

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Mikronütrisyon ve Artan Bilimsel Kanıtlar

Age Related Macular Degeneration Micronutrition and Growing Scientific Evidence

Bora ELDEM

ÖZ

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) santral görme kaybı ile karakterize bir maküla hastalığıdır. Yaşam kalitesini oldukça etkileyen bu hastalığın progresyonunu yavaşlatmak için çeşitli tedavi modaliteleri araştırılmaktadır. Son 10 sene içinde giderek artan kanıtlarla antioksidan vitamin ve mineralleri, makula pigmentleri ve Omega 3 yağ asitleri içeren besin desteklerinin progresyonu yavaşlatabileceği öne sürülmektedir. Bu derleme yazısında var olan kanıtlar değerlendirilerek özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, mikronütrisyon, besin desteği, lutein, omega-3.

ABSTRACT

Age Related Macular Degeneration (AMD) is a macular disease characterised by central vision loss. Several treatment modalities are being studied to decrease the progression rates of this disease which affects quality of life greatly. In the last decade there's a growing body of evidence that nutritional supplementation including macular pigments, antioxidant vitamins and minerals and Omega 3 free fatty acids may slow the progression. This review article will discuss and summarize the existing evidence.

Key Words: Age related macular degeneration, micronutrition, food supplements, lutein, omega-3.

GİRİŞ

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) santral görme kaybı ile karakterize dejeneratif bir makula hastalığıdır. Santral görme kaybı ile sonuçlandığı için okuma, araç kullanma gibi önemli aktivitelerde sıkıntı yaratmakta ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Tüm dünyada 20 ila 25 milyon insan YBMD'den etkilenmektedir. Yaşlanan nüfus arttığı için bu rakamın 30-40 yıl içerisinde 3 kat daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 8 milyon kişinin YBMD'ye bağlı ciddi körlüğe sahip olduğunu hesaplamaktadır. YBMD, körlük nedenlerinin %8.7'sini oluşturmaktadır.^{1,2}

YBMD gelişmiş ülkelerdeki önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Yaş tip YBMD, Fransa, Almanya ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde ülke başına yıllık yarım milyar Euro düzeylerinde tedavi maliyetleri yaratarak sağlık bütçelerine de önemli yük bindirmektedir.³

1- M.D. Professor, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ELDEM B., beldem@superonline.com

Geliş Tarihi - Received: 02.04.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 06.04.2012
Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:35-38

Yazışma Adresi / Correspondence Adress : M.D. Professor,
Bora ELDEM
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Sihhiye- Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 456 86 85
E-Mail: beldem@superonline.com

YBMD PATOLOJİSİ

YBMD, dış nöral retinayı, RPE'yi, Bruch membranı ve koroidi etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. Primer hasar bölgesi tartışmalıdır. Hastalığın en belirgin özelliği daha önceki RPE hücre kayıplarının belirginleştiği alanlar, hipo ve hiperpigmente RPE alanlarının gelişmesi ile birlikte yaygın ve fokal Bruch membranı kalınlaşması ve drusen oluşumudur.

Klasik olarak YBMD'nin iki alt grubu ayrıştırılmaktadır: atrofik form (kuru tip) ve eksüdatif form (yaş tip). Kuru form (coğrafi atrofi olarak da bilinir, santral ve/veya non-santral) tipik olarak RPE ve fotoreseptörlerin progressif dejenerasyonuna yol açan ve korioretinal atrofi ile sonuçlanan tipidir.

Eksüdatif form, subretinal makular bölgeye yönelmiş koroidal neovaskularizasyonla bağlantılıdır, bunu takiben kanama ve/veya sıvı sızması neticesinde santral görme kaybı ile sonuçlanabilir; YBMD'nin en hızlı ilerleyen formudur.

RPE ve Bruch membranı arasındaki membranöz atıkların birikimi drusen olarak adlandırılmaktadır. Drusen önceleri sadece lipofusin birikimi olarak tanımlansa da farklı immünohistokimya boyalarıyla yapılan mikroskopik incelemelerde lipid, karbohidratlar ve amiloid, fibronektin, vitronektin ve kompleman faktörleri gibi proteinleri de içerdiği saptanmıştır.⁴⁻⁶

YBMD drusen boyutu ve pigmentasyon anomalileri ve vaskularizasyon gibi bulgular incelenerek 4 evrede değerlendirilebilir:

Erken YBMD (Evre 2): Birkaç orta-boy drusenin olması (<125 µm), hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon gibi pigment anormallikleri.

Orta derece YBMD (Evre 3): En az bir büyük drusenin (>125mikron) olması veya çok sayıda orta-boy drusen (≥ 63 µm ve <125 µm) mevcudiyeti veya non-santral coğrafi atrofi varlığı.

İleri YBMD (Evre 4), (Coğrafi atrofi): Makula merkezine uzanan drusen ve coğrafi atrofi veya

İleri YBMD (Evre 4), (Neovasküler): Retina altında gelişen neovaskularizasyon, sıvı sızması veya kanama. Subretinal sıvı, lipid birikimi, hemoraji, RPE dekolmanı ve fibrotik skar potansiyel sekel olarak kalabilir.

RİSK FAKTÖRLERİ VE OKSİDATİF STRES

Genetik, yaşlanma, aile hikayesi, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, antioksidanlardan zayıf bir diyet YBMD için risk faktörleridir. Genetik, yaşlanma, cinsiyet gibi faktörler YBMD'nin değiştirilemeyen risk faktörleriyken antioksidanlar yönünden zengin bir diyetle riskin azaltılabileceği düşünülmüştür.⁷⁻⁹

Birinci derece akrabalarında YBMD bulunan kişilerde YBMD gelişimi riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır.¹⁰

YBMD kökeninde ciddi sürekli oksidatif stres ve serbest radikaller yatmaktadır. Süperoksit anyonu, Hidrojen peroksit, Hidroksil radikali, Lipid peroksil radikali ve singlet oksijen gibi serbest radikaller kendi dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir. Gözdeki enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ve serbest radikaller her zaman dengededir. Artan yaşla birlikte ve diğer risk faktörlerinin de eklenmesiyle denge bozulmakta ve YBMD gelişmektedir.^{11,12} Superoksid dismutaz, Katalaz, Glutasyon peroksidaz ve bu enzimlerin ko-faktörleri olan bakır, çinko ve selenyum ile Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Lutein ve Zeaksantin gibi maddeler non-enzimatik antioksidanlardır.

DOĞAL ANTIOKSİDANLAR

Yeşil yapraklı bitkiler, meyve ve sebzelerde bulunan ve mutlaka diyetle alınması gereken Vitamin C, lipid peroksil radikallerinin azaltılması için tokoferol ile sinerjistik etki gösteren yüksek etkili bir antioksidandır.

Retinal doku bütünlüğü ve fonksiyonunda çok önemli olan Vitamin E lipofilik yapıda güçlü bir antioksidandır ve oküler konsantrasyonu çok yüksektir. Yaşlılarda yüksek miktarda Vitamin E alımının YBMD gelişim riskini azalttığı saptanmıştır.¹³

Retina pigment epitelinde (RPE) ve özellikle Bruch membranında çok yüksek konsantrasyonda bulunan çinko membran lipidlerini oksidasyona karşı korumasıyla güçlü bir antioksidandır.¹⁴

AREDS VE BESİN DESTEĞİ OLARAK BETA KAROTEN

1990'lı yılların başında antioksidanların ve çinko gibi elementlerin YBMD gelişimini yavaşlatma yönünde olumlu katkıları olabileceği düşünülerek Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışması tasarlanmıştır.

National Eye Institute tarafından yürütülen bu bağımsız çalışmada 1992-2001 yılları arasında 55-80 yaşları arasında 3640 katılımcı 4 çalışma grubunda takip edilmiştir:

1. gruba antioksidanlar (500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E, 15 mg beta karoten),
2. gruba 80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit,
3. gruba antioksidanlar+çinko,
4. Gruba ise plasebo ilaç uygulanmıştır.

Yedi senelik takibin sonucunda antioksidanlar ve çinkoyu birlikte kullanan evre 3 ve 4 YBMD hastalarında ileri YBMD'ye progresyonda %25'lik bir azalma görülmüştür.¹⁵ 10 yıl takip edilen hastalarda risk azalması %27 olarak saptanmıştır.¹⁶

AREDS çalışmasında antioksidan karotenoid olarak seçilen beta karoten'in ATBC¹⁷ ve CARET gibi bazı büyük ölçekli çalışmalarda sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırabileceğine yönelik kanıtlar ortaya çıkınca AREDS grubu risk altındaki hastalarda beta karoten kullanılmamasını önermişlerdir.

The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) 45-74 yaşları arasında 18,314 erkek ve kadında beta-karoten+Vitamin A (retinil palmitat) desteğini plasebo ile karşılaştırmıştır. Vitamin desteği alan grupta kanser insidansında %28, toplam mortalitede %17 artış saptanmış çalışma planlanandan erken sonlandırılmıştır.¹⁸

LUTEİN VE ZEAKSANTİN

Lutein ve zeaksantin maküлада bulunan önemli karotenoidlerdir. İnsan vücudunda sentezlenmeyen lutein ve zeaksantin mutlakla diyetle tamamlanması gerekmektedir. Yeşil yapraklı bitkiler (örn ıspanak), mısır ve yumurta gibi besinlerde yüksek miktarda bulunsu¹⁹ bile her gün tüketilmelerinin mümkün olmadığı düşünüldüğünde dışarıdan besin takviyesi olareak alınmaları gereği ortaya çıkmaktadır.

Yapılan araştırmalar Avrupa'da besinlerle tüketilen lutein miktarının 1.5-3 mg civarında olduğunu ortaya koymaktadır; özellikle yaşlılarda görülen malnütrisyon durumu da göz önüne alındığında mikronütrisyon desteğinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Lutein veya ilave karotenoidler, antioksidanlar, vitaminler ve mineraller ile birlikte luteinden oluşan besin desteğinin atrofik YBMD'de Maküla Pigmenti Optik Dansitometri (MPOD) ve santral görme sonuç ölçümleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için LAST çalışması planlanmıştır.²⁰ LAST çalışması tek başına luteinin veya antioksidan ilavesi ile kombine luteinin (vitaminler ve çinko dahil mineraller) MPOD'yi artırdığını göstermiş olan ilk randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Lutein/antioksidan grubunda MPOD artışı %43 olarak saptanmıştır. Başlangıçta MPOD düzeyleri en düşük olan hastalarda MPOD artışı en fazladır.

Maküla karotenoidleri olan lutein ve zeaksantin MPOD'de ve serum düzeyleri üstündeki etkilerini araştırmak için planlanan, randomize olmayan, açık etiketli, kontrollü LUNA çalışmasında toplam 136 hasta değerlendirilmiştir. MPOD'nin Heidelberg Retina Anjiyografi cihazında otofloresans yöntemi ile ölçüldüğü bu çalışmada hastalar 12 mg Lutein, 1 mg

Zeaksantin, 120 mg Vitamin C, 17.6 mg Vitamin E, 10 mg Çinko, 40 µg Selenyum içeren Ocuvite Lutein marka adlı besin desteği verilmiş ve destek alan hasta grubunun %74'ünde %50'ye varan MPOD 0.5°C artışları saptanmıştır.²¹ AREDS raporlarının yayınlanması ile eş zamanlı olarak lutein ve zeaksantinle ilgili kanıtların artmaya başlaması AREDS II çalışmasına gereksinimi ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 70 merkezde şu anda yürümekte olan bu randomize, çift maskeli çalışmada²² 10 mg lutein, 2 mg zeaksantin ve 1000 mg Omega 3 yağ asitleri (uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri - dokozaheksaenoik asit ve eikozapentaenoik asit) kombinasyon ve tek tek olarak çalışma ilacı olarak kullanılmaktadır.

İleri YBMD'ye geçiş riski değerlendirilecek bu çalışmanın hasta takiplerinin 2012 sonlarında bitmesi, ilk sonuçlarının 2013'ün ilk yarısından itibaren paylaşılması öngörülmektedir.

OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

Omega-3 yağ asitleri esansiyel besinler sınıfındadır ve insanda sentezlenemezler. Esansiyel omega-3 yağ asitleri kısa zincirli alfa linolenik asit ve uzun zincirli dokoheksaenoik asit (DHA) ve eikozapentaenoik asittir (EPA). DHA ve EPA sadece yağlı balıklarda bulunmaktadır. Klinik araştırmalar esansiyel yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üstündeki faydalı etkilerini kanıtlamıştır.²³

Beyin ve göz Omega-3 yağ asitleri açısından çok zengin dokulardır. DHA retinanın önemli bir yapısal lipididir. Fotoreseptörlerin dış segmentleri sürekli olarak yenilediği için retinanın normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için devam eden bir DHA desteği gerekmektedir. Eksikliğinin retinal fonksiyonu bozarak YBMD patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Omega-3 ve YBMD ilişkisini inceleyen çalışmalar büyük ölçüde gözlemseldir. Bu alandaki en büyük prospektif çalışmalardan olan AREDS çalışmasında çalışılan besin desteği kombinasyonu omega-3 yağ asitleri içermemektedir. Ancak 2924 katılımcının 8 yıllık sürede DAH ve EPA tüketimlerinin hesaplandığı bir raporunda yüksek miktarda DHA ve EPA tüketimi YBMD progresyonu için düşük riskle ilişkilendirilmiştir (DHA için Odds Ratio: 0.73, EPA için Odds Ratio: 0.74).²⁴

Dokuz çalışmada toplam 88.794 katılımcının değerlendirildiği bir meta analizde de diyetle yüksek miktarda omega-3 tüketiminin ileri dönem YBMD riskiyle ters bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (OR: 0.62). Aynı şekilde haftada en az 2 kez balık tüketiminin hem erken evre hem de ileri YBMD'de azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR sırasıyla: 0.76 ve 0.67).²⁵

SONUÇ

Artan kanıtlar mikronütrisyon desteğinin YBMD progresyonunu yavaşlatmak üzere pozitif bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Lutein, zeaksantin, antioksidan vitaminler olan Vitmain C ve Vitamin E ile çinko ile mikronütrisyon desteğinin %25'lik bir progresyon riskini azaltma etkisi olduğu düşünöldüğünde Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık süreçte 328.788 hastanın ileri YBMD'den kurtulabileceği hesaplanmaktadır.²⁶

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Chopdar A et al. Age related macular degeneration. *BMJ* 2003;326:485-8.
2. Resnikoff S et al. Global data on visual impairment in the year 2002. (2004) *Bull World Health Organ* 82: 844-851.
3. Cruess AF, et al. *Pharmacoeconomics* 2008;26:57-73.
4. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *Faseb J* 2000;14:835-46.
5. Mullins RF, Johnson LV, Anderson DH, et al. Characterization of drusen-associated glycoconjugates. *Ophthalmology* 1997;104:288-94.
6. Hageman GS, Mullins RF, Russell SR, et al. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. *Faseb J* 1999;13:477-84.
7. Mitchell P, et al. Five-year incidence of Age-Related macular degeneration in the Blue Mountains Eye Study, American Academy of Ophthalmology 2002:1092-7.
8. Cho et al. Prospective Study of dietary fat the risk of age-related macular degeneration *Am J Clin Nut* 2001;73:209-18.
9. Seddon J K, et al. Progression of Age-related macular degeneration-Association with dietary fat, transunsaturated fats, nuts, an fish intake. *Arh Ophthalmol* 2003;121:1728-37.
10. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
11. Cai J et al. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:205-21.
12. Beatty S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
13. Delcourt C, et al. Pathologies oculaires liees a l'Age. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1384-90.
14. Grahn BH et al. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr* 2001;20:106-18.
15. AREDS Report 8 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 *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
16. Bressler S. Macular health: Impact of a dietary supplement formulation such as that used in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS)-WOC 2012.
17. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
18. Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET) for chemoprevention of lung cancer in high risk populations: smokers and asbestos exposed workers. *Cancer Res* 1994;54:2038-43.
19. Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, et al. *Journal of food composition and analysis* 1999;12:169-96.
20. Richer S, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-30.
21. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res* 2007;84:718-28.
22. https://web.emmes.com/study/areds2/resources/areds2_protocol.pdf.
23. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection, *Mayo Clin Proc* 2008;83:324-32.
24. Chiu CJ, Klein R, Milton RC, et al. Does eating particular diets alter the risk of age-related macular degeneration in users of the Age-Related Eye Disease Study supplements?, *Br J Ophthalmol* 2009;93:1241-6.
25. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration. A systematic review and metaanalysis, *Arch Ophthalmol* 2008;126:826-33.
26. Bressler NM, Bressler SB, et al. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1621-4.