdolność do chelatowania jonów metali o aktywności redoks, takich jak żelazo i miedź. Mechanizmy dezaktywacji ROS obejmują przeniesienie elektronów i/lub przeniesienie atomów wodoru do grup hydroksylowych oraz nadtlenkowych, co prowadzi do powstawania rodników flawonoidowych o niskiej reaktywności [5]. Ponadto flawonoidy mają zdolność modulowania szlaków sygnalizacji komórkowej. Kliniczne efekty obejmują wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, a także cukrzycy. W badaniu EPIC-InterAct, w którym udział wzięło 16 835 ochotników bez cukrzycy i 12 043 chorych na cukrzycę, wykazano pozytywny związek między spożyciem flawonoidów a zmniejszeniem ryzyka cukrzycy typu 2 [7].

Karotenoidy to naturalnie występujące czerwone, pomarańczowe i żółte pigmenty wytwarzane przez rośliny, bakterie, grzyby i algi. Karotenoidy odgrywają ważną rolę w neutralizacji wielu ROS (w tym tlenu singletowego) za pośrednictwem różnych mechanizmów [8]. Karotenoidy mogą zwiększać aktywność enzymów antyoksydacyjnych, głównie przez aktywację szlaku zależnego od jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (Nrf2, *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) [8, 9]. Luteina i zeaksantyna obecne w siatkówce pochłaniają prawie 90% światła niebieskiego, chroniąc ją przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi światłem [10].

Oksydaza hemowa (HO-1, *hemoxygenase-1*) jest kluczowym przeciwutleniaczem, który pośredniczy w procesie degradacji endogennego żelaza protoporfiryny hemu. W tej reakcji uwalniane są metabolity, takie jak tlenek węgla, żelazo i biliwerdyna. Silna aktywność antyoksydacyjna tych metabolitów może pomóc w obronie przed nadtlenkami, nadtlenoazotynem, rodnikami hydroksylowymi i ponadtlenkowymi. HO-1 jest również kluczowym regulatorem komórek zapalnych. Modulowanie ekspresji HO-1 może być obiecującą strategią terapeutyczną w chorobach oczu związanych z wiekiem [11].

CHOROBY SIATKÓWKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Wśród związanych z wiekiem chorób siatkówki, u których podłoża leży nadmierna aktywacja stresu oksydacyjnego, wymieniane są AMD i retinopatia cukrzycowa (DR, *diabetic retinopathy*).

AMD dotyka jedną na osiem osób w wieku ponad 60 lat i jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób starszych w krajach rozwiniętych [12]. Szacuje się, że AMD występuje u 8,69% populacji świata. W 2020 r. na AMD chorowało 196 milionów osób, natomiast do 2040 r. przewiduje się, że rozpowszechnienie wzrośnie do 288 milionów [13]. Populacja chorych na AMD stale rośnie, występują jednak różnice etniczne i regionalne. Szacuje się, że częstość występowania AMD w Europie wynosi 12,33%, w Azji 7,38%, a w Afryce 7,53% [14].

Kolejną chorobą, której częstość występowania wiąże się z wiekiem, jest cukrzyca. Została ona uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za epidemię XXI w. Na podstawie danych dotyczących rozpowszechnienia podanych przez *International Diabetes Federation* (IDF) przewiduje się, że w 2030 r. liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 522 milionów, a w 2045 r. do 700 milionów na całym świecie [15]. DR występuje u ok. 30% pacjentów z cukrzycą. Po 20 latach cukrzycy ok. 99% pacjentów z cukrzycą typu 1 i 60% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma cechy DR [16, 17]. Co więcej, wśród osób w wieku produkcyjnym, czyli od 20 do 74 lat, DR jest jedną z trzech głównych przyczyn ślepoty [18].

STRES OKSYDACYJNY W PATOMECHANIZMIE AMD

AMD jest chorobą wieloczynnikową, w której patogenezie odgrywają rolę starzenie się komórek oraz czynniki genetyczne i środowiskowe.

Siatkówka jest tkanką charakteryzującą się wysoką przemianą materii i dużym zużyciem tlenu w stosunku do innych tkanek. Dodatkowo, wysokie stężenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acid*) występujących w zewnętrznych segmentach fotoreceptorów sprawia, że siatkówka jest szczególnie podatna na uszkodzenia wywołane stresem oksydacyjnym. PUFA są szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny, ponieważ ROS inicjują reakcję łańcuchową peroksydacji lipidów (LPO, *lipid peroxidation*) [19]. Nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*) jest więc wystawiony na działanie wysokiego stężenia tlenu, a także dużej ilości ROS. Tylko więc sprawnie działające mechanizmy naprawcze mogą zapewnić stan równowagi redoks [1]. W badaniach podstawowych wykazano, że stres oksydacyjny powoduje zarówno śmierć komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, jak i późniejsze uszkodzenie fotoreceptorów podczas progresji AMD. Rola komórek RPE jest wielokierunkowa, pośredniczą one w transporcie substancji odżywczych i płynów między fotoreceptorami a naczyniami włosowatymi naczyniówki, tworzą zewnętrzną barierę krew–siatkówka, a także usuwają zewnętrzne segmenty fotoreceptorów i produkty przemiany materii. Degeneracja lub dysregulacja RPE jest cechą charakterystyczną patogenezy AMD. Dodatkowy mechanizm choroby polega na występowaniu zaburzeń unaczynienia i następowego niedotlenienia siatkówki. To z kolei indukuje śmierć komórek na drodze nekroptozy, apoptozy i ferroptozy [1, 3].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

Ferroptoza to nowo opisana forma regulacyjnej śmierci komórek charakteryzująca się zależną od żelaza akumulacją hydroperoksydów lipidowych. Udowodniono, że odgrywa ona kluczową rolę w patogenezie AMD [20]. W procesie tym odkładanie się żelaza prowadzi do powstawania ROS i stresu oksydacyjnego w reakcji Fentona, która dodatkowo sprzyja peroksydacji lipidów i następowo powoduje uszkodzenie błon komórkowych [21]. Ponadto zaburzony metabolizm żelaza w mitochondriach i produkcja ROS mają znaczący wpływ na aktywację ferroptozy. W badaniach z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej stwierdzono, że uszkodzenie mitochondrium nabłonka barwnikowego jest jedną z podstawowych cech patofizjologicznych AMD. Co więcej, liczba uszkodzeń i fragmentacji mitochondrialnego DNA w komórkach RPE jest skorelowana ze stopniem ciężkości AMD [22–24].

STRES OKSYDACYJNY W PATOMECHANIZMIE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Jednym z głównych efektów komórkowych hiperglikemii jest aktywacja stresu oksydacyjnego, która prowadzi do pobudzenia szeregu szlaków patologicznych, w tym aktywacji naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz szeregu cytokin prozapalnych, takich jak IL-1b, IL-6, IL-8, MCP1 (białko chemotaktyczne monocytów, *monocyte chemoattractant protein-1*), TNF-α (czynnik martwicy nowotworów, *tumor necrosis factor α*), ICAM1 (międzykomórkowa cząstka adhezyjna 1, *intercellular adhesion molecule 1*), SDF-1 (stromalny czynnik wzrostu 1, *stromal cell-derived factor 1*) [25, 26]. Komórki, które są szczególnie podatne na to uszkodzenie, to komórki śródbłonka naczyń siatkówki, ale uszkodzenie to dotyczy również innych, takich jak komórki Mullera, RPE, fotoreceptory czy perycyty. Na poziomie molekularnym przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia mitochondrium, a także zaburzenia stosunku formy zredukowanej do formy utlenionej dinukleotydu nikotynamidoadeninowego ($NADH/NAD^+$, *nicotinamide adenine dinucleotide*). To w konsekwencji doprowadza do aktywacji izoform oksydazy NADPH (NOX, *NADPH oxidase*) i nadprodukcji ROS. Nadprodukcja ROS odpowiada za bezpośrednie uszkodzenie struktur komórkowych, a także za aktywację kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*), tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*), zwiększenie ekspresji receptora AGE (RAGE) i jego ligandów oraz zwiększony przepływ przez szlak poliolowy [25–28].

Ważnym aspektem zaburzonej równowagi oksydacyjnej jest efekt pamięci metabolicznej. W praktyce klinicznej oznacza to zwiększone ryzyko retinopatii po przejściowym okresie słabej kontroli glikemii, nawet jeżeli aktualnie glikemia jest intensywnie kontrolowana. U pacjentów efekt pamięci metabolicznej jest widoczny w okresie ponad 10 lat po wprowadzeniu intensywnej kontroli glikemii. Na poziomie komórkowym stres oksydacyjny, który utrzymuje się po przejściowej ekspozycji na wysokie stężenie glukozy, odgrywa kluczową rolę w pamięci metabolicznej. Mechanizm ten jest regulowany przez modyfikacje epigenetyczne, trwałe uszkodzenia DNA w jądrze komórkowym i mitochondriach oraz ustalone zaburzenia w szlakach sygnałowych kontrolujących produkcję ROS [29, 30].

ROLA ANTYOKSYDANTÓW W AMD

Strategie terapeutyczne mające na celu zahamowanie stresu oksydacyjnego obejmują suplementację przeciwutleniaczami w celu wychwytywania ROS, a także modulację szlaków sygnałowych komórek, które regulują produkcję ROS oraz mechanizmy obrony antyoksydacyjnej.

Wyniki prospektywnych, wieloośrodkowych, randomizowanych, epidemiologicznych badań interwencyjnych wskazują na ważną rolę suplementacji bazującej na składnikach o działaniu antyoksydacyjnym w profilaktyce oraz hamowaniu progresji AMD.

Przykładem badań, które w sposób istotny zmieniły praktykę kliniczną, są badania AREDS/AREDS2 (*The Age-Related Eye Disease Study*). Badanie AREDS zostało przeprowadzone na grupie 4757 osób, trwało 9 lat (od 1992 r.). Badanie AREDS2 obejmowało grupę 4203 osób i trwało 6 lat (od 2006 r.). Najważniejszy wniosek z tych badań to stwierdzenie, że przyjmowanie suplementów formuły AREDS/AREDS2 zmniejsza ogólne ryzyko progresji AMD o 25% i aż o 34% w grupach wysokiego ryzyka obejmujących pacjentów ze średnio zaawansowanym AMD (w jednym oku lub obojgu oczach) oraz pacjentów z zaawansowanym AMD w jednym oku (zmniejszenie ryzyka progresji w drugim oku) [31, 32]. W tabeli 1 przedstawiono skład formuły AREDS/AREDS2. W najnowszym przeglądzie systematycznym Cochrane, opublikowanym w 2023 r. (który jest aktualizacją przeglądu systematycznego z 2017 r.), autorzy Evans i Lawrenson

TABELA 1

Skład formuły AREDS/AREDS 2 (*The Age-Related Eye Disease Study*)

Składnik	Skład AREDS	Skład AREDS2
Witamina C	500 mg	500 mg
Witamina E	400 IU	400 IU
β-karoten	15 mg	-
Miedź	2 mg	2 mg
Cynk	80 mg	25 mg
Luteina	-	10 mg
Zeaksantyna	-	2 mg
DHA/EPA	-	DHA 350 mg/EPA 650 mg

DHA - kwas dokozaheksaenowy; EPA - kwas eikozapentaenowy.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

doszli do wniosku, że dowody o umiarkowanej pewności sugerują, iż suplementacja witaminami i minerałami antyoksydacyjnymi (AREDS: witaminy C, E, β-karoten, miedź i cynk) prawdopodobnie spowalnia postęp AMD do późnej postaci choroby. Osoby z pośrednim AMD odnoszą większe korzyści ze stosowania suplementów antyoksydacyjnych, ponieważ ryzyko progresji jest u nich wyższe niż u osób z wczesnym AMD. Badania również potwierdzają stwierdzenie, że luteina/zeaksantyna może być odpowiednim zamiennikiem β-karotenu stosowanego w oryginalnej formule AREDS. Autorzy uwzględnili 26 badań przeprowadzonych w USA, Europie, Chinach oraz Australii. W badaniach tych łącznie wzięły udział 11 952 osoby w wieku od 65 do 75 lat, w grupie badanej dominowały kobiety (średnio 56%) [33, 34].

Badanie WAFACS (*Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study*) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem kontrolowanym placebo, w którym oceniano, czy połączenie kwasu foliowego, witaminy B_6 i witaminy B_{12} może zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową z co najmniej trzema czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Badanie WAFACS rozpoczęto w 1998 r. 2607 badanych kobiet włączono do grupy przyjmującej kwas foliowy/witaminy B_6/B_{12}, a 2598 było w grupie placebo. Wyniki wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia AMD o 35–40% w grupie badanej [35].

Badanie CAREDS (*Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study*) Inicjatywy na Rzecz Zdrowia Kobiet (WHI, *Women's Health Initiative*) zaprojektowano w celu oceny wpływu karotenoidów (luteiny i zeaksantyny) na częstość występowania starczej zaćmy jądrowej oraz AMD. W latach 2001–2004 do programu CAREDS zgłosiło się 2005 kobiet. W tym badaniu ryzyko AMD było najwyższe u osób z niedoborem witaminy D i dwoma allelami ryzyka dla genotypu CFH (czynnik F układu dopełniacza, *complement factor F*) i CFI (czynnik I układu dopełniacza, *complement factor I*), co sugeruje synergistyczny efekt między stężeniem witaminy D a funkcją białek kaskady dopełniacza. Kolejne dwa wnioski z badania dotyczyły wpływu luteiny i zeaksantyny: składniki te są umiarkowanie powiązane ze zmniejszoną częstością występowania zaćmy jądrowej u starszych kobiet, a także pełnią funkcję ochronną w pośrednim stadium AMD u zdrowych kobiet poniżej 75. r.ż. [36–38].

INNE STRATEGIE ANTYOKSYDACYJNE W AMD

Risuteganib reguluje funkcję mitochondrium i zmniejsza odpowiedź na stres oksydacyjny w celu przywrócenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. Jest to peptyd antyintegrynowy oddziałujący na liczne heterodimery integryn zaangażowane w patofizjologię AMD. NCT03626636 było prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem wieloośrodkowym, które porównywało pod względem bezpieczeństwa i skuteczności dawkę 1,0 mg risuteganibu z pozorowanym wstrzyknięciem doszklistkowym u pacjentów z pośrednim AMD. Risuteganib został uznany za lek bezpieczny i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. Badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy: 48% pacjentów leczonych risuteganibem (tydzień 28.) i 7% pacjentów leczonych pozornie (tydzień 12.) uzyskało ≥8 liter od wartości początkowej ostrości wzroku (p=0,013). W 2023 r. producent, Allegro Ophthalmics LLC, otrzymał zgodę FDA w ramach specjalnej oceny protokołu na zaprojektowanie badania klinicznego fazy IIb/III dla leku risuteganib w leczeniu pośredniego AMD.

ALK-001 to zmodyfikowana forma witaminy A z izotopem deuteru zastępującym węgiel 20 (octan C20-D3-retinylu lub deuterowana witamina A C20). Ma ona na celu zmniejszenie dimeryzacji witaminy A. Lek przyjmowany raz dziennie w postaci kapsułki zastępuje naturalną witaminę A w organizmie. Badanie kliniczne SAGA finansowane przez firmę Alkeus Pharmaceuticals, Inc. to podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALK-001 u pacjentów z zanikiem geograficznym wtórnym do AMD. Orientacyjna data zakończenia badania to pierwsza połowa 2024 r. Wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Elamipretyd w badaniach przedklinicznych normalizował strukturę i funkcję mitochondriów oraz poprawiał funkcje komórek w szerokim spektrum chorób, w tym sercowo-naczyniowych, metabolicznych, neurodegeneracyjnych i genetycznych chorób mitochondrialnych. Elamipretyd łatwo przenika błony komórkowe i lokalizuje się w wewnętrznej błonie mitochondriów, gdzie wchodzi w interakcję z kardiolipiną. Badanie ReCLAIM-2 finansowane przez firmę Stealth BioTherapeutics Inc. oceniało bezpieczeństwo, skuteczność i farmakokinetykę elamipretydu u pacjentów z AMD z pozadołkowym zanikiem geograficznym. Leczenie polegało na codziennym podskórnym wstrzykiwaniu 40 mg elamipretydu przez 48 tygodni, po czym następował 4-tygodniowy okres obserwacji. Wyniki opublikowano w 2023 r. Lek korzystnie wpływał na poprawę ostrości wzroku i integralność fotoreceptorów.

SUPLEMENTY DIETY W RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Wyniki badań wskazują na ochronne działanie polifenoli w zapobieganiu rozwojowi DR. Resweratrol to nieflawonoidowy związek polifenolowy, który działa przeciwutleniająco, przeciwzapalnie i ochronnie na układ sercowo-naczyniowy. W badaniach in vitro wykazywał działanie

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

neuroprotekcyjne w stosunku do komórek zwojowych siatkówki oraz ochronne w stosunku do siatkówki i naczyń krwionośnych przed apoptozą wywołaną nadtlenkiem wodoru. Resweratrol istotnie zmniejsza poziom ekspresji acetylowanych białek NF-κB (*nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells*), p65 i p53, a tym samym hamuje uszkodzenia oksydacyjne, stan zapalny i apoptozę, czyli główne składowe patofizjologiczne DR [28, 39, 40]. Ponadto pod wpływem resweratrolu komórki siatkówki w środowisku o wysokim stężeniu glukozy hamują akumulację VEGF, TGF-β_1 (transformujący czynnik wzrostu β_1; *transforming growth factor β_1*), COX-2 (cyklooksygenaza indukowana 2; *cyclooxygenase 2*), IL-6 i IL-8, a także tłumią aktywację PKC i degradację koneksyny 43. W modelu zwierzęcym resweratrol zmniejsza przepuszczalność naczyń siatkówki i obniża stężenie cytokin prozapalnych, np.: IL-1, IL-6, TNF, IFN (interferon), MCP-1, czynników NF-κB , TNF-α oraz VEGF [39, 41, 42].

Kurkumina jest kolejnym polifenolem o udowodnionym działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, przeciwnowotworowym, neuroprotekcyjnym oraz poprawiającym parametry mikrokrążenia w siatkówce [42]. Na poziomie molekularnym działanie kurkuminy jest wielokierunkowe. Zmniejsza ona aktywność czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostu, VEGF, jak również działa przeciwzapalnie przez zmniejszenie ekspresji TNF-α, IL-1, IL-6 i IL-8. W warunkach hiperglikemii kurkumina aktywuje ekspresję HO-1 przez aktywację Nrf2 i przeciwdziała tym samym uszkodzeniom wywołanym przez hiperglikemię [43].

Inne substancje o działaniu antyoksydacyjnym wykazujące potencjalny pozytywny wpływ hamujący negatywne skutki hiperglikemii to: kwas betulinowy, kwas ferulowy, grupa antagonistów RAGE (np. TTP488 – azeliragon), grupa antagonistów NOX-4 (np. karotenoidy oraz lowastatyna), grupa aktywatorów Nrf2 (np. fenofibraty, kwas maslinowy). Dodatkowo pozytywny efekt w badaniach linii komórkowych powodowały trycyna, urolityna A, kwercetyna oraz sulforafan [28, 42, 44].

Antyoksydanty powodowały istotny efekt hamujący ROS w badaniach przedklinicznych. Przeprowadzono szereg eksperymentów na liniach komórkowych, in vitro oraz w modelu zwierzęcym cukrzycy, które jednoznacznie to potwierdziły. W ostatnich latach przeprowadzono również badania kliniczne dotyczące stosowania skojarzonej terapii antyoksydacyjnej w leczeniu DR [28]. Część z nich zakończono jednak ze względu na brak możliwości wykazania statystycznie istotnej roli suplementacji antyoksydantami w codziennej praktyce klinicznej. Przyczyny takiego stanu są wielokierunkowe. Jedną z nich jest złożona natura DR oraz niejednorodny charakter grup pacjentów. Warto pamiętać, że wiele czynników ryzyka jest związanych z rozwojem DR, są to m.in.: czas trwania cukrzycy, stopień kontroli metabolicznej wyrażony stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, ciąża, niski status socjoekonomiczny, pochodzenie etniczne, starszy wiek, stan po transplantacji nerki, obturacyjny bezdech senny oraz obecność nefropatii. W literaturze brakuje także jednoznacznego określenia biodostępności i danych dotyczących metabolizmu poszczególnych polifenoli. Na ostateczne stężenie terapeutyczne w siatkówce wpływa więc szereg czynników, od wchłaniania w przewodzie pokarmowym, poprzez skład mikrobiomu jelitowego, po transport zależny od bariery krew–siatkówka. Przykładowo wykazano, że kurkumina ma działanie synergistyczne w stosunku do resweratrolu, zwiększając jego absorpcję nawet o 300% [45]. Połączenie polifenoli, jak również wpływ suplementacji probiotykami przyczyniają się więc do nasilenia efektu terapeutycznego [42]. Inną kwestią do rozważenia jest interakcja antyoksydantów z lekami przyjmowanymi przez pacjentów z powodu cukrzycy i jej powikłań. Dodatkowo warto zaznaczyć rolę uwarunkowań genetycznych oraz czynników środowiskowych. Kluczowe znaczenie mogą mieć też etap choroby, na którym wprowadzana jest suplementacja, i czas trwania leczenia.

Obecnie trwają badania nad efektywniejszymi formami suplementów mającymi zwiększyć ich biodostępność w obrębie siatkówki. Przykładowo, dla resweratrolu opracowano metodę mikrokapsułkowania w polimerach lub zastosowania nanocząsteczek złota [46, 47].

W literaturze są jednak doniesienia, które dostarczają dowodów na to, że złożona suplementacja ukierunkowana na mechanizmy stresu oksydacyjnego może mieć istotne znaczenie wspomagające u pacjentów z cukrzycą pod względem profilaktyki DR. Również pacjenci z rozwiniętą DR mogą odnieść korzyści ze względu na skuteczne hamowanie postępu zmian siatkówkowych [48]. W 2011 r. opublikowano wyniki pięcioletniej analizy roli suplementacji antyoksydacyjnej luteiną, witaminą C, α-tokoferolem, niacyną, β-karotenem, cynkiem i selenem u ponad 100 pacjentów z DR. Autorzy wykazali opóźnienie postępu DR, ale brak istotnego wpływu badanego postępowania na ostrość wzroku [49]. Założenia podwójnie zaślepionego badania klinicznego DiVFuSS (*Diabetes Visual Function Supplement Study*) obejmowały stosowanie suplementacji witaminami C, D_3 i E (d-α-tokoferol), tlenkiem cynku, kwasem eikozapentaenowym, kwasem α-liponowym, koenzymem Q10, mieszaniną tokotrienoli/tokoferoli, zeaksantyną, luteiną, benfotiaminą, N-acetylocysteiną, ekstraktem z pestek winogron, resweratrolem, ekstraktem z korzenia kurkumy, liśćmi zielonej herbaty i pycnogenolem u pacjentów z DR. Efektem była poprawa ostrości wzroku pacjentów po 6-miesięcznym okresie suplementacji [50]. Jeszcze inne podejście do wspomagającej roli suplementacji zastosowali Lafuente i wsp. Badanie obejmowało 55 pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki leczonych doszklistkowymi iniekcjami ranibizumabu przez 3 lata. W badanej podgru-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

pie, w której zastosowano dodatkową suplementację doustną kwasem dokozaheksaenowym, stwierdzono korzystniejszy efekt morfologiczny w postaci zmniejszenia grubości plamki siatkówki [51].

W 2021 r. opublikowano wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego roli suplementacji antyoksydantami w DR. Autorzy zakwalifikowali do niego 15 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. We wnioskach stwierdzili pozytywne długofalowe efekty hamujące progresję DR u pacjentów poddawanych takiej terapii. Pozwala to wnioskować o korzystnych efektach jej zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [44].

PODSUMOWANIE

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patofizjologii chorób siatkówki, takich jak AMD oraz DR, związanych ze starzeniem się organizmu. Globalne starzenie się populacji pozwala prognozować zwiększenie zachorowalności na choroby związane z wiekiem. Złożony mechanizm powstawania i progresji wymienionych chorób siatkówki zależy od szeregu czynników ryzyka, na które warto zwrócić uwagę w codziennej opiece nad pacjentem.

Zgodnie z aktualną wiedzą naukową i wziąwszy pod uwagę przekonujące wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, antyoksydanty można uznać za cenne suplementy w leczeniu AMD i DR, pozwalające na zahamowanie postępu choroby oraz uniknięcie powikłań.

Dalsze badania prowadzone są w celu określenia optymalnego składu i proporcji antyoksydantów, efektywnej drogi podania zapewniającej biodostępność leku w siatkówce, ustalenia najkorzystniejszego czasu rozpoczęcia leczenia, a także zastosowania antyoksydantów ukierunkowanych na konkretne mechanizmy uszkodzenia indywidualne dla poszczególnych grup pacjentów.

For non-commercial use only

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Anna Nowińska
Oddział Okulistyczny, Okręgowy Szpital Kolejowy
40-760 Katowice, ul. Panewnicka 65
e-mail: anna.nowinska@sum.edu.pl

ORCID
Anna Nowińska – ID – https://orcid.org/0000-0002-8418-3486

Piśmiennictwo

1. Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. Redox Biol. 2023; 68: 102967. https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102967.
2. Igielska-Kalwat J, Gościańska J, Nowak I. Carotenoids as natural antioxidants. Postepy Hig Med Dosw. 2015; 69: 418-28. https://doi.org/10.5604/17322693.1148335.
3. Kushwah N, Bora K, Maurya M et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration. Antioxidants. 2023; 12. https://doi.org/10.3390/antiox12071379.
4. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. Lancet. 2023; 401: 1459-72. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02609-5.
5. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. Arch Toxicol. 2024; 98: 1323-67. https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4.
6. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K et al. (ed). Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa 2020.
7. Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ et al. The association between dietary flavonoid and lignan intakes and incident type 2 diabetes in European populations: the EPIC-InterAct study. Diabetes Care. 2013; 36: 3961-70. https://doi.org/10.2337/dc13-0877.
8. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress – implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. Nutr Res. 2014; 34: 907-29. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.010.
9. Sung L-C, Chao H-H, Chen C-H et al. Lycopene inhibits cyclic strain-induced endothelin-1 expression through the suppression of reactive oxygen species generation and induction of heme oxygenase-1 in human umbilical vein endothelial cells. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; 42: 632-9. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12412.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

10. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Annu Rev Nutr. 2003; 23: 171-201. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.23.011702.073307.
11. Wei D, Qu C, Zhao N et al. The significance of precisely regulating heme oxygenase-1 expression: Another avenue for treating age-related ocular disease? Ageing Res Rev. 2024; 97: 102308. https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102308.
12. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Cureus. 2022; 14(9): e29583. https://doi.org/10.7759/cureus.29583.
13. Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Heal. 2014; 2: e106-16. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
14. Deng Y, Qiao L, Du M et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. Genes Dis. 2022; 9: 62-79. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009.
15. Teo ZL, Tham YC, Yu M et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology. 2021 ;128: 1580-91. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
16. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 1217-28. https://doi.org/10.1001/archopht.1994.01090210105023.
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is 30 or More Years. Arch Ophthalmol. 1984; 102: 527-32. https://doi.org/10.1001/archopht.1984.01040030405011.
18. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. JAMA. 2007; 298: 902. https://doi.org/10.1001/jama.298.8.902.
19. Datta S, Cano M, Ebrahimi K et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. Prog Retin Eye Res. 2017; 60: 201-18. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.002.
20. Liu D, Liu Z, Liao H et al. Ferroptosis as a potential therapeutic target for age-related macular degeneration. Drug Discov Today. 2024; 29: 103920. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103920.
21. Tang D, Chen X, Kang R et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. Cell Res. 2021; 31: 107-25. https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1.
22. Feher J, Kovacs I, Artico M et al. Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. Neurobiol Aging. 2006; 27: 983-93. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.012.
23. Somasundaran S, Constable IJ, Mellough CB et al. Retinal pigment epithelium and age-related macular degeneration: A review of major disease mechanisms. Clin Experiment Ophthalmol. 2020; 48: 1043-56. https://doi.org/10.1111/ceo.13834.
24. Karunadharma PP, Nordgaard CL, Olsen TW et al. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 5470-9. https://doi.org/10.1167/iovs.10-5429.
25. Haydinger CD, Oliver GF, Ashander LM et al. Oxidative Stress and Its Regulation in Diabetic Retinopathy. Antioxidants. 2023; 12. https://doi.org/10.3390/antiox12081649.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813-20. https://doi.org/10.1038/414813a.
27. Feng Y, von Hagen F, Lin J et al. Incipient diabetic retinopathy - insights from an experimental model. Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift Fur Augenheilkd. 2007; 221: 269-74. https://doi.org/10.1159/000101930.
28. Tang Q, Buonfiglio F, Böhm EW et al. Diabetic Retinopathy: New Treatment Approaches Targeting Redox and Immune Mechanisms. Antioxidants. 2024; 13. https://doi.org/10.3390/antiox13050594.
29. Dong H, Sun Y, Nie L et al. Metabolic memory: mechanisms and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9: 38. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01755-x.
30. White NH, Sun W, Cleary PA et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 2008; 126: 1707-15. https://doi.org/10.1001/archopht.126.12.1707.
31. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2000; 107: 2224-32. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00409-7.
32. Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr. 2009; 90: 1601-7. https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27594.
33. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: CD000254. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000254.pub4.
34. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 2023: CD000254. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000254.pub5.
35. 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. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.574.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42

36. Parekh N, Voland RP, Moeller SM et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2009; 127: 1483-93. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.130.
37. Meyers KJ, Mares JA, Igo RPJ et al. Genetic evidence for role of carotenoids in age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 587-99. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13216.
38. Moeller SM, Parekh N, Tinker L et al. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 1151-62. https://doi.org/10.1001/archopht.124.8.1151.
39. Bryl A, Falkowski M, Zorena K et al. The Role of Resveratrol in Eye Diseases-A Review of the Literature. Nutrients. 2022; 14. https://doi.org/10.3390/nu14142974.
40. Kabiesz A. Resveratrol and curcumin against diabetic retinopathy. Better together than apart. OphthaTherapy. 2023; 10: 284-8. https://doi.org/10.24292/01.OT.211223.
41. Popescu M, Bogdan C, Pintea A et al. Antiangiogenic cytokines as potential new therapeutic targets for resveratrol in diabetic retinopathy. Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 1985-96. https://doi.org/10.2147/DDDT.S156941.
42. Fanaro GB, Marques MR, Calaza K da C et al. New Insights on Dietary Polyphenols for the Management of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy. Antioxidants. 2023; 12. https://doi.org/10.3390/antiox12061237.
43. Bucolo C, Drago F, Maisto R et al. Curcumin prevents high glucose damage in retinal pigment epithelial cells through ERK1/2-mediated activation of the Nrf2/HO-1 pathway. J Cell Physiol. 2019; 234: 17295-304. https://doi.org/10.1002/jcp.28347.
44. Alfonso-Muñoz EA, Burggraaf-Sánchez de Las Matas R, Mataix Boronat J et al. Role of Oral Antioxidant Supplementation in the Current Management of Diabetic Retinopathy. Int J Mol Sci. 2021; 22. https://doi.org/10.3390/ijms22084020.
45. Inchingolo AD, Inchingolo AM, Malcangi G et al. Effects of Resveratrol, Curcumin and Quercetin Supplementation on Bone Metabolism-A Systematic Review. Nutrients. 2022; 14. https://doi.org/10.3390/nu14173519.
46. Rugină D, Ghiman R, Focșan M et al. Resveratrol-delivery vehicle with anti-VEGF activity carried to human retinal pigmented epithelial cells exposed to high-glucose induced conditions. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019; 181: 66-75. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.04.022.
47. Dong Y, Wan G, Yan P et al. Fabrication of resveratrol coated gold nanoparticles and investigation of their effect on diabetic retinopathy in streptozotocin induced diabetic rats. J Photochem Photobiol B. 2019; 195: 51-7. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.04.012.
48. Robles-Rivera RR, Castellanos-González JA, Olvera-Montaño C et al. Adjuvant Therapies in Diabetic Retinopathy as an Early Approach to Delay Its Progression: The Importance of Oxidative Stress and Inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 3096470. https://doi.org/10.1155/2020/3096470.
49. Garcia-Medina JJ, Pinazo-Duran MD, Garcia-Medina M et al. A 5-year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol. 2011; 21: 637-43. https://doi.org/10.5301/EJO.2010.6212.
50. Chous AP, Richer SP, Gerson JD et al. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). Br J Ophthalmol. 2016; 100: 227-34. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306534.
51. Lafuente M, Ortín L, Argente M et al. Three-year outcomes in a randomized single-blind controlled trial of intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema. Retina. 2019; 39: 1083-90. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002114.

Konflikt interesów:
Praca powstała we współpracy z Verco.

Finansowanie:
Praca powstała we współpracy z Verco.

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

Conflict of interest:
This paper was written in cooperation with Verco.

Financial support:
This paper was written in cooperation with Verco.

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

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 10:47,42