

Kwasy Omega-3 w profilaktyce zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest wiodącą przyczyną utraty widzenia, a możliwości leczenia tego schorzenia są nadal ograniczone. Plamka jest obszarem położonym w centrum siatkówki i odpowiedzialnym za widzenie precyzyjne. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem obejmuje zmiany degeneracyjne w obszarze plamki, takie jak druzy, zaburzenia nabłonka barwnikowego siatkówki oraz obecność neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia AMD może mieć wpływ na poprawę profilaktyki i leczenia tego schorzenia. Jest prawdopodobne, że dieta tłuszczowa ma związek z ryzykiem wystąpienia AMD. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy Omega-3, a zwłaszcza kwas dokozaheksaenowy, są obecne w siatkówce i odgrywają ważną rolę w prawidłowym jej funkcjonowaniu. Im większe spożycie kwasów Omega-3 i ryb, przy obniżonej podaży w diecie kwasu linolenowego, tym większy spadek ryzyka wystąpienia AMD i progresji schorzenia do postaci wysiękowej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 4, 309–313

słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, kwasy tłuszczowe Omega-3, kwasy tłuszczowe Omega-6, fotoreceptory, kwas dokozaheksaenowy, kwas eikozapentaenowy

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) jest przewlekłą, postępującą chorobą siatkówki centralnej, czyli plamki. Plamka to wysoko wyspecjalizowana część siatkówki charakteryzująca się znacznym zagęszczeniem fotoreceptorów i mająca szczególne połączenie z mózgiem. Pomimo że zajmuje bardzo niewielki obszar siatkówki, odgrywa niezwykle istotną rolę

w widzeniu precyzyjnym. Przy pomocy plamki jesteśmy w stanie czytać, rozpoznawać kolory i twarze. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest wynikiem starzenia się tkanek i rozwoju zmian miażdżycowych w drobnych naczyniach naczyniówki w obszarze plamki. Naczyniówka to błona położona pomiędzy siatkówką a twardówką, złożona głównie z naczyń, która stanowi wyłączone źródło tlenu i składników odżywczych dla

Michał Kowalski,
Anna I. Borucka,
Jerzy Szaflik

Katedra i Klinika Okulistyki
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:
dr med. Michał Kowalski
e-mail: zabiakow@o2.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897-3590



Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku u osób w wieku powyżej 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych

zewnątrznych warstw siatkówki (nabłonka barwnikowej siatkówki *retinal pigment epithelium* [RPE], fotoreceptorów) [1]. W efekcie zmian zachodzących w siatkówce i przestrzeni podsiatkówkowej na dnie oka pojawiają się zanik geograficzny i/lub druzy składające się na obraz suchej postaci AMD albo neowaskularyzacja podsiatkówkowa (CNV, *choroidal neovascularization*), która jest kluczowym elementem postaci wysiękowej/mokrej. Rozrost naczyń patologicznych oraz następujące potem wylewy krwi i przesięki prowadzą do deformacji RPE i siatkówki sensorycznej, co skutkuje zniekształceniem widzenia, a następnie jego utratą. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku u osób w wieku powyżej 50. roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do całkowitego zaniku widzenia centralnego, czyli do praktycznej ślepoty — w centralnej części pola widzenia pojawia się nieodwracalny mroczek. Główną przyczyną wzrostu zachorowań na AMD jest niemal dwukrotne zwiększenie się w ostatnim stuleciu średniej długości życia w krajach zachodnich. Etiologia AMD nie jest do końca poznana, a możliwości leczenia tej choroby pozostają nadal ograniczone. Identyfikacja czynników ryzyka powstawania AMD nabiera podstawowego znaczenia w celu opracowania właściwego leczenia i prowadzenia skutecznej profilaktyki [2].

W licznych badaniach naukowych podkreśla się rolę żywienia w utrzymaniu prawidłowej funkcji narządu wzroku, a w szczególności znaczenie stosowania śladowych czynników odżywczych w zapobieganiu AMD. Zdano sobie sprawę z faktu, że ludzkie ciało uzyskuje energię z metabolicznych procesów utleniania, których produktami ubocznymi są wolne rodniki tlenowe, a te z kolei biorą udział w patogenezie AMD. Oznacza to, że antyoksydanty mogą zapobiegać rozwojowi lub spowalniać proces postępowania AMD. Wśród głównych antyoksydantów wy-

różnia się beta-karoten, witaminy C i E, glutation, luteinę, zeaksantynę, cynk, selen i wielonienasycone kwasy tłuszczowe Omega-3 [3].

Kwasy tłuszczowe stanowią grupę cząsteczek różniących się od siebie długością łańcucha wodorowęglowego oraz obecnością i umiejscowieniem wiązań podwójnych. Długość łańcucha wodorowęglowego zależy od ilości atomów węgla. Rozróżniamy nasycone kwasy tłuszczowe, które nie mają wiązań podwójnych, i kwasy tłuszczowe nienasycone zawierające jedno lub więcej wiązań podwójnych. Związki te są odpowiednio nazywane kwasami tłuszczowymi jedno- lub wielonienasyconymi (WNKT). Właściwości fizykochemiczne kwasów tłuszczowych zależą od długości łańcucha węglowego, obecności wiązań podwójnych, ich ilości oraz umiejscowienia. Im dłuższy łańcuch węglowy, tym jest bardziej podatny na powstawanie wiązań podwójnych, co nadaje cząsteczce kwasu tłuszczowego nowe właściwości biologiczne. Kwasy tłuszczowe jedno- lub wielonienasycone to kwasy z dwoma lub więcej wiązaniami podwójnymi i z 18–22 atomami węgla w łańcuchu. Dzieli się je na dwie grupy: Omega-3 (n-3) oraz Omega-6 (n-6). Podział uzależniony jest od miejsca występowania pierwszego podwójnego wiązania w łańcuchu wodorowęglowym, licząc od końca łańcucha przeciwnego do grupy hydroksykarboksylowej (-COOH).

Organizm ludzki nie jest w stanie samodzielnie produkować WNKT: kwasy tłuszczowe pochodzące z kwasu linolowego (LA, C18:2, n-6) produkowane są przez rośliny lądowe, a te pochodzące z kwasu alfa-linolenowego (ALA, C18:3, n-3) powstają w organizmach roślin oraz zwierząt morskich. Kwas linolowy i alfa-linolenowy są kwasami tłuszczowymi niezbędnymi dla człowieka i muszą być dostarczane do naszego organizmu wraz z pokarmem. Źródłem kwasu alfa-linolenowego w pożywieniu są tłoczony na zimno olej — lniany i rzepakowy, nasiona lnu i rzepaku, siemię lniane, orzechy włoskie, kiełki pszenicy. Kwas linolowy jest najbardziej po-

wszechnym w naszej diecie roślinnym kwasem tłuszczowym. Możemy go znaleźć w tłoczonych na zimno oleju sojowym i kukurydzianym, ziarnach słonecznika, nasionach dyni, nasionach sezamu, orzeszkach ziemnych i laskowych oraz w margarynie. Z tych egzogennych kwasów tłuszczowych poprzez wydłużenie łańcucha i tworzenie dodatkowych wiązań podwójnych powstają WNKT o długim łańcuchu z grupy Omega-6 (n-6) oraz Omega-3 (n-3): kwas arachidonowy (ARA, C20:4, n-6), kwas eikozapentaenowy (EPA, C20:5, n-3) lub kwas dokozaheksaenowy (DHA, C22:6, n-3). Układy enzymatyczne odpowiedzialne za wydłużanie łańcucha węglowego (elongazy) lub tworzenie dodatkowych wiązań podwójnych (desaturazy) mają ograniczoną aktywność, co powoduje, że endogenna produkcja DHA lub EPA z kwasu alfa-linolenowego nie może zastąpić dostarczania tych kwasów z pożywieniem. Zawarte są one przede wszystkim w żywności pochodzenia morskiego (w rybach: makrela, łosoś, halibut, dorsz, śledź, sardynka i wodorostach morskich). Przeciętna zawartość kwasu LA w diecie wynosi około 84–89%, kwasu ALA 9–11%, a kwasów EPA i DHA jedynie < 0,1–0,2% WNKT. Stwierdzono, że receptory dla WNKT z grupy Omega-3 wykazują różne powinowactwo do danego kwasu w zależności od rodzaju tkanki. Receptory zlokalizowane w leukocytach, komórkach śródbłonna naczyń i w komórkach nerwowych wykazują szczególne powinowactwo do EPA, natomiast receptory zlokalizowane w siatkówce, jądrach, sercu i płucach mają większe powinowactwo do DHA; WNKT mogą aktywować wiele wewnątrzkomórkowych procesów chemicznych, jak chociażby syntezę bioaktywnych eikozanoidów — prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny. Substancje te mają związek z procesami zapalnymi, odpowiedzią immunologiczną, agregacją płytek, wzrostem i różnicowaniem komórek. I tak kwas ARA pobudza procesy zapalne, zwiększa agregację płytek krwi oraz prowadzi do

skurczu naczyń krwionośnych, podczas gdy kwasy EPA i DHA hamują produkcję cytokin i powstawanie stresu oksydacyjnego, mają działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, antyarytmiczne, przeciwmiażdżycowe oraz rozszerzające naczynia krwionośne [4].

Na podstawie badań epidemiologicznych ostatniej dekady sugeruje się podobny szlak przyczynowy dla chorób układu sercowo-naczyniowego i AMD oraz podobne czynniki ryzyka, takie jak wiek, palenie tytoniu, hypercholesterolemia, dieta tłuszczowa, wysoki indeks masy ciała [4–6].

Poszukując modyfikowalnych czynników ryzyka AMD, rozpoczęto badania dotyczące wpływu diety wysokotłuszczowej na rozwój tego schorzenia. Jest kilka teorii tłumaczących udział lipidów w patogenezie AMD:

- postępująca z wiekiem akumulacja lipidów w błonie Brucha (blaszka podstawna położona między właściwą naczyniówką a nabłonkiem barwnikowym siatkówki) tworzy nieprzepuszczalną barierę ograniczającą wymianę różnych substancji pomiędzy naczyniówką a RPE i fotoreceptorami; ponadto złogi lipidowe są czynnikiem inicjującym przewlekłe procesy zapalne i nowotworzenie patologicznych naczyń pod RPE, co stanowi istotę wysiękowej postaci AMD [4];
- zmiany aterosklerotyczne naczyń naczyniówki zmniejszają przepływ w jej naczyniach i tym samym doprowadzają do objawów niedokrwienia siatkówki (tzw. miażdżycy naczyniówki) [4, 6, 7];
- wysoka wrażliwość WNKT na utlenowanie, zwłaszcza w warunkach wysokiego stężenia parcjalnego tlenu, co ma miejsce w siatkówce (ciśnienie parcjalne tlenu jest tu prawie takie samo, jak we krwi tętniczej); przy wysokich osoczowych stężeniach pewnych frakcji WNKT w obszarze plamki dochodzić może do zwiększonego ryzyka stresu oksydacyjnego — obszar ten jest szczególnie narażony na działanie światła (w szczególności foto-

toksycznego światła niebieskiego) i wysokiego stężenia tlenu [4, 7];

— kwas DHA odgrywa bardzo ważną rolę w odnowie fotoreceptorów — uszczuplenie DHA w diecie może prowadzić do zaburzenia procesu odnowy zewnętrznych segmentów fotoreceptorów [4, 8].

Kwasy tłuszczowe jedno- lub wielonienasycone z grupy Omega-3 odgrywają w siatkówce rolę strukturalną, funkcjonalną i ochronną. Szczególnie ważny wydaje się kwas DHA — jego zawartość w obrębie błon zewnętrznych segmentów fotoreceptorów wynosi 50% wszystkich WNKT [9]. Fotoreceptory w procesach fotochemicznych ulegają ciągłej przebudowie — najstarsze dyski zewnętrznych segmentów fotoreceptorów, które uległy uszkodzeniu, są fagocytowane przez komórki RPE, a na ich miejsce powstają nowe. Niekompletnie zdegradowane człony zewnętrzne fotoreceptorów (zbudowane z witaminy A i WNKT) są głównym substratem dla lipofuscyny, zwanej barwnikiem starzenia. Liczba ziaren lipofuscyny w RPE wzrasta z wiekiem [3]. W prawidłowych warunkach istnieje równowaga dynamiczna pomiędzy gromadzeniem a usuwaniem pozostałości po zewnętrznych członach fotoreceptorów, która zależy od aktywności metabolicznej RPE. Nabłonek barwnikowy siatkówki jest miejscem służącym przemianie tlenu i elektrolitowej zewnętrznych warstw siatkówki, w tym przede wszystkim fotoreceptorów, działa jako aktywna pompa metaboliczna podtrzymująca przepływ w kierunku od i do choriokapilarów naczyniówki oraz pełni funkcję fagocytarną w stosunku do zewnętrznych segmentów fotoreceptorów [1]. Zarówno rytm odnowy członów zewnętrznych fotoreceptorów, jak i poziom aktywności metabolicznej RPE są w pewnym stopniu procesami kontrolowanymi genetycznie [10]. Jeśli do predyspozycji genetycznej w kierunku dysfunkcji zewnętrznych warstw siatkówki dodamy niedobór DHA, to efektem mogą być ich nieodwracalne zmiany morfologiczne i funk-

cjonalne. Kwas dekozaheksanowy przyspiesza eliminację resztek lipidowych z RPE, czyli zmniejsza ilość odkładanej tam lipofuscyny, odpowiada za prawidłowy rozwój neuronów i fotoreceptorów w życiu płodowym, bierze czynny udział w procesie widzenia, ponieważ współuczestniczy w przemianach rodopsyny na wielu poziomach; jest jedynym kwasem tłuszczowym o udowodnionym działaniu zwiększającym przeżycie fotoreceptorów oraz zmniejszającym liczbę markerów apoptozy komórkowej [11]. Zmniejsza obszar uszkodzenia siatkówki w przebiegu niedokrwienia i niedotlenienia [12]. Kwas dekozaheksanowy wykazuje działanie antagonistyczne wobec kwasu arachidonowego — hamuje w makrofagach procesy aktywowane przez kwas ARA, a więc stres oksydacyjny oraz produkcję cytokin prozapalnych. Działa więc przeciwzakrzepowo, przeciwmiażdżycowo i hamuje procesy zapalne w obrębie naczyń krwionośnych [6].

W ostatniej dekadzie wiele mówi się o związku między zmianami w gospodarce lipidowej organizmu a wzrostem ryzyka wystąpienia AMD. Podkreśla się korzyści wynikające ze stosowania WNKT z grupy Omega-3 w profilaktyce AMD z jednoczesnym ograniczeniem podaży kwasów Omega-6 [5–8]. Być może istnieje swego rodzaju współzawodnictwo pomiędzy kwasami Omega-3 i Omega-6. Ważny jest zatem nie tylko poziom kwasów Omega-3 dostarczanych do organizmu, ale też współczynnik spożycia Omega-3 w stosunku do Omega-6, który powinien wynosić 4–5:1 (co oznacza mniejsze spożycie kwasów Omega-6 na korzyść kwasów Omega-3) [4, 6, 7].

Udowodniono pozytywny wpływ kwasu DHA i spożycia ryb na zmniejszenie ryzyka wystąpienia AMD. W *Blue Mountain Eye Study* przeprowadzonym w Australii zaobserwowano obniżenie ryzyka wystąpienia wczesnych postaci AMD u osób spożywających ryby więcej niż raz w tygodniu [8]. Cho i wsp. donoszą, że regularne spożywanie ryb



Udowodniono pozytywny wpływ kwasu DHA i spożycia ryb na zmniejszenie ryzyka wystąpienia AMD

więcej niż 4 razy w tygodniu zmniejsza ryzyko wystąpienia AMD o 35% w porównaniu z osobami spożywającymi ryby 3 lub mniej razy w miesiącu [7]. Im większe spożycie kwasów Omega-3 i ryb, przy obniżonej podaży w diecie kwasu LA, tym większy spadek ryzyka wystąpienia AMD i progresji schorzenia do postaci wysiękowej. Jednocześnie duże spożycie tłuszczów roślinnych (także tych zawierających kwas LA) i zwierzęcych zwiększa ryzyko pojawienia się lub ewolucji w kierunku ciężkiej formy AMD [5–7].

Od wielu lat liczne badania koncentrują się na poszukiwaniu przyczyn oraz mechanizmów powstawania AMD. Hipotezy dotyczące etiopatogenezy AMD ulegają ciągłym zmianom, co wskazuje na wieloczynnikową etiologię tej choroby. Procesy starzenia się siatkówki i wynikające z tego zaburzenia jej funkcjonowania inicjują mechanizmy prowadzące do powstania AMD. Ale choroba ta nie jest wynikiem tylko starzenia się organizmu i zmian z tym związanych, ale jest również summarycznym efektem osobniczych predyspozycji zależnych od materiału genetycznego

i uwarunkowań środowiskowych, czyli sposobu odżywiania się, warunków klimatycznych, w których przyszło nam żyć (nadmierna ekspozycja na światło w ciągu życia) oraz stosowania używek (palenie tytoniu). Pełna identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia AMD, zwłaszcza tych modyfikowalnych, oraz poznanie mechanizmów ich działania umożliwiłoby wprowadzenie odpowiednich działań terapeutycznych, zanim pojawią się pierwsze objawy choroby. Sposób odżywiania jest jednym z czynników ryzyka AMD, na który możemy oddziaływać. Stosowanie substancji antyoksydacyjnych, w tym WNKT z grupy Omega-3 z prawidłową dietą lub w postaci suplementów pokarmowych okazuje się istotne w profilaktyce AMD. Ponieważ warunki panujące w siatkówce plamki (wysokie stężenie tlenu, działanie fototoksycznego niebieskiego zakresu widma światła) sprzyjają utlenowaniu kwasów Omega-3, możliwe jest, że stosowanie witamin i mikroelementów antyoksydacyjnych oraz luteiny i zeaksantyny chroni siatkówkę poprzez zapobieganie utlenowaniu WNKT z grupy Omega-3.



Sposób odżywiania jest jednym z czynników ryzyka AMD, na który możemy oddziaływać

PIŚMIENNICTWO

1. Niżankowska M.H. Podstawy okulistyki. Volumed, Wrocław 2000: 166.
2. Novartis. Monografia preparatu, I edycja. Lucentis w leczeniu wysiękowej postaci AMD. 2007: 1–16.
3. Bausch & Lomb, dr Mann Pharma. Edycja Blom J. Sprawozdanie z Sympozjum Żywności i Funkcjonowania Narządu Wzroku ze szczególnym uwzględnieniem zagadnień związanych z zapobieganiem AMD. Apeldoorn, Holandia. 2002 Nov: 1–44.
4. Chong E., Sinclair A.J., Guymer R.H. Facts on fats. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34: 464–471.
5. Seddon J.M., Cote J., Rosner B. Progression of Age-Related Macular Degeneration Association With Dietary Fat, Transunsaturated Fat, Nuts and Fish Intake. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 1728–1738.
6. Seddon J.M., Rosner B., Sperduto R.D. i wsp. Dietary Fat and Risk for Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1191–1199.
7. Cho E., Hung S., Willett W.C. i wsp. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 209–218.
8. Robman L., Vu H., Hodge A. i wsp. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42: 720–726.
9. Stinson A.M., Wiegand R.D., Anderson R.E. Recycling of docosahexaenoic acid in rat retinas during n-3 fatty acid deficiency. *J. Lipid Res.* 1991; 32: 2009–2017.
10. Gao H., Hollyfield J.G. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33 (1): 1–17
11. Rotstein N.P., Aveladano M.I., Barrantes F.J. i wsp. Apoptosis of Retinal Photoreceptors During Development In Vitro: Protective Effect of Docosahexaenoic Acid. *Journal of Neurochemistry* 1997; 69: 504–513.
12. Miyauchi O., Mizota A., Adachi-Usami E. i wsp. Protective effect of docosahexaenoic acid against retinal ischemic injury: an electroretinographic study. *Ophthalmic Res.* 2001; 33: 191–195.