

SOUBORNÝ REFERÁT

Doplňková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace

Fric E.¹, Řehák M.^{1,2}, Řehák J.¹, Wiedemann P.²¹Oční klinika FN a UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. J. Řehák, CSc.²Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universität Leipzig, Germany, přednosta prof. Dr. med. P.Wiedemann

Na základě demografického vývoje v posledních letech můžeme v Evropě a Severní Americe pozorovat zvyšující se počet starší populace. S tím také souvisí zvýšený výskyt chorob spojených s věkem.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v těchto regionech vedoucí příčinou praktické slepoty a představuje do budoucna veliký sociálně ekonomický problém. Prevalence tohoto onemocnění exponenciálně vzrůstá s věkem. Výskyt u 60letých je 1–3 %, u 70letých již 20 % a u 80letých 30–40 %. V dnešní době jsou vynakládány velké finanční částky na léčbu vlhké formy VPMD, na léčbu suché formy a zastavení její progresy do vlhké formy neexistuje v současné době spolehlivá terapie. U VPMD se jedná o multifaktoriálně podmíněné onemocnění, v jehož etiologii hrají roli vlivy genetické, environmentální a nutriční. Již řadu let je diskutováno možné ovlivnění VPMD pomocí výživy. Jaké jsou současné znalosti, může být VPMD pozitivně ovlivněna suplementací stopovými prvky, vitaminy, antioxidanty? Jak by mělo vypadat složení těchto preparátů?

KOUŘENÍ A GENETICKÁ PREDISPOZICE

Přesto, že přesná příčina vzniku VPMD zůstává neobjasněná, jsou předpoklady, že jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj tohoto degenerativního onemocnění je oxidační stres. Po celou dobu života náš organismus podléhá škodlivým vlivům reaktivních kyslíkových radikálů. Tyto chemické hyperreaktivní látky, kterým se říká „volné radikály“, urychlují stárnutí oxidací základních složek buňky (DNA, proteiny, lipidy). Oko je právě pro své zvýšené vystavení světlu pod zvýšeným vlivem volných radikálů. Absorpci světla očními tkáněmi totiž doprovází přenos energie, který iniciuje fotochemické reakce vytvářející kyslíkové radikály, což podporuje vznik oxidačního stresu. Aby nedošlo k poškození sítnice, musí být tyto volné radikály neutralizovány. Všechny faktory, které potencují oxidační stres, zvyšují také riziko vzniku VPMD. Jedním z důležitých rizikových faktorů je kouření. Různé studie potvrdily vliv kouření na rozvoj a progresi VPMD. Evans et al. prokázali, že riziko vzniku VPMD je u kuřáků dvojnásobné a toto riziko přetrvává ještě 20 let po ukončení kouření. Delcourt et al. potvrdili v rámci rozsáhlé francouzské epidemiologické studie – POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age), že je kouření závažným rizikovým faktorem pro vznik VPMD. U kuřáků, kteří ročně vykouří více jak 400 cigaret (20 krabiček), je riziko VPMD třikrát vyšší, u 40 krabiček a více ročně je již riziko VPMD pě-

tinásobně vyšší. Sítnice je vystavena vysokému riziku fotooxidativního poškození pro trvalou expozici světelnému záření, kyslíkový tlak podobný tlaku arteriální krve, vysoká koncentrace polynenasycených mastných kyselin a přítomnosti mnoha fotosenzibilizátorů. Četné studie potvrdily pozitivní korelaci mezi sluneční expozicí a VPMD, proto jedním z doporučení je nošení slunečních brýlí.

Při vzniku VPMD byl nalezen opakovaný rodinný výskyt. V posledních letech došlo v problematice genetických podkladů VPMD k významnému pokroku. Bylo zjištěno mnoho o roli komplement faktoru-H, genu ABCA4, HEMICENTIN1. Genetický polymorfismus může být podkladem pro predispozici k VPMD. Potomci pacientů s VPMD mají zvýšené riziko vzniku této choroby.

FUNKCE KAROTENOIDŮ

Makulární pigment (MP) je tvořen luteinem, zeaxantinem. Tyto pigmenty patří do rodu karotenoidů, jsou koncentrovány v centru sítnice a od nich se odvozuje název pro tuto oblast „žlutá skvrna“ (macula lutea). Tyto látky si neumí naše tělo samo syntetizovat, proto musí být obsaženy v potravě a společně s vitaminy patří k esenciálním prvkům mikrovýživy. Úlohou makulárního pigmentu je filtrovat modré světlo, a tím předcházet fotoindukovanému oxidačnímu stresu. Modré světlo je totiž nejenergetičtější světlo, které se dostává na sítnici, protože ultrafialové záření je absorbováno předním segmentem oka. Proto je také MP označován jako „přírodní sluneční brýle“. Další vlastností MP je snížení chromatické aberace a antioxidační vlastností spočívající v neutralizaci singletového kyslíku a volných radikálů.

Centrální část sítnice z více než 40 druhů karotenoidů, které se nacházejí v lidské krvi kumulují selektivně pouze lutein a zeaxantin. Tato selektivita je možná díky aktivní akumulaci pomocí xantofyl-vázacího proteinu. Koncentrace těchto žlutých karotenoidů (xantofylů) je v oblasti makuly 10 000násobně větší než v krvi. Vysokou koncentraci luteinu a zeaxantinu nacházíme také v lidské čočce. Tyto dvě lokalizace umožňují snížit podíl vysokofrekvenčních fotonů, které se dostanou k fotoreceptorům a tím zajistit jejich ochranu. Tato ochranná funkce MP byla objevena již v roce 1945 Georgem Waldem, ale teprve v 80. letech bylo zjištěno, že se chemicky makulární pigment skládá z luteinu a zeaxantinu. Thomson et al. dokázali, že makulární pigment způsobuje signifikantní redukcí světlem vyvolané apoptózy fotoreceptorů. Kromě toho se předpokládá, že makulární pigment hraje důležitou roli z hlediska zrakové ostrosti a např. pozitivně ovlivňuje kontrastní citlivost.

VLIV KAROTENOIDŮ NA VPMD

Doposud neexistuje ani jedna randomizovaná kontrolovaná studie, která by prokázala možnost pozitivního ovlivnění VPMD pomocí zvýšeného přísunu luteinu a zeaxantinu. Přesto byl efekt suplementace luteinem potvrzen řadou publikovaných pozorování. Několik studií neprokázalo souvislost mezi VPMD a přísunem luteinu v dietě.

Studie EDCC (Eye Disease Case-Control Study Group) ukázala, že zvýšená koncentrace luteinu a zeaxantinu v séru a jejich zvýšený příjem ve výživě koreluje se sníženým rizikem VPMD. Velmi důležité jsou výsledky Hammonda et al., kteří ukázali na to, že ne u všech pacientů, kteří měli zvýšenou koncentraci luteinu a zeaxantinu v séru došlo ke zvýšení hustoty makulárního pigmentu (MP). Hammond et al. vyšetřili MP u pacientů, kteří 15 týdnů konzumovali k dietě 60 g špenátu denně (10,8 mg luteinu a 0,3 mg zeaxantinu). Tyto hodnoty byly porovnávány se skupinou pacientů, kteří k tomu ještě konzumovali 150 g kukuřice (0,4 mg luteinu a 0,3 mg zeaxantinu). Výsledky tohoto experimentu ukázaly, že u jedné části pacientů po suplementaci karotenoidy sice došlo ke zvýšení koncentrace v séru, ale hustota makulárního pigmentu ovlivněna nebyla. Tito pacienti byli autory studie značeni jako „sítnicový non-respondeři“. Jako „sérový a sítnicový non-respondeři“ jsou označeni pacienti, u kterých nedošlo ani ke zvýšení sérové koncentrace, ale ani ke zvýšení hustoty makulárního pigmentu. Tyto výsledky nám ukazují, že i přes excesivní přísun karotenoidů luteinu a zeaxantinu u části pacientů nedojde ke změně na úrovni makulárního pigmentu a VPMD tímto způsobem neovlivníme.

Landrum et al. prokázali, že existuje přímá spojitost mezi změnou sérové koncentrace luteinu a hustoty MP. Při suplementaci luteinem v dávce 30 mg denně se znásobila hladina v séru a dosáhla plateau v průběhu 10–20 dnů. Po vysazení suplementace klesla sérová hladina na původní koncentraci po 60 dnech. Hustota makulárního pigmentu se zvýšila s odstupem zhruba 20–40 dnů, maximální hustota MP byla na výši zhruba 20–40 % výchozích hodnot. Stejně tak snížení hustoty MP bylo pozorováno s odstupem zhruba 50 dnů po přerušení suplementace. Studie LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) ukazuje nejenom zvýšení hustoty MP, ale také ovlivnění zrakové ostrosti u pacientů s atrofickou formou VPMD. Porovnány byly skupiny pacientů, kteří dostávali lutein, nebo kombinaci luteinu, antioxidantů, minerálů a vitamínů. Kontrolní placebo skupina dostávala maltodextrin. U pacientů, kterým byl podáván lutein, nebo kombinace luteinu s antioxidanty, došlo ke statisticky významnému vzestupu hustoty MP oproti výchozím hodnotám. Stejně tak bylo pozorováno zlepšení kontrastní citlivosti. V obou skupinách bylo pozorováno signifikantní zlepšení centrální zrakové ostrosti. Z toho vyplývá možnost pozitivního ovlivnění zrakové ostrosti u VPMD přísunem luteinu. Nadále zůstává otázkou, jaká denní dávka luteinu je dostačující. V různých studiích bylo podáváno 2,4 mg až 30 mg denně. Seddon et al. zjistili, že přísun 5,7 mg luteinu a zeaxantinu denně snižuje riziko VPMD o 60 %. Ve většině dnes používaných komerčních preparátch je lutein dávkován mezi 3 až 12 mg pro tabletu, což odpovídá výsledkům výše uvedených studií.

ANTIOXIDANTY, VITAMINY A MIKROVÝŽIVA

První experimentální práce, které studovaly roli antioxidantů v patogenezi VPMD, jsou ze 70. let. V 80. a 90. letech bylo publikováno již větší množství prací, které popisovaly možný vztah VPMD a suplementaci antioxidantivně působících vitamínů

a mikrovýživy. Jak již bylo uvedeno, ukazuje se, že oxidační stres je jedním z hlavních faktorů v etiologii VPMD. Vitamin C a E stejně jako β -karoten mají silné antioxidantivní účinky a tím i možnost pozitivně ovlivnit riziko vzniku VPMD. V procesu inhibice oxidačního stresu jsou důležité i další součásti mikrovýživy (jako např. zinek, selen) jako součásti kofaktorů enzymů.

Studie POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) potvrdila, že vysoká plazmatická hladina vitamínu E (přes 40,6 $\mu\text{mol/l}$) u pacientů s atrofickou VPMD snižuje riziko vzniku vlhké formy VPMD nebo geografické atrofie o 82 %. Existují ale oproti tomu studie, které žádnou korelaci mezi příjmem vitamínu E a rovněž vitamínu C a progresí VPMD nepotvrdily. Proto zpochybňují roli těchto antioxidantů v prevenci VPMD. Tyto protikladné výsledky studií přinášejí nejistotu a vyvolávají rozdílné vnímání role suplementace v prevenci VPMD. Vý-

Tab. 1. Antioxidanty podávané ve studii AREDS

Antioxidanty	Dávka suplementace
Vitamin C	500 mg
Vitamin E	400 IU
β -karoten	15 mg
Zinek	80 mg
Měď	2 mg

sledky jsou závislé na použité metodice, která se v jednotlivých studiích liší. Z tohoto důvodu mají velký význam randomizované, kontrolované studie. Jednou z těchto studií je studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group), která studovala vliv antioxidantů, zinku a mědi. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin. První skupina brala denně suplementaci antioxidantů (tab. 1), druhá skupina užívala kombinaci 80 mg zinku a 2 mg mědi.

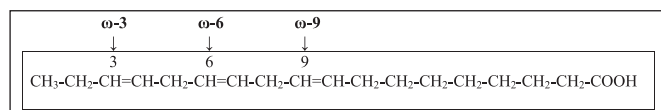
Ve třetí skupině byli pacienti, kteří užívali výše uvedené antioxidanty v kombinaci s 80 mg zinku, a čtvrtou skupinu tvořila kontrolní skupina užívací placebo. Ve všech čtyřech skupinách byl zaznamenáván počet pacientů se středním poklesem zrakové ostrosti (definován jako ztráta ≥ 15 písmen ETDRS optotypů). Dále byla pomocí fotodokumentace fundu sledována progres VPMD. Statisticky významná redukce snížení zrakové ostrosti byla pozorována pouze u pacientů, u kterých byla suplementace antioxidanty a zinkem. Tato studie tedy doporučuje suplementaci antioxidanty a zinkem jen u pacientů s přítomnými mnohočetnými středně velkými nebo již jednou velkou drúzou na jednom oku. Dále byla tato suplementace doporučena pacientům, kteří mají geografickou atrofii zatím nezasahující centrum, nebo kteří již mají na jednom oku těžkou ztrátu zraku podmíněnou VPMD. U pacientů s méně pokročilými formami VPMD nebyl ve studii AREDS prokázán signifikantní efekt uvedené suplementace antioxidanty. U kuřáků je tato suplementace kontraindikována. Toto omezení je výsledkem zkušeností z β -Caroten Cancer Prevention Study Group, která zjistila zvýšenou prevalenci karcinomu plic při příjmu více jak 50 mg vitamínu E denně.

ROLE MASTNÝCH KYSELIN A ω -3 POLYNEASACENÝCH MASTNÝCH KYSELIN

Hypotéza, že VPMD a kardiovaskulární onemocnění mají stejné rizikové faktory způsobila, že byla studována role tuků a nenasycených mastných kyselin. V 50. letech bylo předpo-

kládáno, že arterioskleróza cév cévnatky je jednou z hlavních příčin vzniku VPMD. V dnešní době jsou mastné kyseliny studovány pro jejich antioxidační vlastnosti, které mohou inhibovat oxidační stres.

Mastné kyseliny jsou jednoduché molekuly tvořené vysoce hydrofobními uhlíkatými řetězci různé délky, na jejichž konci je navázána karboxylová skupina (-COOH). Mastné kyseliny se dělí do tří tříd podle stupně nenasycenosti. Rozlišujeme tedy nasyčené mastné kyseliny – které neobsahují dvojné vazby – a mastné kyseliny mono a polynenasycené, jejichž uhlíkové



Obr. 1. Rozdělení polynenasycených mastných kyselin podle polohy první dvojné vazby

Dvojné vazby jsou velmi křehké vůči působení volných kyslíkatých radikálů a kyslíku, což může vést ke vzniku oxidických derivátů a následně poškození buněčných membrán a poškození sítnice. Výjimku tvoří DHA a EPA, jejichž výše uvedené vlastnosti a funkce mají podle závěrů některých studií protektivní působení na vznik VPMD. Protože mastné kyseliny DHA a EPA se vyskytují ve vysoké koncentraci v mořských rybách, byl pozorován nižší výskyt VPMD při jejich konzumaci. Cho et al. ukázali, že konzumace 4 a více porcí ryb v týdnu snižuje riziko VPMD o 35 %. Hodge et al. poukázali v jejich přehledové práci na skutečnost, že ani jedna z doposud publikovaných studií hodnotící roli nenasycených mastných kyselin nebyla randomizovaná a s placebo-kontrolní skupinou. Z tohoto důvodu nelze zatím jednoznačně vyvozovat doporučení pro klinickou rutinní praxi.

Suplementace luteinu a antioxidantů v klinické praxi

Pacienti s VPMD se často dotazují, zda mohou sami toto onemocnění ovlivnit změnou dietetických návyků nebo suple-

Tab. 2. Esenciální mastné kyseliny

Označení	Délka řetězce a umístění dvojné vazby	Důležité potravinové zdroje
Omega-3 NMK		
Kyselina α -linolenová	C 18:3	Rostlinné oleje (řepka, sója, ořech), margarín
Kyselina eikosapentaenová	C 20:5	Mořské ryby (např. makrela, losos, sled, sardinky, tuňák)
Kyselina dokosahexaenová	C 22:6	Mořské ryby
Omega-3 NMK		
Kyselina linolová	C 18:2	Oleje – slunečnicový, z vinných semen, kukuřičný
Kyselina arachidonová	C 20:4	Vepřové maso, mléko (jen v malém množství)

řetězce mají jeden nebo v případě polynenasycených více dvojných vazeb. Úmluvou se jako omega-3 mastné kyseliny (nebo n -3) nazývají takové polynenasycené mastné kyseliny (NMK), jejichž první dvojná vazba leží na třetím atomu uhlíku od nekarboxylového konce, a jako omega-6 mastné kyseliny (nebo n -6) se tedy označují mastné kyseliny, jejichž první dvojná vazba se nachází na 6 uhlíku od nekarboxylového konce (obr. 1). Existují dvě hlavní skupiny polynenasycených mastných kyselin, které člověk nemůže syntetizovat: deriváty kyseliny α -linolové (C18:2, n -6), což jsou produkty suchozemských rostlin a deriváty kyseliny α -linolenové (C18:3, n -3), které vytvářejí zejména mořské rostliny a živočichové. Kyselina linolová a kyselina α -linolenová jsou pro člověka esenciální. Tyto mastné kyseliny musí pocházet z potravinových zdrojů, neboť je člověk nemůže syntetizovat (tab. 2).

U obratlovců sice kyselina dokosahexaenová (DHA) představuje ve většině tkání jen malé procento mastných kyselin (1–5 %), tvoří však 50 % mastných kyselin v membránách disků zevních segmentů fotoreceptorů. Přesná role DHA není zcela známá. Předpokládáme, že umožňuje modulovat aktivitu receptorů, membránových enzymů a transportních mechanismů.

Dále se předpokládá, že ovlivňuje chování rhodopsinu během fotoaktivačního procesu. Další omega-3 polynenasycenou mastnou kyselinou je eikosapentaenová (EPA). Inhibuje produkci cytokinů, IL-1 β a TNF α a má tedy protizánětlivý účinek. Protože role zánětu hraje podstatnou roli v patogenezi VPMD, může být EPA protektivním faktorem v genезi tohoto onemocnění. Jak jsou důležité omega-3 mastné kyseliny pro prevenci VPMD je těžké zodpovědět pro nedostatek randomizovaných, kontrolovaných, prospektivních studií. V některých studiích byla pozorována pozitivní korelace mezi celkovým příjmem tuků a vznikem VPMD. Toto platí i pro polynenasycené mastné kyseliny omega-3 a omega-6. Nenasycené mastné kyseliny mají velmi fragilní strukturu a jsou citlivé na oxidaci.

mentací pomocí výživových doplňků. Vzhledem k tomu, že doposud existuje jen velmi omezený počet randomizovaných kontrolovaných studií je jednoznačné zodpovězení této otázky obtížné. Pro suplementaci luteinem neexistuje doposud žádná randomizovaná studie. Studie AREDS prokázala statisticky signifikantní efekt suplementace antioxidanty u jasně definovaných forem VPMD. U pacientů splňujících tato kritéria je suplementace dle AREDS tedy určitě indikovaná. U všech zbylých pacientů lze možnost pozitivního ovlivnění VPMD pomocí suplementace luteinem, antioxidanty nebo omega-3 mastnými kyselinami na základě výše uvedených studií pouze předpokládat. Tabulka 3 ukazuje důležité zdroje karotenoidů (luteinu

Tab. 3. Přirozené zdroje luteinu a zeaxantinu v μ g na 100g potraviny

Potravinový zdroj	Lutein a zeaxantin [μ g/100 g]
Kukuřice sladká, vařená	884
Fazole, vařené	700
Mrkev	358
Ledový salát	352
Zelí	310
Dýně	290
Celer, syrový	250
Celer, vařený	232
Mandarinky	243
Pomeranče	189
Rajčata červená, vařená	150
Rajčata červená, syrová	130
Broskve	57
Vejce	55

a zeaxantinu). Údaje pocházejí z USDA-NCC Carotenoid Database, které byly uveřejněny v roce 1988 na Univerzitě v Minesotě a pocházejí z databáze USDA (United States Department of Agriculture) a koordinačního centra pro výživu NCC (Nutrition Coordinating Centre).

Samotná databáze ale upozorňuje, že jednotlivá množství jsou závislá na regionu a ročním období ve kterém byla potravina vyprodukována. Velké množství luteinu a zeaxantinu se vyskytuje v zelené nebo žluté zelenině. Ne všichni pacienti mohou konzumovat všechny produkty určené k prevenci VPMD. Například kyselina šťavelová obsažená např. ve špenátu může být u pacientů s močovými konkrementy konzumována jen v malém množství. Dále není především v zimním období lehké konzumovat vhodnou potraviny bez rizika „monotónního“ jídelníčku. Totéž platí i pro doporučený příjem omega-3 mastných kyselin, kde je doporučena konzumace mořských ryb čtyřikrát týdně. Proto se každý může rozhodnout, zde je pro něho vhodnějším řešením dieta s vysokým podílem antioxidantů, karotenoidů a mořských ryb a nebo dá přednost potravinovým doplňkům z lékárny.

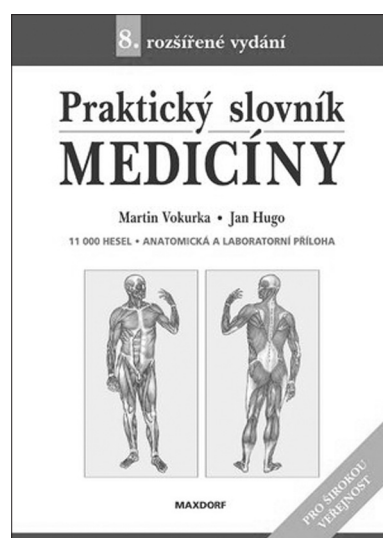
Existuje dostatek důkazů, že jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku VPMD je oxidační stres. Právě krátkovlnné, energeticky bohaté modré světlo může poškozovat neurosenzorickou část sítnice fotoindukovaným oxidačním stresem. Makulární pigment filtruje přicházející světlo do centrální části sítnice a i svým antioxidačním působením slouží jako „přírodní sluneční brýle“. Makulární pigment tvoří především lutein a zeaxantin, což jsou látky třídy karotenoidů. Tyto látky mikrovýživy, stejně jako některé vitaminy si lidský organismus není schopen sám syntetizovat, proto je jejich úloha v progresi VPMD již řadu let diskutována. Přesto, že publikované výsledky studií jsou často rozporuplné, byla v některých prokázána negativní korelace mezi přísunem luteinu a progresí VPMD. Dále se zdá, že suplementace antioxidanty, zinkem, vitamínem C a E, omega-3 mastnými kyselinami (jejichž základem jsou mořské ryby) mohou progresi VPMD tlumit. Na zvýšeném výskytu VPMD se podílí další příčiny: genetická predispozice, kardiovaskulární choroby, kouření, zvýšená konzumace nenasycených mastných kyselin. V rámci prevence vzniku nebo progresi VPMD by měli pacienti minimalizovat ovlivnitelné rizikové faktory tohoto onemocnění.

ZÁVĚR

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v průmyslově rozvinutých zemích vedoucí příčinou ireversibilního poškození centrální zrakové ostroty u osob starších 65 let přičemž toto onemocnění postihuje téměř 30 % populace starší 75 let.

LITERATURA U AUTORŮ

MUDr. Evžen Fric
Oční klinika UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
evzen.fric@centrum.cz



PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (8. vydání)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Nejužívanější český výkladový slovník lékařských pojmů. Osmé, dále rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku obsahuje více než 11.000 hesel a nově navíc rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. O oblibě slovníku svědčí 70.000 prodaných výtisků v předchozích sedmi postupně rozšiřovaných vydáních.

Hesla zahrnují orgány lidského těla, jejich funkce a poruchy, popis několika set nemocí a syndromů, jejich příznaků, lékařských vyšetření a různých způsobů léčby, přibližně 1500 hesel se vztahuje k lékům. Pozornost je věnována zvláště nemocem srdce a cév (infarkt myokardu, angina pectoris, vysoký krevní tlak), zhoubným nemocem (nádory, leukemie), cukrovce, nemocem žláz s vnitřní sekrecí, kožním nemocem, ženským nemocem, duševním chorobám (včetně různých závislostí) či poruchám

v oblasti sexuality. Významnou oblastí je těhotenství a porod, velký počet hesel se týká vrozených nemocí a poruch.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 536 stran, formát A5, vázané, cena: 595 Kč, ISBN: 978-80-7345-123-3.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.