

Silmapõhjavitamiinide tõenduspõhised alused

Pille-Riin Jõudna¹

Maakuli ealine degeneratsioon on sage nägemispuuet põhjustav haigus, mis muudab väga keeruliseks igapäevaselt oluliste täpset tsentraalset nägemist vajavate tegevuste sooritamise (lugemine, kaupluses ostude eest tasumine, niidi nõela taha panemine jm). Haigust iseloomustab progresseeruv kulg ning tervistav ravi praegu puudub. Apteekides on saadaval hulgaliselt erineva sisaldusega nn silmapõhjavitamiine, mis võiksid takistada juba kahjustunud kollatähnis maakuli ealise degeneratsiooni hilise vormi progresseerumist. Artiklis on keskendutud nn silmapõhjavitamiinide tõenduspõhiste alustele ning hiljutistele arengusuundadele.

Maakuli ealine degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD) on arenenud riikides üle 65aastaste inimeste seas juhtivaks nägemislanguse põhjuseks. Tegu on kollatähni kõhetumist ja nägemisteravuse langust põhjustava silmahaigusega, mille suurimad riskitegurid on kõrgem iga, valge rass, pärilikkus ja suitsetamine. Tõenäoliselt soodustavad AMD teket ka hüpertooniatõbi ning teised kardiovaskulaarsed riskitegurid, nagu rasvumine ja suure rasvasisaldusega toit (1–3). Kindlates sihtrühmades on leitud, et antioksidantide suurel tarbimisel on kaitsev toime. Seetõttu on töötatud välja tõenduspõhine antioksidantsete vitamiinide ja mineraalainete kompleks, mille regulaarne tarvitamine teatud AMD tunnuste esinemisel vähendab hiliste AMD-vormide tekke ja nägemisteravuse halvenemise riski (4, 5).

AMD JA ANTIOKSÜDANDID

Maakuli ealise degeneratsiooni tekkepõhjusti on uuritud alates 1980. aastatest. Muu hulgas on leitud tõenäoline seos võrkkesta rakkude oksüdatiivse kahjustuse ja AMD vahel (6–9). Sellest tulenevalt hakati katsetama erinevate antioksidantide mõju võrkkesta rakkudele ja AMD progressioonile, kuid uuringute tulemused olid vasturääkivad (8–13).

Näiteks hindasid 1988. aastal Goldberg jt A- ja C-vitamiinirikaste puu- ja juurviljade tarbimise ning AMD vahelist korrelatsiooni ning leidsid, et pärast tulemuste kohan- damist demograafiliste ja meditsiiniliste

teguritega säilis A-vitamiini kaitsev toime AMD suhtes, C-vitamiini puhul aga sellist efekti ei ilmnenud (10). Samal aastal leidsid Newsome jt kuiva AMDga patsientidel tsingi toime, mis pidurdas nägemisteravuse langust (11). Aastal 1992 avaldas *The Eye-Disease Case-Control Study Group* artikli, milles näidati neovaskulaarse AMD suhtes kaitsvat efekti karotenoididel, tsingil aga selline seos puudus (9). Aasta hiljem kirjeldas sama uurimisrühm taas karotenoidide suure seerumikontsentratsiooni ja neovaskulaarse AMD vahelist negatiivset korrelatsiooni ning leidis lisaks, et üksikuna võttes ei esinenud neovaskulaarse AMD suhtes kaitsvat toimet ei askorbiinhappel, E-vitamiinil ega seleenil, kuid kõiki nelja antioksidanti koos kasutades vähenes statistiliselt oluliselt neovaskulaarse AMD risk (12). Järeldati, et antioksidantide suurel seerumikontsentratsioonil on kaitsev toime, kuid neovaskulaarse AMD progressiooni ennetamiseks vajalikkude antioksidantide seerumitaset ei suudetud leida (12). 1996. aastal väitsid Stur jt, et tsingi tarvitamine ei aeglusta AMD progressiooni patsientidel, kellel juba ühes silmas esineb neovaskulaarne AMD (13). Mõned aastad hiljem leiti, et suures plasmakontsentratsioonis alfatokoferooli ehk ühe E-vitamiinivormi protektiivne efekt AMD korral on veenvalt tõestatud, kuid samuti jäi ebaselgeks, millises annuses antioksidante peaks tarvitama ning missugune peaks olema nende kontsentratsioon vereseerumis (8).

Eesti Arst 2019;
98(3):149–152

Saabunud toimetusse:
13.11.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
19.12.2018
Avaldatud internetis:
27.03.2019

¹ TÜ Kliinikumi silmakliinik

Kirjavahetajaautor:
Pille-Riin Jõudna
pilleriin.joudna@gmail.com

Võtmesõnad:
AMD, maakuli ealine degeneratsioon, AREDS, AREDS2, antioksidandid, C-vitamiin, E-vitamiin, luteiin, zeaksantiin, tsink, beetakaroteen, oomega-3-rasvhapped

Tabel 1. Ülevaade uuringus AREDS ja AREDS2 kasutatud ainetest (4, 5)

KOMPONENT	AREDS	AREDS2	Märkused	
Antioksidandid	C-vitamiin	500 mg	500 mg	
	E-vitamiin	400 RÜ	400 RÜ	
	Beetakaroteen	15 mg	–	beetakaroteeni asendamine luteiini ja zeaksantiiniga (endistel) suitsetajatel on oluline
	Luteiin/zeaksantiin	–	10/2 mg	
	Tsink	80 mg	25 mg	suures annuses tsink võib põhjustada vase vaegusest tingitud aneemiat organismis, selle vältimiseks on lisatud kompleksi vask (21)
Vask	2 mg	2 mg		
Omega-3-rasvhapped	–	350 mg dokosaheksaenhapet + 650 mg eikosapentaenhapet	AREDS2-s puudus nii kasulik kui ka kahjulik toime	

AREDS – *Age-Related Eye Disease Study*; AREDS2 – *Age-Related Eye Disease Study 2*

UURINGUTES AREDS JA AREDS2 KASUTATUD ANTIOKSÜDANTSETE VITAMIINIDE JA MINERAALIDE KOMPLEKSID

Antioksidantsete preparaatide kasutamine AMD progressiooni ennetamiseks muutus järk-järgult üha populaarsemaks, kuid puudus arusaam täpsetest kogustest, mida oleks mõistlik tarvitada. Sellest ajendatuna viis USA National Institutes of Health'i alla kuuluv National Eye Institute läbi juhuslikustatud kliinilise uuringu, mis oli osa eaga seotud silmahaiguste uuringust AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) ning kus hinnati suures annuses (5–15 korda suurem doos soovituslikust päevasest annusest) antioksidantse mineraali tsingi ja antioksidantsete C- ja E-vitamiini ning beetakaroteeni (A-vitamiini provitamiini) üksik- ja kombinatsioonmõju hilise AMD kujunemisele ning nägemisteravuse püsimisele (4). Ajavahemikul 1992–1998 kaasati uuringusse üle 4000 osaleja ning neid jälgiti aastani 2005. Uuringu tulemusena selgus, et mõõduka või ühes silmas hilise AMDga patsientidel vähenes AREDSi uuringus kasutatud ainete segu tarvitamisel hilise AMD 5 aasta risk 25% ning mõõduka nägemisteravuse (≥ 3 rea) languse 5 aasta risk 19%. Haiguseta või varase AMDga patsientidele AREDS kompleks kasu ei toonud (4).

Vahepealsetes suurtes populatsiooni-uuringutes leiti, et luteiin ja zeaksantiin ning pikaahelalised polüküllastumata oomega-3-rasvhapped DHA (dokosaheksaenhape) ja EPA (eikosapentaenhape) võiksid samuti vähendada AMD progresseerumist (14–17). Luteiin ja zeaksantiin kuuluvad koos beetakaroteeniga karotenoidide rühma ning on

maakuli pigmendi põhikomponendid, DHA on reetina põhiline struktuurikomponent ja EPA on võrkkesta funktsiooni mõjutavate signaalmolekulide prekursor. 2006.–2012. aastal korraldas maakuli ealise degeneratsiooni uurimiserühm uuringus AREDS algselt kasutatud ainete segu täiustamiseks jätku-uuringu AREDS2 (*Age-Related Eye Disease Study 2*), mille põhieesmärk oli välja selgitada, kas antioksidantsete vitamiinide luteiini ja zeaksantiini ning pikaahelaliste polüküllastumata rasvhapete EPA ja DHA lisamine uuringus AREDS kasutatud algele ainete segule võiks veelgi vähendada hilise AMD riski (5). Kuna varasemates uuringutes oli viiteid, et beetakaroteen võib suurendada kopsuvähi riski suitsetajate hulgas (18, 19) ning et suures annuses tsink ei pruugi täielikult imenduda ja võib organismis takistada ka vase imendumist (11, 20, 21), oli uuringu teine eesmärk selgitada beetakaroteeni eemaldamisel ja tsingi annuse vähendamisel esinevaid mõjusid AMD-le (5). 2013. aastal avaldatud 4000 osalejaga uuringu AREDS2 põhilised tulemused olid järgmised:

- hilise AMD ja nägemisteravuse languse risk vähenes sarnaselt uuringuga AREDS;
 - luteiinil ja zeaksantiinil esines võrdne toime beetakaroteeniga;
 - beetakaroteen suurendas endiste ja praeguste suitsetajate kopsuvähiriski, seetõttu võiks neil patsientidel asendada beetakaroteeni luteiini ning zeaksantiiniga;
 - oomega-3-rasvhapete tarvitamine oli hilise AMD riski vähendamisel ja nägemisteravuse säilitamisel toimetu (5).
- Ülevaade uuringus AREDS ja AREDS2 kasutatud ainetest on toodud tabelis 1.

GENEETIKA JA SILMAPÕHJAVITAMIINID

2005. aastal tuvastas mitu uurimisrühma seose CFH (komplemendi faktor H) geeni muutuse ja AMD vahel (22–24). Geneetilisi seoseid AMDga on hiljem leitud ka teisi (25, 26), mistõttu tekkis huvi nn silmapõhjavitamiinide efekti vastu erinevate geenivariantidega patsientidel (27–30). Kokkuvõtvalt on uuringud näidanud, et antioksidantsete vitamiinide ja mineraalide kompleks toimib soodsalt kõigile AMDga patsientidele genotüübist olenemata, mistõttu ei peeta enne nn silmapõhjavitamiinide tarvitamisega alustamist oluliseks patsientide geneetilist testimist (27, 29, 30).

KOKKUVÕTTEKS

Maakuli ealine degeneratsioon on mitmeteguriline haigus, mille ühe tekkepõhjusena kirjeldatakse võrkkesta rakkude oksüdatiivset kahjustust. Niinimetatud silmapõhjavitamiinid on tõendus põhistel alustel kombineeritud mikrotoitainete kompleks, mida kasutatakse AMD progressiooni takistamiseks haiguse mõõdukas ja hilises staadiumis. Uuringu AREDS põhjal ei toonud nn silmapõhjavitamiinide manustamine kasu haiguseta või varases staadiumis AMDga patsientidele, mistõttu ei ole profülaktiline kasutamine näidustatud ega mõttekas (4). Kompleksi kuuluvad C-vitamiin, E-vitamiin, luteiin, zeaksantiin, tsink ja vask. Algselt kompleksi kuulunud beetakaroteeni tarvitamist võiksid vältida endised ja praegused suitsetajad, kuna beetakaroteen suurendas neil uuritavil kopsuvähki haigestumise riski (5). Kirjeldatud uuringutes katsetatud oomega-3-rasvhapetel ei leitud AMD suhtes ei kasulikku ega kahjulikku mõju (5). Viimasel aastakümnel on hakatud uurima ka nn silmapõhjavitamiinide ja AMD genotüübi seoseid, kuid seniste teadmiste põhjal patsientide geneetilist testimist enne kompleksi tarvitamisega alustamist ei soovitata (27, 29, 30).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Antioxidant vitamin and mineral complex to reduce the progression of age-related macular degeneration - science based data

Pille-Riin Jõudna¹

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial disease, and oxidative damage to the retinal cells has been described as one of the causative factors of the disease. The AREDS2 antioxidant vitamin and mineral complex is a scientific combination of micronutrients that is used during the intermediate and late AMD stages to reduce the progression of the disease. Patients without AMD or those in the early stage of the disease do not benefit from the supplementation, and prophylactic usage is not advised (4). The complex consists of vitamin C, vitamin E, lutein, zeaxanthin, zinc and copper. Beta carotene, which initially belonged to the complex, increases the risk of lung cancer of current and former smokers and is therefore not suggested to patients with a history of smoking (5). Omega-3 fatty acids, which were also tested, did not show any protective or harmful effect on progression to late AMD (5). During the last decade, the relationship between AREDS2 supplements and AMD genetics has been studied. Based on the latest knowledge, genetic testing prior to starting with the complex is not suggested (27, 29, 30).

KIRJANDUS/REFERENCES

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477–85.
2. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–72.
3. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;31.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–36.
5. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. 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.
6. Gerster H. Review: antioxidant protection of the ageing macula. *Age Ageing* 1991;20:60–9.
7. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:252–69.
8. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115–34.

¹ Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Pille-Riin Jõudna pilleriin.joudna@gmail.com

Keywords: AMD, age-related macular degeneration, AREDS, AREDS2, antioxidants, vitamin C, vitamin E, lutein, zeaxanthin, zinc, beta carotene, omega-3 fatty acids

9. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–8.
10. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988;128:700–10.
11. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192–8.
12. The Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104–9.
13. Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1225–35.
14. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994;272:1413–20.
15. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225–32.
16. 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;88:398–406.
17. SanGiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1601–7.
18. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150–5.
19. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of Vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029–35.
20. Hambidge M. Underwood memorial lecture: human zinc homeostasis: good but not perfect. *J Nutr* 2003;133:1438S–1442S.
21. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51:225–7.
22. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–9.
23. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–21.
24. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
25. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration—clinical review and genetics update. *Clin Genet* 2013;84:160–6.
26. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016;48:134–43.
27. Klein ML, Francis PJ, Rosner B, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1019–25.
28. Awh CC, Lane A-M, Hawken S, Zanke B, Kim IK. CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2317–23.
29. Chew EY, Klein ML, Clemons TE, et al. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38. *Ophthalmology* 2014;121:2173–80.
30. Assel MJ, Li F, Wang Y, Allen AS, Baggerly KA, Vickers AJ. Genetic polymorphisms of CFH and ARMS2 do not predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018;125:391–7.

Pregabaliini väärkasutamise levib kogu maailmas

Pregabaliin (tuntud ravimpreparaadina Lyrica) on kesknärvisüsteemi talitlust pärssiv aine, mida kasutatakse epilepsia, aga ka fibromüalgia ja kroonilise neuropaatilise valu korral. Pregabaliini on viimastel aastatel kogu maailmas ordineeritud järjest sagedamini. Ravimi kõrvaltoimetena on kirjeldatud väsimust, uimasust, pearinglust ja ataksiat. Koostoimes bensodiasepiinidega, opioididega või alkoholiga kutsub pregabaliin esile eufooria, sõltuvalt kasutatud annustest võivad kujuneda teadvusehäired. Pregabaliini väärkasutamisel on kirjeldatud füüsilise sõltuvuse kujunemist ning suitsiidsuse suurenemist.

Austraalia Sydney ülikooli uurimisrühm analüüsis pregabaliini väljakirjutamist ja selle

väärkasutamise seotud tervisehäirete esinemist Victoria osariigi andmetel aastatel 2012–2017. Vaatlusperioodi vältel saagene pregabaliini väljakirjutamine 10 korda. Kui aastal 2012 registreeriti pregabaliini väärkasutamisest tingitud tervisehäireid 100 000 inimese kohta 0,28 juhtu, siis aastal 2017 oli 3,32 juhtu. Kõige enam – 67%-l juhtudest – olid tervisehäired tingitud pregabaliini koostoimest sedatiividega: neist bensodiasepiinidega 36,6%-l, opioididega 21%-l juhtudest. Suitsiidi eesmärgil oli pregebaliini kasutatud koostoimes alkoholi või sedatiivsete ainetega 39,3%-l kõigist väärkasutamise juhtudest. Juhuslikult võetud ravimi üledoosist esines tervisehäireid ligi 7%-l kõigist väärkasutamise juhtudest. Pregabaliini väärkasutamist registreeriti kõige sagedamini vanuserühmas 30–49 eluaastat, meeste ja naiste seas võrdseks. Sealjuures ei olnud 49%-l

väärkasutamise juhtudest pregabaliini ordineerimine tagantjärele hinnates küllaldaselt näidustatud.

Pregabaliini väärkasutamise ennetuseks ei tohiks ravimit, teavitamata patsienti selle võimalikest ohtudest, määrata isikutele, kes kasutavad samal ajal bensodiasepiine ja opioide või kellel on probleeme alkoholi liigtarvitamisega. Ettevaatusega tuleks pregabaliini ordineerida isikutele, kel on tõsised depressiivsed häired, kel on suurenenud suitsiidsus. Tõendatud on pregabaliini mõningane valuvaigistav toime kroonilise neuropaatilise valu korral. Mitte-neuropaatilise kroonilise valu, näiteks nimmevalu korral pregabaliini valuvaigistava toime kohta tõendus põhiseid andmeid ei ole.

REFEREERITUD

Crossin R, Scott D, Arunogiri S, Smith K, Dietze PM, Lubman DI. Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012–2017: characteristics of patients and attendances. *Med J Aust* 2019;210:75–9.

LÜHIDALT