

Adalékok az időskori maculadegeneráció – etiopatogeneziséből fakadó – nem gyógyszeres intervenciójához

Fischer Tamás dr.

A szem struktúráit vérrel ellátó érendothelium működészavarának kulcsfontosságú a szerepe az időskori maculadegeneráció létrejöttében, és indirekt bizonyítékok arra utalnak, hogy az időskori maculadegeneráció érbetegség, végső soron az egész érrendszer megbetegedésének a része. A vascularis események csökkenését eredményező beavatkozások nyomán az endotheldiszfunkció javulása/gyógyulása következik be: az endotheldiszfunkció helyreállítása megakadályozza az érbántalom és így az időskori maculadegeneráció kialakulását vagy csökkenti a már kialakult elváltozást. Ami a kockázati tényezők jelenlétében kialakuló endotheldiszfunkció és következményes időskori maculadegeneráció kiküszöbölésének, illetve megelőzésének stratégiáját illeti, számos – az endothel-működészavart javító, korrigáló – nem gyógyszeres és farmakológiai intervenció áll rendelkezésünkre. Ezek az életmód helyes irányba történő megváltoztatásával függenek össze: 1. a dohányzás abbahagyása; 2. túlsúly esetén a testsúly csökkentése; 3. megfelelő fizikai aktivitás/több testmozgás; 4. helyes étrend: a) kellő mennyiségű flavonoid, polifenol, kurkumin bevitel; b) omega-3 hosszú láncú, többszörösen telítetlen zsírsav, dokozahexaénsav, eikozapentaénsav bevitel; c) karotinoidok – lutein és zeaxantin – bevitel; d) optimális glykaemiás indexű táplálék fogyasztása; e) a túlzott energiabevitel korlátozása; f) a stresszes életmód kerülése/krónikus stressz kiküszöbölése. Előnyben kell, hogy részesítsük a nem gyógyszeres beavatkozásokat a gyógyszeres intervenció eszközökkel szemben akkor is, ha mindkettőt együtt, egymás mellett alkalmazzuk. Orv. Hetil., 2015, 156(28), 1128–1132.

Kulcsszavak: időskori maculadegeneráció, endotheldiszfunkció, oxidatív stressz, kockázati tényező, prevenció, életmód megváltoztatása

Non-pharmacological therapy of age-related macular degeneration resulting from its etiopathogenesis

It has a great therapeutic significance that the disorder of the vascular endothelium, which supplies the affected ocular structures, plays a major role in the development of age-related macular degeneration. Chronic inflammation is closely linked to diseases associated with endothelial dysfunction and age-related macular degeneration is accompanied by a general inflammatory response. The vascular wall including those in chorioids may be activated by several repeated and/or prolonged mechanical, physical, chemical, microbiological, immunologic and genetic factors causing a protracted host defence response with a consequent vascular damage, which leads to age-related macular degeneration. Based on this concept, age-related macular degeneration is a local manifestation of the systemic vascular disease. This recognition should have therapeutic implications because restoration of endothelial dysfunction can stabilize the condition of chronic vascular disease including age-related macular degeneration, as well. Restoration of endothelial dysfunction by non-pharmacological or pharmacological interventions may prevent the development or improve endothelial dysfunction resulting in prevention or improvement of age-related macular degeneration. Non-pharmacological interventions which may have beneficial effect in endothelial dysfunction include (1) smoking cessation; (2) reduction of increased body weight; (3) adequate physical activity; (4) appropriate diet (a) proper dose of flavonoids, polyphenols and kurcumin; (b) omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids: docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid; (c) carotenoids, lutein and zeaxanthins), (d) management of dietary glycemic index, (e) caloric restriction, and (5) elimination of stressful lifestyle. Non-pharmacological interventions should be preferable even if medicaments are also used for the treatment of endothelial dysfunction.

Keywords: age-related macular degeneration, endothelial dysfunction, oxidative stress, risk factors, prevention, lifestyle modifications

Fischer, T. [Non-pharmacological therapy of age-related macular degeneration resulting from its etiopathogenesis]. Orv. Hetil., 2015, 156(28), 1128–1132.

(Beérkezett: 2015. február 2.; elfogadva: 2015. április 18.)

Rövidítések

AGE = előrehaladt glikációs végtermékek; AMD = időskori maculadegeneráció; COX = ciklooxygenáz; CRP = C-reaktív protein; DHA = dokozahexaénsav; ED = endotheldiszfunkció; EPA = eikozapentaénsav; ET-1 = endothelin-1; GI = glykaemiás index; ICAM-1 = intercelluláris adhéziós molekula 1; IL-6 = interleukin-6; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; NF- κ B = nukleáris faktor kappa-B; PARP = poli-(ADP-ribóz) -polimeráz; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; PUFA = többszörösen telítetlen zsírsavak; ROS = reakatív oxigénforma; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

A bizonyítékokon alapuló tények arra engednek következtetni, hogy az időskori maculadegeneráció (AMD) érbetegség, illetve a szisztémás érrendszer megbetegedésének a része [1, 2]. Az endotheldiszfunkció (ED) helyreállítása az idült érbetegséget újból stabilizálni képes, illetve az endothelműködés megóvása vagy az ED helyreállítása megakadályozza az érbántalom kialakulását vagy csökkenti a már kialakult érbántalmat. Az érrendszer egységessége és egylényegűsége az AMD terápiájára, illetve preventív kezelésére nézve is igen kedvező következményekkel járhat. A kockázati tényezők jelenlétében kialakuló ED következményes időskori maculadegeneráció kiküszöbölésére, megelőzésére, illetve javítására számos jótékony, *nem gyógyszeres és farmakológiai intervenció* áll rendelkezésre, ugyanis joggal várható, hogy az ED helyreállítása megakadályozza az érbántalom és a következményes AMD kialakulását, illetve csökkenti a már kialakultat [3].

Az AMD nem gyógyszeres prevenciója

Egyre nagyobb figyelem fordul az AMD megelőzését célzó életmód jó irányú megváltoztatására [4]. Az életmód számos (megváltoztatható) momentum, így a nem dohányzás, az adekvát testmozgás, a helyes étrend, az elhízás korrekciója, a stresszes életmód kiiktatása az AMD szignifikánsan kisebb gyakoriságával jár. Az is megfigyelhető, hogy az AMD gyakoribb azoknál a személyeknél, akiknek a kórelőzményében olyan idült betegségek, illetve állapotok szerepelnek, amelyeket életmód-változtatással kedvezően befolyásolni lehet (vascularis betegségek, diabetes mellitus, hypertonia, elhízás, gyulladásos betegségek). Az életmód adekvát megváltoztatása lényegesen javította az erek endotheljének a működését, és harmadára csökkentette a korai AMD kockázatát [5]. Kétségtelen, hogy egészségi állapotunk főleg az életmódunktól függően alakul, jóllehet, vannak igen ígéretes farmakológiai beavatkozások a vascularis történések előfordulásának csökkentésére és késleltetésére. A bizonyítékokon alapuló, első és legfontosabb javasolt közbeavatkozás azonban magában kell, hogy foglalja a helytelen szokások, illetve a helytelen életmód megváltoztatását.

A dohányzás abbahagyása

A dohányzás az AMD igazolt kockázati tényezője, kapcsolatba hozható a fokozott oxidatív stresszel, a véremezzék összecsapzódásával (thromboshajlam), a fibrinogén emelkedett szintjével, a HDL szérumszintjének és az antioxidánsok csökkenésével. A cigarettázás fokozza a gyulladást, a thrombost és az LDL-koleszterin oxidációját, növeli az oxidatív stresszt, mint az erek működészavarát elindító mechanizmust [6].

Az emelkedett testtömeg(index) csökkentése

A fogyás szignifikánsan csökkenti az AMD kialakulásának és/vagy progressziójának a kockázatát. Azok a középkorú személyek, akik legalább 3%-kal csökkentették derék/csőő hányadosukat, szignifikánsan ritkábban betegedtek meg AMD-ben, és ez különösen azokra vonatkozott, akik elhízottak voltak [7].

Testmozgás

A megfelelő rendszeres testmozgás, a kielégítő fizikai aktivitás igen fontos: az ED javulását eredményezi, megelőzi az időskorban kialakuló ED-t és vascularis károsodást, fokozza az eNOS kifejeződését az erekben. A másodlagosan fokozott NO-szintézis extracelluláris szuperoxiddizmutáz- (SOD-) expressziót vált ki, ami gátolja a NO-nak ROS által történő lebontását. A rendszeres testmozgás hatására megemelkedik a HDL- és csökken az LDL-koleszterin, valamint a trigliceridek szintje, csökken a vérnyomás, javul az éhgyomri és az étkezések utáni glükózszint, javul a postprandialis glükóz-inzulin homeosztázis, megindul és fennmarad a testtömeg csökkenése, csökken a gyulladás, jelentősen javul(hat) a mitokondriumok állapota és mindez hozzájárul a vazoprotektív hatáshoz [8]. Nincs szükség herkulesi erőfeszítésre, már a mérsékelt aktivitás (naponta 30 perces élénk járás) is nagy haszonnal jár. Több testmozgás hatására szignifikánsan csökken az AMD kockázata – a cardiorespiratoricus fitnessstól és a dohányzástól függetlenül [9].

Stresszkerülés, stresszcsökkentés

A mentális stressz kifejezetten előnytelen/káros hatással van az endotheldependens áramlásközvetített értágulásra, ennek a csökkenését figyelték meg mentális stressz alatt. A stresszes életmód az érkárosodás kialakulásának és progressziójának jól ismert kockázati faktora is: elengedhetetlenül fontos az AMD-beteg stresszes életmódjának megváltoztatása [5].

Nyomatékosan hangsúlyoznunk kell – bár farmakológiai intervenciók eszközeink is igen eredményesek –, hogy előnyben kell részesítenünk a nem gyógyszeres beavatkozásokat a gyógyszeres intervenciók ténykedéseinkkel szemben akkor is, ha – ami talán a leggyakoribb –

mindkettőt (nem farmakológiai és farmakológiai intervenció) együtt, egymás mellett alkalmazzuk.

Egészséges étrend

Az étrend kiegészítése *omega-3 halolajokkal* javítja az endothel működését és csökkenti az oxidatív stresszt, ezért kedvező hatással van az erekre és így a chorioidea ereire is [10]. A korábban AMD-vel nem diagnosztizált nők nagy populációjának prospektív adatai szerint a dokoza-hexaénsavat (DHA) és ekozapentaénsavat (EPA) tartalmazó halak rendszeres fogyasztása szignifikánsan csökkentette az AMD kockázatát. Az omega-3 zsírsavak táplálkozás során történő bevitele mind a korai, mind a késői AMD kockázatát csökkenti. Az omega-3 zsírsavak antithromboticus, gyulladáscsökkentő, antiatheroscleroticus hatásúak, javítják az endothelfunkciót és csökkentik a vérnyomást. Metabolitjaik, a rezolvinek és protektinek, endogén gyulladáscsökkentő vegyületeként működnek, kedvező hatásaikat a nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B) -jelátvitel megakadályozásával fejtik ki [11].

Eikozapentaénsav (EPA), dokoza-hexaénsav (DHA)

Igen fontos a többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) megfelelő adagjának bevitelét biztosító egészséges étrend előírása: az *eikozapentaénsav* (EPA) etilésztere gátolja, illetőleg megelőzi a chorioidea neovascularizációját [10]. Az EPA a gyulladásos és oxidatív stressz reakciógátlása révén megelőzi a gyulladást és az oxidatív károsodást. Az EPA-ban dús étrend a chorioidea-neovascularisatio, illetve azzal kapcsolatos gyulladásos molekulák – intercelluláris adhéziós molekula (ICAM) -1, monocita kemotaktikus protein-1, interleukin-6 (IL-6) – és a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) jelentős szuppresszióját eredményezi. A PUFA-k közvetlenül fékezik a retina neovascularizációját; ezt a hatást a gyulladásos mediátoroknak peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor (PPAR-) dependens csökkentése és az endothelsejtek aktiválásának mérséklése útján érik el. A 3-PUFA PPAR-dependens hatása a chorioidea-neovascularisatio kialakulására olyan nagymértékű, hogy az anti-VEGF-kezeléshez hasonlítható [11].

Flavonoidok

A táplálékban található flavonoidok (a polifenolok nagy családjának a tagjai) a növényekben mindenütt megtalálhatók. Az étrend tartalmazzon bőven flavonoidokat (polifenolokat), természetes antioxidánsokat, legyen gazdag zöldségekben és gyümölcsökben.

A flavonoidoknak számos gyulladáscsökkentő hatásuk van annak a sajátságuknak köszönhetően, hogy eltakarítják a reaktív oxigén- (ROS) és nitrogénformákat, gátolják a ROS-t termelő enzimek – ciklooxygenáz

(COX), lipoxigenáz, indukálható nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS) – gyulladást elősegítő hatását, és módosítják az NF- κ B-ből a mitogénaktivált proteinkinázokhoz vezető különféle intracelluláris jelátviteli utakat. A táplálékban lévő polifenolok (az NF- κ B útján zajló kulcsfontosságú redoxérzékeny géntranszkripció módosításával) az oxidatív stressz ellen hatnak vascularis és gyulladásos betegségekben, így AMD-ben is [12].

Kurkumin

A kurkumin a kurkumból származó kis molekulású fenolgyűjtemény. A kurkumin igen kedvező és széles körű biológiai aktivitással bír: antioxidáns, gyulladáscsökkentő, angiogenezis ellen ható sajátságokkal rendelkezik, továbbá szabályozza a különféle, gyulladással kapcsolatos molekuláris és sejtszintű célpontokat, amelyek kulcsfontosságúak a chorioidea-neovascularisatio patogenezisében. A kurkumin csökkenti – a VEGF-et elválasztó macrophagok beszűrődésének gátlása által – a VEGF termelődését. Ezek szerint a kurkumin terápiás lehetőséget jelenthet a chorioidea-neovascularisatio kezeléséhez AMD-ben [13].

Glykaemiás index

Fontos a táplálék megfelelő glykaemiás indexe (GI). Az anyagcserével kapcsolatos betegségek, illetve az AMD megelőzésében is hatásos a táplálék megfelelő glykaemiás indexe. Epidemiológiai megfigyelések pozitív összefüggést mutattak ki a GI és a diabetes mellitus, az érbetegség és újabban az AMD kockázata között. A kis glykaemiás indexű táplálék csökkenti az érbetegség kockázatát. Az étkezéssel kapcsolatos hyperglykaemia oki összefüggésben van az emberi öregedéssel és olyan betegségekkel, mint a diabeteses retinopathia és az AMD [14]. Kis glykaemiás indexű táplálékot fogyasztó egyének körében kisebb az öregedés kapcsán fellépő főbb károsodások, mint az ischaemiás szívbetegség, a cukorbetegség és az AMD kockázata. Ezzel szemben a nagy glykaemiás indexű táplálék fogyasztása kedvez az AMD-szerű elváltozásoknak. A nagy glykaemiás indexű táplálék fogyasztása az előrehaladt glikációs végtermékek (AGE) több mint háromszoros felhalmozódásával járt a retinában (szisztémás glikációs stressz) [15].

Kalóriamegkorlátozás

A túlzott kalóriabevitel mellőzése késlelteti a korrallal összefüggő betegségek, így az AMD kialakulását. A kalóriamegkorlátozás az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz aktiválásán keresztül fokozza a stresszel szembeni ellenállást és csökkenti a funkcionális hanyatlást.

Az *energiabevitel korlátozását* utánzó *rezveratrol* (3,5,4'-trihidroxi-stilbene) (étrendi *polifenol* [fitoalexin]) érvédő hatást fejt ki, mérsékli az oxidatív stresszt, javítja

az endothel működését, gátolja az erek gyulladását és csökkenti az endothelben végbemenő apoptózist [16], továbbá antioxidáns, gyulladáscsökkentő, vazóaktív és túlélést elősegítő hatásokkal rendelkezik. Orális rezveratrol alkalmazásakor drámai rövid távú anti-VEGF-típusú hatást figyeltek meg. Ez magában foglalta a retina anatómiai szerkezetének helyreállítását, ami a chorioidea kóros véráramlásának javulására utalt. Az anatómiai hatást a látás javulása is tükrözte. A hatás mindkét szemén látható volt és a retinapigment-epithel jobb működése kísérte. Naponta történő szedés esetén a hatás egy évig vagy tovább is tartott [17].

Karotinoidok

A karotinoidok (a sárgarépa karotinban gazdag táplálék) szérumkoncentrációja fordított arányban áll az érbetegség előfordulásával. Azok a személyek, akikben a karotinoidok szintje magas, általában kevésbé vannak kitéve a későbbi érbetegségek kockázatának; a karotinoid lutein az immunválaszt és a gyulladást kedvezően csökkenti.

Az AMD-t krónikus, alacsony szintű szisztémás gyulladásos reakció jellemzi; a karotinoid lutein csökkenti a gyulladást, a chorioidea neovascularizációját és a retina ischaemiáját, valamint elnyomja az NF- κ B-aktiválást (lehetőséges szisztémás gyulladáscsökkentő hatás) [18].

A karotinoid *zeaxantin* és a karotinoid lutein bevétele (a sárgarépa karotinban gazdag táplálék, a porított spenót pedig dús a luteinben és zeaxantinban) szignifikánsan összefügg a késői AMD kockázatának csökkenésével. Statisztikailag szignifikáns összefüggést figyeltek meg a lutein és zeaxantin bevétele és a neovascularis AMD kockázata között [19]. AMD-ben szenvedő betegek 79%-ának elégtelen volt a napi lutein-zeaxantin bevétele.

Következtetések

Egy kiváló klinikus szerző jogos kritikával illeti azt a mindennapos, bevett gyakorlatot, hogy főként és elsősorban a vascularis betegségek kockázati tényezőinek farmakológiai normalizálására helyezik a hangsúlyt, ahelyett, hogy a valódi hajtóerő, a civilizált életmód okozta krónikus stressz kiküszöbölésére koncentrálnának [20]. Miután e megállapítás helytállóságát elfogadtuk, a gyógyszeres beavatkozással szemben inkább az életmód, illetve a káros szokások elleni, nem gyógyszeres intervenció eszközöket kell előnyben részesítenünk. Kétségtelen, hogy egészségi állapotunk főleg az életmódunktól függően alakul. Nagyon fontos a befolyásolható kockázati tényezők azonosítása, hogy csökkenteni tudjuk a vascularis események bekövetkezését, és megelőzünk az előrehaladt állapotba tartó progressziót [3]. Jóllehet, vannak igen ígéretes farmakológiai beavatkozások a vascularis történések csökkentésére, a bizonyítékokon alapuló, első és legfontosabb javasolt közbeavatkozás

magában kell, hogy foglalja a helytelen szokások, illetve életmód megváltoztatását [3, 20].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Fischer, T.: Paralipomena zur vorangegangenen Veröffentlichung. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2006, 223(2), 178–179.
- [2] Machalińska, A., Kawa, M. P., Marlicz, W. S., et al.: Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. Acta Ophthalmol., 2012, 90(8), 695–703.
- [3] Fischer, T.: The new perception that age-related macular degeneration may be a vascular disease opens up therapeutical/preventive therapeutical vistas full of promise. Part I. Word J. Pharmacy Pharmaceutical Sci., 2014, 3(6), 242–282.
- [4] Hasler, P. W., Flammer, J.: Predictive, preventive and personalised medicine for age-related macular degeneration. EPMA J., 2010, 1(2), 245–251.
- [5] Mares, J. A., Volland, R. P., Sondel, S. A., et al.: Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol., 2011, 129(4), 470–480.
- [6] Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A., et al.: Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol., 2010, 10, 31.
- [7] Peters, A., Magliano, D. J., Stevens, J., et al.: Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch. Ophthalmol., 2008, 126(11), 1554–1560.
- [8] Wong, I. Y., Koo, S. C., Chan, C. W.: Prevention of age-related macular degeneration. Int. Ophthalmol., 2011, 31(1), 73–82.
- [9] Williams, P. T.: Prospective study of incident age-related macular degeneration in relation to vigorous physical activity during a 7-year follow-up. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2009, 50(1), 101–106.
- [10] Mozaffarian, D., Wilson, P. W., Kannel, W. B.: Beyond established and novel risk factors. Lifestyle risk factors and cardiovascular disease. Circulation, 2008, 117(23), 3031–3038.
- [11] Augood, C., Chakravarthy, U., Young, I., et al.: Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. Am. J. Clin. Nutr., 2008, 88(2), 398–406.
- [12] Landberg, R., Naidoo, N., van Dam, R. M.: Diet and endothelial function: from individual components to dietary patterns. Curr. Opin. Lipidol., 2012, 23(2), 147–155.
- [13] Xie, P., Zhang, W., Yuan, S., et al.: Suppression of experimental choroidal neovascularization by curcumin in mice. PLoS ONE, 2012, 7(12), e53329.
- [14] Chin, C. J., Taylor, A.: Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. Prog. Retin. Eye Res., 2011, 30(1), 18–53.
- [15] Uchiki, T., Weikel, K. A., Jiao, W., et al.: Glycation-altered proteolysis as a pathobiologic mechanism that links dietary glycemic index, aging, and age-related disease (in nondiabetics). Aging Cell, 2012, 11(1), 1–13.
- [16] Mouchiroud, L., Molin, L., Dallière, N., et al.: Life span extension by resveratrol, rapamycin, and metformin: The promise of dietary restriction mimetics for a healthy aging. BioFactors, 2010, 36(5), 377–382.

- [17] *Richer, S., Stiles, W., Ulanski, L., et al.*: Observation of human retinal remodeling in octogenarians with a resveratrol based nutritional supplement. *Nutrients*, 2013, 5(6), 1989–2005.
- [18] *Kijlstra, A., Tian, Y., Kelly, E. R., et al.*: Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2012, 31(4), 303–315.
- [19] *Olea, J. L., Aragón, J. A., Zapata, M. E., et al.*: Characteristics of patients with wet age-related macular degeneration and low intake of lutein and zeaxanthin. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*, 2012, 87(4), 112–118.
- [20] *Simon, K.*: Chronic stress and epigenetics. Relation between academic sciences and theology. [Krónikus stressz és epigenetika. Az akadémiai tudomány és a hittudomány kapcsolata.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(14), 525–530. [Hungarian]

(Fischer Tamás dr.,
 Budapest, Körvasút sor 75/B, 1158
 e-mail: t.fischer.med@gmail.com)



A HADTÖRTÉNET ALAPKÖNYVEI



Látogasson el honlapunkra (www.akademiaikiado.hu), ahol állandó kedvezményekkel várjuk.



AKADÉMIAI KIADÓ