

Suplementacja u pacjentów ze schorzeniami siatkówki

Supplementation in diet of patients with retinal diseases

**Anna Święch¹, Sławomir Teper², Maciej Gawęcki³,
Anna Nowińska², Małgorzata Figurska⁴, Joanna Adamiec-
-Mroczek⁵, Izabella Karska-Basta⁶, Jan Kucharczuk⁷**



¹ Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

² Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

³ Oddział Okulistyki, Szpital Specjalistyczny w Wejherowie
Kierownik: doc. dr hab. n. med. Maciej Gawęcki

⁴ Klinika Okulistyki, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

⁵ Klinika Okulistyki, Wrocławski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto

⁶ Klinika Okulistyki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

⁷ Pracownia Chorób Siatkówki, X Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy
Kierownik: dr n. med. Jan Kucharczuk

NAJWAŻNIEJSZE

Właściwa suplementacja powinna być stosowana zarówno we wczesnych stadiach schorzeń siatkówki, jak i w formie wspomagającej terapię schorzeń w fazie wysiękowej.

HIGHLIGHTS

Proper supplementation should be administered in patients with initial stages of retinal diseases but as well as adjunctive procedure in exudative forms.

STRESZCZENIE

Schorzenia siatkówki, takie jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem czy retinopatia cukrzycowa, mają etiologię wieloczynnikową, w której główne role odgrywają procesy związane z nadmiernym stresem oksydacyjnym oraz stan zapalny. Suplementacja diety pacjentów z tymi schorzeniami substancjami przeciwutleniającymi i przeciwzapalnymi zawartymi w odpowiednich preparatach powinna być stosowana, ponieważ ma wpływ na zmniejszenie ryzyka progresji tych chorób.

Słowa kluczowe: suplementacja, dieta, schorzenia siatkówki, AMD, retinopatia cukrzycowa

ABSTRACT

Etiology of retinal diseases, such as age-related macular degeneration or diabetic retinopathy is multifactorial, where oxidative stress and inflammation play an important role. Therefore supplementation of diet in that group of patients with proper product, which contains substances with anti-oxidant and anti-inflammatory properties is advised for reducing the risk of progression of such diseases.

Key words: supplementation, diet, retinal diseases, AMD, diabetic retinopathy

WSTĘP

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) jest jedną z głównych przyczyn utraty wzroku w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce. AMD globalnie dotyka niemal 9% populacji w wieku 45–85 lat. W 2015 r. podano, że AMD stanowi czwartą przyczynę utraty widzenia na świecie i jest trzecią przyczyną od umiarkowanego do poważnego zaburzenia widzenia. Liczba pacjentów z AMD w Europie stale rośnie, co stanowi poważny problem dla publicznego systemu ochrony zdrowia. Chorzy z AMD doświadczają poważnego obniżenia jakości życia z powodu zaburzeń widzenia.

AMD występuje w dwóch postaciach: suchej i wysiękowej. Postać sucha występuje u 85–90% chorujących na AMD, postać wysiękowa zaś u ok. 10–15%. W tej postępującej chorobie następuje degeneracja nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*), która prowadzi do śmierci fotoreceptorów i utraty widzenia centralnego. Komórki nabłonka barwnikowego są podatne na stres oksydacyjny – czynnik indukujący stan zapalny. Dla postaci suchej charakterystyczne jest występowanie druz, czyli produktów przemiany materii kumulujących się pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki oraz pogrubienie błony Brucha. W formie suchej AMD występuje też zanik geograficzny z dyskretnymi obszarami utraty RPE, fotoreceptorów i naczyń włosowatych naczyniówki.

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się obecnością neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, *choroidal neovascularization*). Do powstania podsiatkówkowej błony neowaskularnej dochodzi na drodze patologicznej angiogenezy. Wśród czynników aktywujących ten proces główną rolę odgrywa śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).

Złotym standardem w leczeniu wysiękowej postaci AMD są iniekcje doszkliskowe inhibitorów anty-VEGF. Leczenie to ma na celu zahamowanie tworzenia się nowych naczyń w przestrzeni podsiatkówkowej. Niestety, nie istnieje obecnie skuteczna terapia w leczeniu suchej postaci AMD.

Etiologia AMD nie została dotychczas dokładnie poznana. Na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych stwierdzono, iż jest ona wieloczynnikowa. Uważa się, że poza procesami związanymi ze starzeniem się organizmu istotne są też predyspozycje genetyczne oraz pewne czynniki środowiskowe, takie jak: palenie papierosów, dieta, promieniowanie ultrafioletowe i współistniejące schorzenia układu krążenia [1, 2].

Związek między nawykami żywieniowymi a efektami terapeutycznymi u pacjentów z suchą postacią AMD jest w dalszym ciągu na etapie badań. Największe wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne dotyczące roli suplementów w diecie pacjentów z AMD przeprowadzone na grupie ponad 4000 osób to badania AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) i AREDS2 (*Age-Related Eye Disease Study 2*).

Opublikowane w 2000 r. wyniki wstępnego badania AREDS wykazały, że kombinacja suplementów diety wchodzących w skład formuły AREDS: witaminy C (500 mg) i E (400 mg), tlenek miedzi (2 mg), cynk (80 mg) i β -karoten (15 mg), przyjmowana codziennie, doustnie, zmniejszyła ryzyko progresji do późnej postaci AMD o 25%. W kolejnym badaniu (AREDS2), opublikowanym w 2013 r., obserwacji poddano ok. 70% biorących udział w poprzedniej randomizacji badania AREDS. Ze składu pierwotnej formuły AREDS usunięto β -karoten ze względu na jego potencjalne działanie rakotwórcze u osób palących, zmniejszono również dawkę cynku do 25 mg. Nowy preparat wzbogacono o kwasy omega-3 (DHA, EPA), luteinę oraz zeaksantynę. Średni czas trwania badania wyniósł 5 lat. Uczestnicy programu badawczego zostali podzieleni na cztery grupy. W każdej z nich badani przyjmowali preparat ze zmodyfikowaną formułą AREDS oraz dodatkowo w grupie 1: luteinę (10 mg) z zeaksantyną (2 mg); w grupie 2: DHA (350 mg) z EPA (650 mg); w grupie 3: luteinę (10 mg) z zeaksantyną, DHA (350 mg) z EPA (650 mg); w grupie 4: placebo. Ryzyko progresji do późnej postaci AMD w ciągu 5 lat obserwacji w poszczególnych grupach oceniono na: 31% w grupie przyjmujących placebo, 29% w grupie z suplementacją luteiną i zeaksantyną, 31% w grupie przyjmujących DHA z EPA oraz 30% w grupie badanych przyjmujących luteinę, zeaksantynę, DHA oraz EPA. Nie stwierdzono widocznego wpływu eliminacji β -karotenu lub niższych dawek cynku na progresję AMD w porównaniu z pierwotnym składem AREDS. Dodatek DHA i EPA nie miał dodatkowego wpływu na zmniejszenie progresji AMD w stosunku do otrzymujących placebo [3, 4].

WITAMINA D

Prekursor witaminy D wytwarzany jest głównie (ok. 80–100%) w skórze. Powstaje ona pod wpływem światła ultrafioletowego (UV) w wyniku konwersji prekursora 7-dehydrocholesterolu (7DHC) w witaminę D₃. Ilość wytwarzanej witaminy D u ludzi podlega wahaniom sezonowym. W strefie klimatu umiarkowanego ilość światła słonecznego dostarczana przez blisko połowę roku jest zbyt mała, aby skóra człowieka mogła sama wytworzyć dostateczną ilość tej witaminy. Alternatywnym źródłem witaminy D jest dieta zaspokajająca ok. 20% dziennego zapotrzebowania na nią. W produktach spożywczych występują dwie formy witaminy D: pochodzenia zwierzęcego – cholekalcyferol (witamina D₃), oraz roślinnego – ergokalcyferol (witamina D₂). Cholekalcyferol, który jest wchłaniany w jelicie cienkim, zostaje przetransportowany do wątroby i związany z DBP (*vitamin D binding protein*). W wątrobie zachodzi pierwszy etap biosyntezy aktywnej postaci witaminy D. Po enzymatycznej hydroksylacji powstaje witamina 25-(OH)D. Reakcja ta jest katalizowana przez 25-hydroksylazę (CYP27A1, CYP3A4

oraz CYP2R1), która stanowi grupę hydroksylaz wchodzących w skład cytochromu P450. Witamina 25-(OH)D jest transportowana do nerek, gdzie przy udziale 1 α -hydroksylazy (CYP27B1) powstaje aktywna postać witaminy D – 1 α 25(OH) 2D (kalcytriol). Kalcytriol należy do szerokiej grupy hormonów będących czynnikami transkrypcyjnymi genów dla białek docelowych. Biologiczne działanie kalcytriolu odbywa się za pośrednictwem wewnątrzkomórkowego receptora – VDR (*vitamin D receptor*). Odkrycie receptora dla witaminy D w wielu tkankach zapoczątkowało badania nad innymi, nieklasycznymi, pozaszkieletowymi funkcjami witaminy D.

Witamina D₃ została uznana za hormon immunomodulujący. Reguluje ona wrodzone i nabyte odpowiedzi immunologiczne. Kalcytriol w warunkach *in vitro* hamuje produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty T CD4+ i indukuje fenotyp limfocytów T regulatorowych. Wykazano, że endogenna konwersja 25(OH)D₃ hamuje prezentację antygenów komórek dendrytycznych i chemotaksję.

Witamina D jest modulatorem układu odpornościowego i współdziała z dwoma członkami regulatorów rodziny H i I aktywacji dopełniacza. Uważa się, że kalcytriol moduluje adaptacyjną odpowiedź immunologiczną w celu zahamowania stanu zapalnego. Dodatkowo zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych przez komórki odpornościowe, hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych i proliferację limfocytów T i B. W 2015 r. Millen i wsp. przeprowadzili badanie, w którym opisali synergistyczny efekt między stężeniem witaminy D a ekspresją białek kaskady dopełniacza. Wspomniani badacze wykazali ponadto, że polimorfizmy białek niezbędnych do aktywacji kaskady dopełniacza zwiększają ryzyko AMD. Zaobserwowano ok. 6-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia AMD u kobiet z niedoborem witaminy D (<30 nmol/l) i 2 allelami ryzyka dla czynnika H i I dopełniacza w porównaniu z kobietami niebędącymi nosicielkami alleli wysokiego ryzyka i z odpowiednim stężeniem witaminy D (>75 nmol/l) [5].

U osób starszych (>65–75 lat) i u osób o ciemnej karnacji ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej suplementacja przez cały rok witaminą D zalecana jest w dawce 800–2000 IU/24 h w zależności od masy ciała i spożycia witaminy w diecie. U najstarszych seniorów (>75 lat) ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej potencjalne zaburzenia wchłaniania i zmieniony metabolizm witaminy D zalecana jest całoroczna suplementacja w dawce 2000–4000 IU/24 h w zależności od masy ciała i diety. W Polsce synteza skórna witaminy D może być skuteczna tylko wiosną i latem (od maja do września). Ekspozycja na słońce w dużej części populacji dorosłych jest zazwyczaj bardzo ograniczona ze względu na rodzaj wykonywanej pracy [6, 7].

KAROTENOIDY: LUTEINA I ZEAKSANTYNA

W organizmie człowieka nie zachodzi synteza luteiny *de novo*, jest ona dostarczana wyłącznie z pożywieniem. Karotenoidy są rozpuszczalne w tłuszczach, dlatego diety wysokotłuszczowe ułatwiają ich wchłanianie. Po dostarczeniu tych związków i rozpuszczeniu ich w soku żołądkowym są one wchłaniane w postaci miceli. Transport odbywa się głównie przez lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) – 55%, lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) – 33% i lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*) – 10–19%. Dystrybucja luteiny i zeaksantyny w LDL i HDL jest podobna. W badaniu przekrojowym opublikowanym w 2012 r. zaobserwowano związek między stężeniami luteiny i zeaksantyny a stężeniem lipoprotein. Stwierdzono ponadto, że zmiana stężeń lipoprotein może wpływać na stężenia luteiny i zeaksantyny w siatkówce [8]. Transport luteiny do różnych tkanek ludzkich nie jest jednolity. Luteina i zeaksantyna w organizmie ludzkim są szczególnie skoncentrowane w płamce, gdzie stanowią główny składnik pigmentu plamki żółtej siatkówki. W najnowszych badaniach przeprowadzonych za pomocą mikroskopu konfokalnego przedstawiono przestrzenne rozmieszczenie luteiny i zeaksantyny w siatkówce człowieka. Wykazano, że zeaksantyna jest skoncentrowana w dołku, rozciągając się od wewnętrznej do zewnętrznej błony granicznej, ze szczególnie wysokim stężeniem w zewnętrznej warstwie splotowatej. Stężenie zeaksantyny gwałtownie spada w obwodowej części plamki. Luteina natomiast jest bardziej równomiernie rozmieszczona w płamce przy stosunkowo niższym stężeniu w stosunku do zeaksantyny.

Luteina ze względu na obecność w swojej strukturze grup hydroksylowych w pierścieniu węglowym odznacza się większą polarnością niż pozostałe karotenoidy. Struktura ta umożliwia jej lepsze wiązanie się z tlenem w surowicy.

Luteina i zeaksantyna stanowią swoistego rodzaju filtr wysokoenergetyczny światła niebieskiego, chroniąc plamkę przed uszkodzeniami fotooksydacyjnymi. Wykazano, że emisja fluorescencji w liposomach zawierających karotenoidy była niższa niż w próbach kontrolnych wolnych od karotenoidów po wystawieniu na działanie światła niebieskiego, co wskazuje na efekt filtra. Skuteczność filtra była najwyższa w przypadku luteiny, następną w kolejności była zeaksantyna, a w mniejszym stopniu β -karoten. W obecnych czasach ma to duże znaczenie, gdyż nasze oczy są szczególnie narażone na działanie toksycznego światła niebieskiego pochodzącego ze smartfonów, komputerów i coraz częściej stosowanych w pomieszczeniach wewnętrznych lamp LED [9]. Liczne badania potwierdzają przeciwzapalne właściwości luteiny i zeaksantyny. Badania *in vitro* pokazują, że luteina hamuje aktywację cząsteczek prozapalnych takich jak: NF- κ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), a także

ekspresję iNOS (indukowalna syntaza tlenu azotu, *inducible nitric oxide synthase*) i cyklooksyzogenazy 2 (COX-2), oraz może wpływać na stężenie czynnika D szlaku aktywacji dopełniacza, biorącego udział w patogenezie AMD [10, 11]. Luteina i zeaksantyna dodatkowo osłabiają ekspresję genów związanych ze stanem zapalnym. Istnieją dowody na możliwą korzystną rolę luteiny w zwiększaniu przeżywalności komórek glejowych po wywołanym hipoksją uszkodzeniu za pośrednictwem regulacji zarówno apoptozy, jak i autofagii [11].

Luteina ma stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa (GRAS, *generally recognized as safe*), na co wskazują liczne badania, jednak brakuje jednoznacznych danych na temat jej optymalnych dawek jako suplementu diety. Duże stężenie luteiny występuje w ciemnozielonych warzywach liściastych oraz w żółtkach jaj. Stosunek luteiny do zeaksantyny jest różny w różnych rodzajach żywności i waha się od 12 do 63 w zielonych warzywach oraz tylko od 0,1 do 1,4 w żółto-pomarańczowych owocach i warzywach [12].

Dorośli Amerykanie zwykle spożywają ok. 1–2 mg luteiny dziennie. Systematyczna ocena ryzyka stosowania suplementów luteiny w badaniach interwencyjnych kontrolowanych placebo została opublikowana w 2006 r. Dostarczyła ona dowodów na to, że luteina jest bezpieczna w dawce do 20 mg/24 h. Dawki luteiny wynosiły od 8 do 40 mg/24 h, a czas trwania badań wynosił od 7 dni do 24 miesięcy. Tylko w kilku badaniach monitorowano możliwe niepożądane działania uboczne. Po tej publikacji w badaniu AREDS2 nie odnotowano żadnych skutków ubocznych z wyjątkiem pewnego zażółcenia skóry. Miało to miejsce w przypadku suplementacji luteiną i zeaksantyną (odpowiednio 10 i 2 mg/24 h) przez średnio 5 lat u pacjentów z pośrednim AMD [13–15].

KWASY OMEGA-3

Kwasy omega-3 to nienasycone kwasy tłuszczowe. Należą do nich m.in. kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Organizm ludzki nie jest w stanie wytworzyć ich samodzielnie. Ich źródłem jest pożywienie, głównie ryby morskie. Kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu i procesie wzrostu oraz różnicowania się komórek. Kwasy omega-3 są składnikami budowy fosfolipidów błon komórkowych i mitochondrialnych, mikrosomów, komórek układu nerwowego i siatkówki oka. W wielu badaniach wykazano ich działanie m.in. przeciwzapalne, kardioprotekcyjne, hipotensyjne, przeciwmiażdżycowe. Korzystne właściwości kwasu dokozaheksaenowego i kwasu eikozapentaenowego sugerują prawdopodobny mechanizm regulowania odpowiedzi zapalnej i immunologicznej w siatkówce. Istnieje wiele badań przedstawiających korzystny wpływ kwasów omega-3 na zmniejszenie ryzyka AMD. W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie na starszych bliźniakach

płci męskiej. Udowodniono w nim, że częste spożywanie ryb i wyższe spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 zmniejszyło ryzyko wystąpienia AMD, nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka. Zwiększone spożycie ryb przy 2 lub więcej porcjach tygodniowo redukowało ryzyko wystąpienia AMD. Ochronny efekt wchłaniania długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 był widoczny tylko wtedy, gdy spożycie kwasu linolowego (kwasu tłuszczowego omega-6) było niskie. Podobne wnioski znajdujemy w innych publikacjach; mówią one o potrzebie utrzymania właściwego stosunku kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 w diecie. Idealna proporcja omega-6 : omega-3 wynosi od 3 : 1 do 4 : 1,14. Wyniki przedstawione przez Seddona i wsp. wskazują, że nadmierna ilość kwasów tłuszczowych omega-6 w diecie osłabia ochronne działanie kwasów tłuszczowych omega-3. Dodatkowo potwierdzono, że palenie papierosów stanowi czynnik ryzyka AMD. Obecni palacze mieli prawie 2-krotnie większe ryzyko AMD, a osoby palące w przeszłości miały 1,7-krotnie większe ryzyko niż osoby, które nigdy nie paliły [4].

KWAS FOLIOWY, WITAMINY B₆, B₁₂

Homocysteina (HCY) jest aminokwasem syntetyzowanym w organizmie z metioniny i stanowi produkt pośredni w procesie syntezy cysteiny. Przemiany homocysteiny pozostają w ścisłym związku z gospodarką witaminami B₆, B₁₂ i kwasem foliowym. Pomiar stężenia HCY wykorzystuje się w ocenie ryzyka chorób o podłożu miażdżycowym i zakrzepowym. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi powoduje m.in. dysfunkcje śródbłonna, upośledza reaktywność naczyń oraz nasila procesy zapalne.

Niedobory witamin B₁₂, B₆ i kwasu foliowego prowadzą do wzrostu stężenia HCY. Udowodniono związek między podwyższonymi stężeniami homocysteiny w surowicy a zwiększonym ryzykiem wystąpienia AMD. Zaobserwowano również zależność między całkowitym spożyciem witaminy B₁₂ i ekwiwalentu kwasu foliowego a 10-letnią zachorowalnością na AMD. Zwiększone ryzyko wystąpienia AMD w ciągu 10 lat było istotnie związane z wyjściowym niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego. Ponadto suplementacja witaminą B₁₂ była związana ze zmniejszonym ryzykiem AMD. Zależności te były niezależne od potencjalnych dodatkowych czynników mogących mieć wpływ na wynik badania, takich jak palenie, spożycie ryb i innych suplementów diety, oraz parametrów czynności nerek i liczby białych krwinek. U osób starszych z powodu złego wchłaniania osiągnięcie optymalnego stężenia witaminy B₁₂ może stanowić problem. Lepszym rozwiązaniem dla osób starszych są suplementy witaminy B₁₂, które przyjmowane są w większych dawkach w postaci krystalicznej, są też bardziej biodostępne niż naturalnie występująca witamina [16].

CYNK

Cynk jest niezbędnym minerałem występującym w organizmie człowieka, gdyż pełni funkcję katalizatora ponad 300 enzymów. Odgrywa ważną rolę m.in. w funkcjonowaniu układów odpornościowego i krzepliwości krwi oraz stanowi istotny element obrony antyoksydacyjnej organizmu. Wykazano, że cynk uczestniczy w hamowaniu aktywacji dopełniacza i zwiększa zdolność przeciwutleniającą siatkówki, co może odgrywać rolę ochronną w AMD [17, 18]. Badanie przeprowadzone w Australii i opublikowane w 2019 r. przez Dharamdasani Detaram i wsp. potwierdziło, że zmniejszone spożycie cynku w diecie było związane z większym prawdopodobieństwem obecności płynu podsiatkówkowego i większą średnią grubością siatkówki u pacjentów z neowaskularną postacią AMD w trakcie leczenia anty-VEGF. Zaobserwowano również efekt progowy dla cynku, tj. 8,1 mg, poniżej którego w badanej grupie odnotowano większe ryzyko wystąpienia płynu podsiatkówkowego. Spożycie cynku jednak nie było istotnie związane z ostrością wzroku [18].

WITAMINY C I E

Witaminy C i E znane są głównie ze swoich właściwości antyoksydacyjnych, polegających na eliminacji wolnych rodników odpowiedzialnych za uszkodzenia DNA. Badanie AREDS zostało zaprojektowane tak, aby ocenić wpływ przeciwutleniaczy i/lub cynku w diecie na ryzyko rozwoju zaawansowanego AMD. Uczestników przypisano losowo do jednej z czterech grup codziennie otrzymujących odpowiednie doustne preparaty: grupa 1: przeciwutleniacze (500 mg witaminy C, 400 IU witaminy E i 15 mg β -karotenu); grupa 2: cynk (80 mg w postaci tlenku cynku) i miedź (2 mg w postaci tlenku miedzi); grupa 3: przeciwutleniacze plus cynk; grupa 4: placebo. Osoby z rozległymi druzami pośrednimi, dużymi druzami lub niecentralnym zanikiem geograficznym w jednym oku lub obojgu oczach albo z zaawansowanym AMD lub ostrością wzroku $<20/32$ w jednym oku przyjmujące przeciwutleniacze w połączeniu z cynkiem miały najmniejsze ryzyko progresji AMD lub utraty ostrości wzroku o 15 lub więcej liter. Korzystny wpływ przeciwutleniaczy w połączeniu z cynkiem spowodował spadek o 25% względnego ryzyka progresji AMD do postaci zaawansowanej. W grupie osób przyjmujących tylko przeciwutleniacze obniżenie ryzyka progresji AMD wynosiło 17%, natomiast dla osób przyjmujących jedynie cynk – 21%. Dawka β -karotenu zastosowana w tym badaniu wynosiła 15 mg/24 h. Inne badania z zastosowaniem podobnych dawek β -karotenu u osób z grupy wysokiego ryzyka raka płuc (palacze papierosów) wykazały zwiększoną częstość występowania raka i zgonu [15]. Komitet monitorujący bezpieczeństwo badania zalecił palaczom zaprzestanie stosowania leków zawierających β -karoten [19].

RESWERATROL

Ze względu na swoją moc antyoksydacyjną i zdolność do wymiatania wolnych rodników resweratrol (RSV) może chronić tkanki oka przed stresem oksydacyjnym. Głównym celem stresu oksydacyjnego związanego z AMD są komórki RPE, które tworzą warstwę komórkową odpowiedzialną za utrzymanie zdrowia siatkówki przez zapewnienie jej strukturalnego i odżywczego wsparcia. Dzięki swojej sile antyoksydacyjnej RSV może być skuteczny w zmniejszaniu ryzyka AMD w taki sam sposób jak antyoksydanty powszechnie występujące w owocach i warzywach (witaminy C, E i karotenoidy), dla których badania wykazały, że ich spożycie może opóźniać rozwój chorób siatkówki lub im zapobiegać. Ponadto polifenol chronił przed uszkodzeniem oksydacyjnym komórek RPE w mechanizmie modulacji aktywności SOD/MDA (malondialdehydu) i aktywację ekspresji Bcl-2. Te działania ochronne RSV mogą być związane z hamowaniem szlaków kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) indukowanej przez stres oksydacyjny. Na poziomie podstawowym RSV był w stanie zmniejszyć fosforylację kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym 1/2 (ERK 1/2, *extracellular signal-regulated kinase 1/2*) – fosfo-ERK1/2, w sposób zależny od dawki, jak również tyrozynowej/treoninowej kinazy kinazy aktywowanej mitogenem (MEK), szczególnie przy 25 i 50 μ M RSV w porównaniu z komórkami poddanymi działaniu tylko H_2O_2 .

W tym podejściu do hamowania angiogenezy RSV może przeciwdziałać AMD za pośrednictwem oddziaływania na VEGF przyczyniające się do nieprawidłowego wzrostu naczyń krwionośnych. Żeby sprawdzić tę hipotezę, przetestowano ochronny wpływ RSV na sekrecję VEGF indukowaną przez oksysterole w komórkach RPE. Oksysterole indukowały wydzielanie VEGF-A po 24 h i 40 h od poddania komórek działaniu 7β -hydroksycholesterolu i 25-hydroksycholesterolu. Zaobserwowano, że jednoczesne poddawanie komórek działaniu RSV w stężeniu 1 μ M zmniejszało wydzielanie VEGF-A indukowane przez te oksysterole zarówno po 24 h, jak i po 40 h.

Wykazano również, że RSV hamował infiltrację makrofagów do kompleksu RPE–naczyniówka oraz hamował ekspresję cząsteczek zapalnych i angiogennych, w tym VEGF, białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) i cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*). Podstawowy mechanizm molekularny wydaje się opierać na utrzymaniu stężenia kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenozyliny (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), która wywiera hamujący wpływ NF- κ B w kompleksie RPE–naczyniówka [20–22].

W 2023 r. przeprowadzono badanie, którym objęto 50 pacjentów z wysiękową postacią AMD, zakwalifikowanych do terapii anty-VEGF (aflibercept 2 mg). Połowa badanych

otrzymywała preparat zawierający zestaw suplementów, w tym RSV (Resvega®, Laboratoires Thea). Po przeanalizowaniu uzyskanych podczas rocznej obserwacji wyników nie odnotowano istotnych zmian w zakresie ostrości widzenia w obu grupach pacjentów, zaobserwowano zaś poprawę poczucia kontrastu w grupie suplementowanej. Zwrócono także uwagę na istotną różnicę w poprawie jakości życia na podstawie odpowiedzi udzielonych przez pacjentów w ankiecie oceny jakości życia (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*). Niewątpliwie warto byłoby przeprowadzić podobne badanie z dłuższym okresem obserwacji [20]. Przedstawione w tej pracy wyniki badań wskazują na istotną rolę suplementacji u chorych z wysiękową lub suchą postacią AMD.

W kolejnym badaniu [23] obserwacji poddano dwie grupy pacjentów z jednostronnym wysiękowym AMD; obie grupy otrzymywały suplementację zgodnie z regułą AREDS. Pierwsza grupa (59 osób) – będąca grupą kontrolną – otrzymywała suplementację zgodnie z oryginalną formułą AREDS (witamina C, witamina E, β -karoten, tlenek cynku), natomiast druga grupa (50 osób) – suplementację wg AREDS, ale z wykluczeniem β -karotenu, zawierającą za to miedź, DHA, luteinę, zeaksantynę, RSV i hydroksytyrozol. Pacjentów badano po 6 i 12 miesiącach suplementacji. Analiza uzyskanych wyników wykazała, że zastosowanie wzbogaconej formuły suplementacji w grupie badanej nie miało znaczącego wpływu na ostrość wzroku w stosunku do grupy kontrolnej. Zanotowano natomiast istotny spadek stężenia cytokin zapalnych oraz wyraźną poprawę profilu kwasów tłuszczowych i wzrost stężenia luteiny w surowicy. To niewątpliwie ma korzystny wpływ na antyzapalny i antyangiogeny profil pacjenta z AMD. Suplementacja u pacjentów z AMD stała się obecnie postępowaniem rutynowym, stosowanym przez lekarzy okulistów w Europie; powinna być też stosowana w Polsce.

W badaniu NAT2 (*Nutritional AMD Treatment 2*) oceniano profilaktyczny efekt doustnie stosowanego DHA w porównaniu z placebo i zaobserwowano zmniejszenie ryzyka rozwoju neowaskularyzacji naczyńkowej w grupie badanej. Wiązało się to ze wzrostem stężenia kwasów EPA/DHA w błonach komórkowych krwinek czerwonych [24].

Kolejnym aspektem odgrywającym niewątpliwie istotną rolę w złożonej etiopatogenezie AMD jest stan przewlekły zapalny, który u pacjentów z tej grupy jest indukowany nie tylko lokalnie, ale też ogólnoustrojowo. Obserwowany jest wzrost stężenia takich markerów zapalenia jak IL-1 (interleukina 1), TNF (*tumor necrosis factor*), IL-6, CRP (*C-reactive protein*). Zastosowanie wzbogaconej suplementacji w grupie badanej spowodowało spadek stężeń IL-8, IL-1 i TNF. Ma to istotne znaczenie, ponieważ zarówno IL-1, jak i IL-8 oraz TNF nie tylko indukują stan zapalny, ale także wpływają stymulująco na proces angiogenezy, więc obniżanie stężenia tych mediatorów zmniejsza ryzyko rozwoju neowaskularyzacji naczyńkowej, co zostało udokumentowane na modelach zwierzęcych.

Kolejny składnik wzbogaconej formuły AREDS, jakim jest RSV, wpływa na zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-8 i TNF.

W zaawansowanych stadiach AMD dochodzi do zaniku geograficznego lub powikłań związanych z neowaskularyzacją podsiatkówkową. W suchej postaci AMD pacjentom zaleca się stosowanie odpowiedniej suplementacji, a także używanie indywidualnie dobranych pomocy optycznych. Powinno się także uczulać pacjenta na kwestie zapewnienia ochrony oczu przez noszenie okularów wyposażonych w filtry promieniowania ultrafioletowego, zaprzestania palenia papierosów oraz utrzymania odpowiedniej diety i aktywności fizycznej.

W wysiękowej postaci AMD standardem postępowania terapeutycznego jest podawanie doszklisktowych iniekcji z zastosowaniem inhibitorów anty-VEGF. Warunkiem powodzenia tego typu leczenia jest regularne podawanie tych leków w odstępach indywidualnie dostosowanych do potrzeb konkretnego pacjenta.

Retinopatia cukrzycowa to kolejna jednostka chorobowa będąca jedną z głównych przyczyn pogorszenia i utraty widzenia w populacji osób dorosłych. Podobnie jak w przypadku AMD etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa i obejmuje – poza zaburzeniami metabolicznymi – stres oksydacyjny, stan zapalny, zmiany dotyczące początkowo śródbłonna naczyń kapilarnych. Zbadano wpływ doustnej suplementacji z zastosowaniem antyoksydantów u chorych z retinopatią cukrzycową i nie wykazano istotnego wpływu na ostrość wzroku czy regresję cukrzycowego obrzęku płamki. Zwrócono natomiast uwagę na rolę tego typu suplementacji, która u pacjentów z wczesnymi stadiami retinopatii cukrzycowej jest cennym uzupełnieniem diety. Poleca się stosowanie suplementacji jako działania profilaktycznego w stadiach T1 i T2 retinopatii oraz u chorych z łagodną postacią nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej bez cukrzycowego obrzęku płamki. Podobnie jak w przypadku AMD poprawa profilu antyoksydacyjnego i antyzapalnego w tej grupie jest niezwykle istotna [21, 25].

Podsumowując – warto u pacjentów ze schorzeniami siatkówki zalecać przebadane suplementy diety oraz prowadzenie zdrowego trybu życia z ograniczeniem ekspozycji oczu na działanie promieniowania UV. Poprawa antyangiogeny i antyzapalnego profilu pacjenta, jaka następuje po wdrożeniu odpowiednio wzbogaconej suplementacji, ma istotne znaczenie ze względu na fakt, że oba te procesy leżą u podstaw większości schorzeń siatkówki, na czele z AMD i retinopatią cukrzycową.

SUPLEMENTACJA A GENETYKA

Choroby płamki, zwłaszcza AMD, są częściowo uwarunkowane genetycznie. Nie dysponujemy obecnie możliwościami bezpośredniego wpływu na polimorfizmy genów

zmieniających ryzyko wystąpienia choroby. Tym bardziej obszar badań nad wpływem specyficznych składników suplementów na zapobieganie uszkodzeniu siatkówki jest fascynujący. Dotychczasowe badania nie są jednoznaczne, ale można się spodziewać, że personalizacja profilaktyki będzie się dynamicznie rozwijać w najbliższych latach wraz z upowszechnianiem się badań genetycznych i kolejnych badań populacyjnych. Nie można wykluczyć, że analiza badań obrazowych oparta na sztucznej inteligencji pozwoli odkryć tego typu zależności w nieco mniejszych grupach pacjentów lub wcześniej niż dopiero po wielu latach. Podstawowym utrudnieniem w tego typu badaniach były dotąd właśnie zarówno niezbędny czas obserwacji, jak i bardzo duża liczebność badanej populacji, a także mnogość czynników zakłócających. Danych dostarczają również badania prowadzone na modelach zwierzęcych i liniach komórkowych.

Analiza wariantów genetycznych w badaniu AREDS wiązała się z sugestiami farmakogenetycznymi. Pacjenci bez alleli ryzyka CFH (*complement factor H*) i z 1 lub 2 allelami ryzyka ARMS2 (*age-related maculopathy susceptibility 2*) uzyskali maksymalne korzyści z suplementacji wyłącznie cynkiem. Pacjenci z 1 lub 2 allelami ryzyka CFH i nieposiadający alleli ryzyka ARMS2 uzyskali maksymalne korzyści z suplementacji zawierającej wyłącznie przeciwutleniacze; leczenie cynkiem wiązało się ze zwiększoną progresją do zaawansowanej postaci AMD. Wyniki uzupełniono po 2 latach od pierwszej publikacji – wskazano korzyści stosowania specyficznej suplementacji w określonych grupach genetycznych [17]. Co ciekawe, była to odpowiedź na pracę Chew i wsp., która wskazała na niezależność skuteczności suplementacji od genotypu [26]. W pracy Chew i wsp. podzielono populację badania na 27 różnych genotypów, co uniemożliwiło uzyskanie znamienych wyników w którejkolwiek z grup. W takim ujęciu suplementacja byłaby z założenia nieskuteczna u wszystkich, co jest niezgodne z dostępnymi danymi wielu badań. Warto zatem przywołać rekomendacje ze wspomnianej pracy z 2015 r., w której podzielono pacjentów na tylko 4 grupy w zależności od genotypów:

1. Zalecamy cynk lub preparat AREDS zawierający cynk u pacjentów z 0 lub 1 CFH i 1 lub 2 allelami ryzyka ARMS2.
2. Zalecamy antyoksydanty pacjentom z 1 allelem ryzyka CFH i 0 ARMS2. Przewidujemy, że u pacjentów z 2 allelami ryzyka CFH i brakiem alleli ryzyka ARMS2 wskaźnik progresji AMD byłby wyższy w przypadku leczenia cynkiem lub preparatem AREDS i powinni oni być leczeni przeciwutleniaczami, co jest zgodne z zaobserwowanym 3-krotnym wzrostem częstości występowania AMD w okresie 7 lat – progresja związana z leczeniem cynkiem lub preparatem AREDS.
3. Wreszcie, w przypadku pacjentów z 2 allelami ryzyka CFH i 1 lub 2 allelami ryzyka ARMS2, z najwyższym ryzykiem genetycznym, żadne leczenie nie przynosi

znaczących korzyści [17]. Czy zatem należy zlecać badanie polimorfizmów CFH i ARMS2 w całej populacji poddawanej suplementacji? Badania genetyczne tego typu są tanie i łatwo dostępne. Wydaje się, że ten etap farmakogenomiki w AMD jeszcze nie nadszedł. Badania *post-hoc* nie dają wystarczających dowodów dla jednoznaczności tego typu zaleceń. Wskazują natomiast na potencjalną konieczność badań prospektywnych opartych na genotypach już na etapie wstępnych założeń. Być może, stosując suplementy dopasowane genetycznie, moglibyśmy wyłączyć je do diety wcześniej i zapobiec rozwojowi AMD u większości osób. W wybranych grupach zainteresowanych pacjentów można rozważyć przeprowadzenie testu genetycznego.

Należy jednak pamiętać, że przynajmniej niektóre ze skojarzeń nutrigenetycznych mogą być zaskakujące i świadczą o złożoności mechanizmów biochemicznych. Wśród kobiet przyjmujących przynajmniej 15 mg cynku na dobę odnotowano obniżenie ryzyka zaburzeń poznawczych, jeżeli były nosicielami 1 lub 2 kopii polimorfizmu zwiększonego ryzyka AMD genu CFH, ale nie miały kopii ryzyka genu ARMS2. W tej samej grupie odnotowano natomiast zwiększenie ryzyka AMD [27].

Wbrew pozorom także zmiany cukrzycowe na dnie oka nie są powiązane wyłącznie z wyrównaniem metabolicznym glikemii, ale zależą również od polimorfizmów genetycznych, które same w sobie mogą znacząco pogorszyć retinopatię cukrzycową. Przykładem jest gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), którego polimorfizmy wpływają na stężenie homocysteiny i zmieniają niekorzystnie przebieg retinopatii. Częsty polimorfizm C677T enzymu MTHFR powoduje upośledzoną wrażliwość na dinukleotyd flawinoadeninowy, zmniejszając syntezę L-metylofolianu. Powoduje to podwyższenie stężenia homocysteiny, a w konsekwencji nadciśnienie i choroby naczyniowe [28]. Suplementacja ryboflawiny zwiększa syntezę L-metylofolianu, obniża stężenie homocysteiny i obniża ciśnienie krwi, co zdaje się chronić siatkówkę przed hiperglikemią i stresem oksydacyjnym [29]. Polimorfizmy MTHFR zwiększają również wrażliwość organizmu na niedobór witaminy B₆ [30, 31]. Zwrócono uwagę, że hiperhomocysteinemia prawdopodobnie ma niezależny wpływ również na AMD. W badaniu *Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study* (WAFACS) wysokie dawki witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego zmniejszyły ryzyko rozwoju AMD o 40% po 7 latach [32].

Nie tylko mechanizmy związane z ryzykiem, ale także metabolizm przyjmowanych substancji ma znaczenie. Karotenoidy stosowane w suplementach mogą być w różny sposób przyswajane i wykorzystywane przez organizm, co także mogłoby w przyszłości wiązać się ze spersonalizowanymi zaleceniami dietetycznymi [33].

PODSUMOWANIE

Na uwagę zasługuje fakt, że światowe grona ekspertów retinologów, zrzeszone zarówno w strukturach europejskich (jak EURETINA), jak i amerykańskich (w ramach Amerykańskiej Akademii Okulistyki – AAO), w swoich wytycznych dotyczących terapii schorzeń siatkówki poruszają zagadnienie stosowania suplementacji u dotkniętych tym problemem pacjentów. Na podstawie wyników badania AREDS zalecana jest suplementacja za pomocą preparatów, których skład odpowiada formule AREDS, w grupie pacjentów, u których stwierdzono występowanie średniej lub zaawansowanej suchej postaci AMD. Wspomniane to-

warzystwa zwracają uwagę na konieczność odpowiedniej kwalifikacji pacjenta i stosowania właściwych suplementów. Ze względu na dużą dostępność i różnorodność tego typu preparatów oraz liczne reklamy w mediach duża grupa pacjentów stosuje suplementy, których skład znacząco odbiega od zalecanego. Z tego powodu niezwykle ważna jest edukacja tych osób, aby uświadamiać im zasadność używania preparatów przebadanych pod kątem składu.

To zadanie jest jedną z inicjatyw podjętych przez grupę polskich specjalistów zajmujących się terapią schorzeń siatkówki, zrzeszonych w nowo powstałym stowarzyszeniu Retina Club.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Anna Świąch

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin
e-mail: anna.zub@umlub.pl

ORCID

Anna Świąch – ID – <http://orcid.org/0000-0002-2238-6966>

Sławomir Teper – ID – <http://orcid.org/0000-0002-0935-8880>

Maciej Gawęcki – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2901-0248>

Izabella Karska-Basta – ID – <http://orcid.org/0000-0001-7927-6277>

Joanna Adamiec – ID – <http://orcid.org/0000-0000-2680-4358X>

Małgorzata Figurska – ID – <https://orcid.org/0000-0002-6366-802X>

Jan Kucharczuk – ID – <http://orcid.org/0000-0001-8914-1798>

Piśmiennictwo

1. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J et al. Inflammation and Its Role in Age-Related Macular Degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73: 1765-86. <http://doi.org/10.1007/s00018-016-2147-8>.
2. Klein R, Klein BEK, Tomany SC et al. Ten-Year Incidence of Age-Related Maculopathy and Smoking and Drinking: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 589-98. <http://doi.org/10.1093/aje/kwf092>.
3. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD et al. Dietary Fat and Risk for Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 1191-9. <http://doi.org/10.1001/archophth.119.8.1191>.
4. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette Smoking, Fish Consumption, Omega-3 Fatty Acid Intake, and Associations with Age-Related Macular Degeneration: The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 995-1001. <http://doi.org/10.1001/archophth.124.7.995>.
5. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(10): 1171-9. <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2715>.
6. Renzi LM, Hammond BR, Dengler M et al. The Relation between Serum Lipids and Lutein and Zeaxanthin in the Serum and Retina: Results from Cross-Sectional, Case-Control and Case Study Designs. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 33. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-11-33>.
7. An Update on Vitamin D and Human Immunity – Hewison – 2012 – Clinical Endocrinology – Wiley Online Library. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezp-prod1.hul.harvard.edu/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>.
8. Li B, George EW, Rognon GT et al. Imaging Lutein and Zeaxanthin in the Human Retina with Confocal Resonance Raman Microscopy. *Proc Natl Acad Sci.* 2020; 117: 12352-8. <http://doi.org/10.1073/pnas.1922793117>.
9. Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular Pigments Lutein and Zeaxanthin as Blue Light Filters Studied in Liposomes. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 391: 160-4. <http://doi.org/10.1006/abbi.2001.2411>.

10. Bian Q, Gao S, Zhou J et al. Lutein and Zeaxanthin Supplementation Reduces Photooxidative Damage and Modulates the Expression of Inflammation-Related Genes in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53: 1298-307. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.024>.
11. Fung FKC, Law BYK, Lo ACY. Lutein Attenuates Both Apoptosis and Autophagy upon Cobalt (II) Chloride-Induced Hypoxia in Rat Müller Cells. *PLOS ONE* 2016; 11: e0167828. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0167828>.
12. Humphries JM, Khachik F. Distribution of Lutein, Zeaxanthin, and Related Geometrical Isomers in Fruit, Vegetables, Wheat, and Pasta Products. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 1322-7. <http://doi.org/10.1021/jf026073e>.
13. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group; Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132: 142-9. <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7376>.
14. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group; Chew EY, SanGiovanni JP, Ferris FL et al. Lutein/Zeaxanthin for the Treatment of Age-Related Cataract: AREDS2 Randomized Trial Report No. 4. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 843-50. <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4412>.
15. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP. et al. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013; 309: 2005-15. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>.
16. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E et al. Homocysteine, Folate, Vitamin B-12, and 10-y Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 129-35. <http://doi.org/10.3945/ajcn.112.057091>.
17. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment Response to Antioxidants and Zinc Based on CFH and ARMS2 Genetic Risk Allele Number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 2015; 122: 162-9. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.049>.
18. Dharamdasani Detaram H, Mitchell P, Russell J et al. Dietary Zinc Intake Is Associated with Macular Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2020; 48: 61-8. <http://doi.org/10.1111/ceo.13644>.
19. Chew EY, Clemons TE, Agrón E et al. Long-Term Effects of Vitamins C and E, β -Carotene, and Zinc on Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report No. 35. *Ophthalmology.* 2013; 120: 1604-11.e4. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.021>.
20. Datsiris I, Bouratzis N, Kotronis C et al. One-Year Outcomes of Resveratrol Supplement with Aflibercept versus Aflibercept Monotherapy in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Int J Ophthalmol.* 2023; 16: 1496-502. <http://doi.org/10.18240/ijo.2023.09.17>.
21. Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. *Molecules.* 2016; 21: 304. <http://doi.org/10.3390/molecules21030304>.
22. Pop R, Daescu A, Rugina D et al. Resveratrol: Its Path from Isolation to Therapeutic Action in Eye Diseases. *Antioxidants.* 2022; 11: 2447. <http://doi.org/10.3390/antiox11122447>.
23. García-Layana A, Recalde S, Hernandez M et al. A Randomized Study of Nutritional Supplementation in Patients with Unilateral Wet Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1253. <http://doi.org/10.3390/nu13041253>.
24. Souied EH, Delcourt C, Querques G et al. Oral Docosahexaenoic Acid in the Prevention of Exudative Age-Related Macular Degeneration: The Nutritional AMD Treatment 2 Study. *Ophthalmology.* 2013; 120: 1619-31. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.005>.
25. 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: 4020. <http://doi.org/10.3390/ijms22084020>.
26. Chew EY, Klein ML, Clemons TE et al. No Clinically Significant Association between CFH and ARMS2 Genotypes and Response to Nutritional Supplements. *Ophthalmology.* 2014; 121: 2173-180. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.008>.
27. Kustra R, Awh CC, Rojas-Fernandez C et al. CFH and ARMS2 Polymorphisms Interact with Zinc Supplements in Cognitive Impairment in the Women's Health Initiative Hormone Trial. *J Alzheimers Dis.* 2018; 66: 707-15. <http://doi.org/10.3233/JAD-180673>.
28. Neelam K, Goenadi CJ, Lun K et al. Putative Protective Role of Lutein and Zeaxanthin in Diabetic Retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101: 551-8. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309814>.
29. McNulty H, Strain JJ, Hughes CF et al. Riboflavin, MTHFR Genotype and Blood Pressure: A Personalized Approach to Prevention and Treatment of Hypertension. *Mol Aspects Med.* 2017; 53: 2-9. <http://doi.org/10.1016/j.mam.2016.10.002>.
30. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PED et al. Hyperhomocysteinemia Is Associated With the Presence of Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus: The Hoorn Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2984-90. <http://doi.org/10.1001/archinte.160.19.2984>.
31. Kowluru RA, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty Homocysteine Recycling in Diabetic Retinopathy. *Eye Vis.* 2020; 7: 4. <http://doi.org/10.1186/s40662-019-0167-9>.
32. 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. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.574>.
33. Borel P. Genetic Variations Involved in Interindividual Variability in Carotenoid Status. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 228-40. <http://doi.org/10.1002/mnfr.201100322>.

For non-
commercial use
only

Wkład autorów:

Anna Święch i Sławomir Teper: napisanie artykułu i skompletowanie bibliografii.
Pozostali współautorzy: krytyczne poprawki pod kątem ważnych treści intelektualnych oraz ostateczne zatwierdzenie wersji do przedłożenia.

Konflikt interesów:

Brak.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

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

Authors' contributions:

Anna Święch and Sławomir Teper: writing the article and completing the bibliography.
Other contributors: critical revisions for important intellectual content and final approval of the version to be submitted.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

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