

---

# Metabolikus terápia az időskori makuladegeneráció korai kezelésére

FEHÉR JÁNOS<sup>1</sup>, KOVÁCS BÁLINT<sup>2</sup>, KOVÁCS ILLÉS<sup>3</sup>,  
SCHVÖLLER MÓNIKA<sup>2</sup> és CORRADO BALACCO GABRIELI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szemészeti Klinika, „La Sapienza” Tudományegyetem, Róma,

<sup>2</sup>Szemészeti Klinika, Pécsi Tudományegyetem, Pécs,

<sup>3</sup>Szemészeti Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Az időskori makuladegeneráció napjaink egyik leggyakoribb, végleges és súlyos látáskárosodást okozó szemészeti betegsége. Becslések szerint Magyarországon 300–500 ezerre tehető az érintettek száma. Míg korábban semmilyen kezelés nem volt erre a betegségre, az elmúlt évtizedben igen elterjedt az *antioxidáns-terápia*, ami nagy adag antioxidáns-vitaminok (C-vitamin, E-vitamin, béta-karotin) és cink kombinációja. Elméleti megfontolások és nagyrészt in vitro kísérletek alapján a reaktív oxigéngyökök közömbösítése révén fejt ki hatását. Egy klinikai tanulmány (AREDS) szerint jelentősen csökkentette az előrehaladott stádium kialakulását, de nem volt hatással a korai stádiumra. A potenciális mellékhatások miatt azonban ez az eredeti kombináció már nincs a forgalomban, a módosított összetételű és dóziszú készítmények hatása viszont nincs bizonyítva. Új megközelítést jelent a *metabolikus terápia*, egy omega-3-zsírsavakat, koenzim-Q10-et és acetyl-L-carnitint tartalmazó készítmény, ami az időskori makuladegenerációban meghatározó szerepet játszó *mitochondriális diszfunkció* csökkentése révén javítja a pigmenthám zsíryanagcserejét, ATP termelését, a fotoreceptor-regenerációját, és csökkenti a reaktív oxigéngyökök képződését. Egy előzetes tanulmány és egy randomizált, placebokontrollált, kettősvak klinikai vizsgálat szerint az időskori makuladegeneráció *korai stádiumában* a metabolikus terápia már 3–6 hónap után kisfokú javulást eredményezett a centrális látótérben és a látásélességben, ami megmaradt az 1 éves megfigyelési idő végéig. A különbség statisztikailag szignifikáns volt mind a kiindulási értékhez, mind a kontrollhoz viszonyítva. A látásfunkciók javulása, majd stabilizálódása együtt járt a szemfenéki kép javulásával: a drusen kiterjedése szignifikánsan csökkent mind a kiindulási állapothoz, mind a kontrollhoz viszonyítva. Jellemző módon, a kezelés hatása szignifikánsan nagyobb volt kevésbé súlyos állapotú szemeken. A hosszabb időtartamú (6 éves) esettanulmányok megerősítették ezeket a tapasztalatokat azzal a megjegyzéssel, hogy a látásfunkciók a kezdeti javulás után már nem változtak, míg a drusenregresszió éveken át tovább folytatódott. Esetenként igen jelentős drusenregresszió volt megfigyelhető a középsúlyos, illetve súlyos esetekben is. Mindezek a megfigyelések amellet szólnak, hogy a mitochondriális anyagcsere javítása racionális és hatásos eljárás az időskori makuladegeneráció kezelésére. Jelenleg ez az egyetlen készítmény, amelynek adagolása megfelel a napi ajánlott mennyiségnek, ugyanakkor hatásosságát klinikai vizsgálatok támasztják alá.

**Kulcsszavak:** időskori makuladegeneráció, omega-3-zsírsavak, koenzim-Q10, acetyl-L-carnitine, mitochondrium

**Metabolic approach for early treatment of age-related macular degeneration.** Currently, age-related macular degeneration is one of the most common eye diseases causing severe and permanent loss of vision. This disease estimated to affect approximately 300–500 thousand Hungarians. While earlier no treatment was available, in the recent decade an *antioxidant therapy* became very popular using combinations of high dosage antioxidant vitamins C, E, beta caroten and zinc. Based on theoretical concepts and mostly in vitro experiences, this combination was thought to be effective through neutralizing reactive oxygen species. According to a large clinical trial (AREDS) it reduced progression of intermediate state disease to advanced state, but did not influenced early disease. This original combination, due to potential severe side effects, is not in the market anymore. However, the efficacy of modified formulas has not yet proved. Recently, the *metabolic approach*, a combination of omega 3 fatty acids, coenzyme Q10 and acetyl-L-carnitine has been introduced for treating early age-related macular degeneration through improving mitochondrial dysfunction, specifically improving lipid metabolism and ATP production in the retinal pigment epithelium, improving photoreceptor turnover and reducing generation of reactive oxygen species. According to a pilot study and a randomized, placebo controlled, double blind clinical trial, both central visual field and visual acuity slightly improved after 3–6 month of treatment and they remained unchanged by the end of the study. The difference was statistically significant as compared to the base line or to controls. These functional changes were accompanied with an improvement in fundus alterations: drusen covered area decreased significantly as compared to the base line or to control. Characteristically, all these changes were more marked in less affected eyes. A prospective case study on long term treatment confirmed these observations. With an exception that after

slight improvement, visual functions remained stable, while drusen regression continued for years. Sometimes significant regression of drusen was found even in intermediate and advanced cases. All these findings strongly suggested that the metabolic approach may be the first choice for treating age-related macular degeneration. Currently, this is the only combination of ingredients corresponding to the recommended daily allowance, and at the same time, which showed clinically proved efficacy.

**Keywords:** age-related macular degeneration, omega 3 fatty acids, coenzyme Q10, acetyl-L-carnitine, mitochondrium

(Beérkezett: 2007. szeptember 16.; elfogadva: 2007. október 1.)

Az időskori makuladegeneráció (angol elnevezés szerint Age-related Macular Degeneration, röviden AMD) a látóhártya központi részének (macula lutea) lassan előrehaladó sorvadása. Kórtanilag egy neurodegeneratív betegség, amely egyrészt a fotoreceptor és pigmenthámsejteket, másrészt a hozzá tartozó choriocapillarisokat és kötőszövetet (Bruch's membrán) érinti [1]. A szakirodalomban sokáig vitatott kérdés volt, hogy a kórkép kialakulásában melyik játssza az elsődleges szerepet. Egyre több adat szól amellett, hogy az a dinamikus kölcsönhatás („párbeszéd”), ami fotoreceptor/pigmenthám anyagcseréje és a choriocapillaris vérellátása között normális körülmények esetén fennáll, és a változó funkcionális igényekhez folyamatosan alkalmazkodik, a fiziológiás öregedéssel, illetve bizonyos rizikótényezők által károsodik [2]. Ennek köszönhetően zavart szenved a fotoreceptor regenerációs folyamata, lebontatlan anyagcseretermékek rakódnak le a Burch's-membránban, rontva a choriocapillaris permeabilitást, és tovább súlyosbítva a fotoreceptor/pigmenthám anyagcseréjét [3]. Ugyanakkor a kölcsönhatásban részt vevő molekulák túlzott felszabadulása egyrészt gyulladáshoz vezethet, ami klinikailag és kórtanilag az AMD exudatív formájának kialakulását eredményezi [4]. Másrészről viszont a reaktív oxigénradikálok túlzott felszabadulása dominál, aminek következménye az AMD atrophias formájának kialakulása [5].

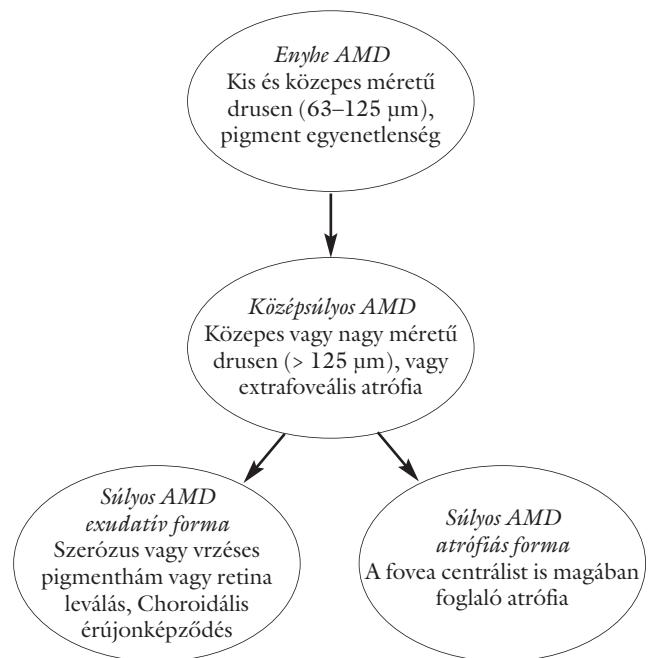
Az AMD kezelése jelenti napjainkban a szemészet egyik legnagyobb problémáját, ugyanis az iparosodott országokban ez a szembetegség a jogi értelemben vett vakság (látásélesség < 0,1) leggyakoribb oka. Becslések szerint Magyarországon 300–500 ezerre tehető a betegek száma. A pontos adatok megismerését nagyban nehezíti az a tény, hogy a betegség kezdeti stádiuma tünetszegény, így az enyhe esetek döntő többségét nem diagnosztizáljuk.

Az elmúlt évtizedben az AMD kezelése a reaktív oxigénradikálok közömbösítését tűzte ki célul. Hasonlóan más időskori betegségekhez, az *antioxidáns terápia* nagy adagban alkalmazott C-, E-vitaminok, béta-karotin, cink és réz alkalmazását jelentette, esetenként más vitaminokkal kiegészítve [6]. Szaporodnak azonban azok a megfigyelések, amelyek arra utalnak, hogy az antioxidáns terápia jelenlegi formája revízióra szorul. Ezt egyrészt az indokolja, hogy a készítmények hatása messze elmaradt a remélt hatástól, másrészt az egyes összetevők tartós alkalmazása igen komoly mellékhatásokat eredményezhet [7]. Szemben a már képződött reaktív oxigénradikálok közömbösítésével, ahogyan azt az antioxidáns vitaminok bevitelével szándékoztunk elérni, sokkal célszerűbbnek és hatásosabbnak látszik a reaktív oxigénradikálok képződésének megelőzése, az ún. *metabolikus terápia* [8]. Nem szabad azonban elfeledkezni arról,

hogy napjainkban bármilyen kezelés a legjobb esetben is csak a károsodott, de még életképes sejtek működését tudja helyreállítani, de nincs lehetőségünk a már elpusztult sejtek pótlására. Következésképpen, az időskori makuladegeneráció eredményes kezelésének alapja a „korai diagnózis, korai kezelés”. A metabolikus terápia hatásosságát éppen az AMD korai kezelésével szerzett kedvező tapasztalataink bizonyítják [9].

## Az időskori makuladegeneráció klinikai megjelenése

Az AMD klinikai képében és kórlefordulásában legalább három fokozatot, illetve stádiumot lehet megkülönböztetni: enyhe (korai), középsúlyos (közbuló) és súlyos (előrehaladott) AMD. Ennek a beosztásnak az alapja az a nemzetközi konszenzus, ami International Classification and Grading System [10] néven ismert, s egyszerűsített formában általánosan alkalmazzák [11]. Ez a beosztás elengedhetetlen mind a betegség súlyosságának jellemzésére, mind a kezelési módok indikációjának megválasztására és az eredmények leírására, valamint összehasonlítására (1. ábra). Bár nyilvánvalóan ugyanarról a be-



1. ábra Az időskori makuladegeneráció klinikai jellemzői és formái

tegségről van szó, néhány szerző az első két stádiumot külön névvel jelölte, „időskori makulopatia” (angolul: Age-related Maculopathy) és csak a harmadik stádiumot fogadja el makuladegenerációnak [12].

## Enyhe AMD

Az időskori makuladegeneráció egyik legkorábbi jele lehet, hogy romlik a látás minősége. Így nehézség támadhat a betűk összeolvása során, esetleg egy-egy betű vagy betűrészlet kiesése, elmosódottsága vagy torzulása miatt. Ilyenkor a látásélesség még jó, azaz a beteg még a legkisebb betűt vagy jelet is felismerheti. Mászor erős fényben káprázás, illetve a fényhez való alkalmazkodás nehézségei hívhatják fel a figyelmet a betegség kezdetére. Ebben a stádiumban rendszerint egy véletlen szemészeti vizsgálat, pl. szemüvegrendelés során derül ki, hogy a szemfenéken már jellegzetes elváltozások észlelhetők, mint a *drusen* és a *pigmentáció zavara*. Az előbbieket sárga színű foltok a makulában, és zsír-szerű anyagok lerakódásából származnak, míg az utóbbi a pigmenthám melaninszemcséinek egyenetlen eloszlása, ami helyenként csökkent vagy fokozott pigmentációt okozhat.

## Középsúlyos AMD

Rendszerint hónapokkal vagy évekkel később a fixált tárgy képe egyre homályosabb vagy torzultabb lesz, sőt a látásélesség ekkor már jelentősen csökken, ami komoly problémát jelenthet az olvasásban, a színek felismerésében. Sajnos a betegek egy jelentős része csak ekkor keresi fel szemorvosát. A szemfenéken ilyenkor már kiterjedt elváltozások találhatók, nagyméretű és gyakran összefolyó drusen, illetve kifejezett pigmentkicsapódás vagy -hiány látható.

## Súlyos AMD

Két formában jelentkezhet: Az *atrophiás* forma az esetek mintegy 80–85%-ában az előző stádiumok folytatásaként alakul ki, és *lassan előrehaladó*, súlyos látásromlás jellemzi. A beteg ekkor már csak az olvasótábla legnagyobb jelét vagy még azt sem látja, míg végül egy szürke, illetve fekete folt alakul ki a látótér középső részén, ami lehetetlenné teszi az olvasást, a kocsivezetést és általában a munkavégzést. A szemfenéken ekkor már a drusen mellett, illetve helyett a pigmenthám és choriocapillaris *atrophia* látható. Az *exudatív formában*, ami az esetek mintegy 15–20%-a, *hirtelen látásromlás* léphet fel, amikor is a drusen- és pigmenthám-elváltozások szemfenéki vizenyővel, bevérzésekkel, illetve chorioidális érújdonképződéssel társulnak. Sok esetben éppen ez a hirtelen látásromlás hívja fel a figyelmet a betegségre. Végül kiterjedt chorioretinális hegszövet alakul ki a makulában.

Az AMD kezelésének jelenleg a következő stratégiái ismertek:

(i) *antioxidáns-terápia* (AREDS-formula), amit a reaktív oxigénradikálok semlegesítésére állítottak össze, és a *középsúlyos stádium* progressziójának megállítására ajánlották;

(ii) *metabolikus terápia* (Phototrop®), ami a látóhártya anyagcseréjének javítását tűzte ki célul, hogy ezzel már a *korai stádiumban* megakadályozza a maradandó elváltozások kialakulását;

(iii) *antiangiogen-terápia*, amely lehet *lézertérápia* vagy *gyógyszeres*, illetve a kettő *kombinációja*, és a súlyos AMD *nedves formájában* meghatározó szerepet játszó érújdonképződés megszüntetésére, illetve megakadályozására irányul.

Összefoglaló tanulmányunkban előbb rövid kritikai áttekintést adunk az antioxidáns-terápia jelenlegi helyzetéről, majd részletesen ismertetjük a metabolikus terápia kórtani alapjait és klinikai tapasztalatait. Csak röviden, a teljesség igénye nélkül térünk ki az antiangiogen-terápiára.

## Antioxidáns terápia

Általánosan elfogadott, hogy más időskori betegségekhez hasonlóan az AMD kialakulásában is meghatározó szerepe van az oxidatív stressznek, bár ezt ez ideig csak közvetett bizonyítékok, nagyrészt in vitro vizsgálatok támasztják alá [1]. A mitochondriális anyagcsere során normális körülmények között is felszabadulnak reaktív oxigénradikálok, és ezek mint „hírvivők” igen fontos biológiai szerepet játszanak a legkülönbözőbb folyamatok szabályozásában. Tehát szó sincs arról, hogy minden reaktív oxigénradikál káros hatású lenne. *Feltételezések szerint* vagy a túlzott termelődés, vagy az elégtelen semlegesítési mechanizmusok miatt ezek a rendkívül agresszív molekulák olyan mennyiségben képződnek, hogy előbb a mitochondriumokat, majd a sejt más alkotórészeit is károsítják [13]. Az antioxidáns-terápia azon alapul, hogy természetes antioxidáns anyagok bevitelével kiegészítjük a sejtek antioxidáns védekező mechanizmusát, és ezáltal csökkenthetjük a sejt különböző struktúráinak károsodását.

Több klinikai vizsgálat foglalkozott azzal, hogy összefüggést mutasson ki az étrend antioxidáns tartalma és az AMD gyakorisága, illetve súlyossága között. Az első tanulmány (*Eye Disease Case Control Study*) viszonylag kis számú egyedre vonatkozott, és semmilyen pozitív kapcsolatot sem mutatott ki az étrend antioxidánsvitamin-tartalma és az előrehaladott AMD között [14]. A *Beaver Dam Study* (Wisconsin, USA) 5 éves megfigyelési idő alapján szintén nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget az AMD és az étrend antioxidáns- és cink-tartalma között, mindössze a nagyméretű drusen előfordulása és pigmentegyenetlenség volt igen gyenge kapcsolatban az étrend karotenoid-, illetve cink-tartalmával ( $p < 0,5$ ) [15, 16]. Az ausztráliai *Blue Mountains Study*, 2900 idős személy 5 éves megfigyelése után szintén semmilyen összefüggést sem talált az étrend A- és C-vitamin-, karotin- és cink-tartalma vagy ezek étrendkiegészítőként való használata és az AMD bármilyen formája között [17].

Ilyen, egyáltalán nem egyértelmű epidemiológiai adatok alapján indult el az Egyesült Államok Nemzeti Szemészeti Intézete (National Eye Institute, röviden: NEI) irányításával végzett randomizált és placebokontrollált vizsgálat (angolul: Age-Related Eye Disease Study, röviden AREDS), amely az *együttesen és nagy adagban* (gyógyszerdózisban) alkalmazott

antioxidáns vitaminok és cink hatását vizsgálta az AMD előrehaladott stádiumának megakadályozására [6]. Közel ötezer beteg átlagosan 6,3 éves kezelése során azt tapasztalták, hogy a közepesen súlyos AMD eseteiben a C-vitamin, E-vitamin, béta-karotin és a cink együttes adása a súlyos AMD (nedves forma) kialakulásának kockázatát mintegy 25%-kal, a kifejezett látásromlást pedig 19%-kal csökkentette. Ez a kezelés hatástalan volt az AMD korai stádiumában. Hasonló eredményről számolt be a Rotterdam Study is [18].

Az AREDS-formulát kezdettől fogva igen erős támadások érték, sőt voltak, akik még a vizsgálat korrektségét is kétségbe vonták [19, 20]. A készítmény összetételével vagy az összetevők adagjával kapcsolatban is komoly kételyek, sőt a potenciális mellékhatások miatt megalapozott aggályok merültek fel. Az eredeti AREDS-formula ugyanis valamennyi összetevőjét lényegesen nagyobb adagban tartalmazta, mint az ajánlott napi mennyiség (angolul: Recommended Daily/Dietary Allowance, röviden RDA). Ez különösen kritikus a zsírszárban oldódó vitaminok esetében, amelyek ilyen adagban alkalmazva akkumulálódhatnak a szervezetünkben, és ez súlyos következményekkel járhat, illetve járt is.

Az AREDS-formula béta-karotin-tartalma a napi ajánlott mennyiség háromszorosa. Ez az adag más klinikai tanulmányok tapasztalatai szerint dohányosoknál növeli a tüdőrák kockázatát. Az egyik vizsgálatot, *Beta-Caroten and Retinol Efficacy Trial*, (röviden CARET) 21 hónappal korábban meg kellett szakítani, miután kiderült, hogy a béta-karotin és retinol-palmitát kombináció nemhogy csökkentette volna, hanem 28%-kal növelte a tüdőrák, és 17%-kal az összes halálok kockázatát a kontrollcsoporthoz viszonyítva [21]. Különösen aggasztó, hogy ez a tendencia évekkal a kombináció használata után is megmaradt, bár a különbség ekkor már nem volt szignifikáns a kezelt és kontrollcsoport között [22]. Hasonló tapasztalatokról számolt be egy másik kutatócsoport is, amelyik béta-karotin és alfa-tocopherol kombinációt alkalmazott a tüdőrák megelőzésére [23].

Újabb, ugyancsak súlyos és megalapozott kételyek merültek fel az AREDS-formula E-vitamin adagjával kapcsolatban is, ami közel hússzor (!) nagyobb, mint a napi ajánlott mennyiség. *Miller és mtsai* [24] számoltak be először 19 korábbi klinikai vizsgálat összegzése alapján, hogy a 400 NE (268 mg) vagy annál nagyobb adagban alkalmazott E-vitamin megnöveli a halálozás arányát a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az analizált vizsgálatok között volt az AREDS is, ahol az E-vitamint használók között lényegesen magasabb volt a halálozások száma, mint a kontrollcsoportban. Más vizsgálatok szerint a nagy adag E-vitamin nem csökkenti, hanem ellenkezőleg, megnöveli a plazma *prooxidáns* kapacitását [25]. Újabb vizsgálatok különösen aggasztó eredményekről számolnak be a béta-karotin és E-vitamin kombináció hatásáról mind a betegség-specifikus, mind az általános halálokok növekedését illetően [26, 27]. Figyelemre méltó továbbá, hogy a nagy adagban használt E-vitamin mindenképp a cardiovascularis betegségek rizikóját növeli meg [28, 29]. Ilyen megfontolások alapján az Amerikai Szívgyógyászok Szövetsége (American Heart Association) hivatalos állásfoglalásában felhívta a figyelmet a 400 NE vagy annál nagyobb adagban tartósan alkalmazott E-vitamin veszélyeire,

és nem ajánlotta szívbetegnek. Több epidemiológiai tanulmány szerint az AMD és a cardiovascularis betegségek igen gyakran társulva fordulnak elő [30, 31]. Így az AMD-betegek egyébként is nagyobb cardiovascularis betegség rizikóját a nagy adagban alkalmazott E-vitamin még tovább fokozza. Ezek az adatok mindenképp megfontolást érdemelnek, és célszerű, ha szemorvos gondosan megnézi a készítmény összetételét és adagolását, mielőtt antioxidáns vitaminokat javasolna AMD-ben szenvedő betegeknek [7]. A Magyarországon forgalmazott készítmények között egy még mindig nagy adagban tartalmazza az antioxidáns vitaminokat.

Újabb az AREDS-formulát luteinnel és zeaxanthinnal egészítik ki, bár az idevágó szakirodalmi adatok ellentmondásosak. Több korábbi klinikai vizsgálat mutatott ki negatív összefüggést az étrend lutein/zeaxanthin tartalma és az előrehaladott AMD gyakorisága között [14, 15, 32, 33]. Ezzel szemben az ez ideig leghosszabb időtartamú és legnagyobb számú egyedre kiterjedő prospektív vizsgálat 77 562 nő 18 évi és 40 866 férfi 12 éves megfigyelése után arra a következtetésre jutott, hogy sem a friss zöldség (karotenoidok), sem az antioxidáns vitaminok nem befolyásolták sem a korai sem a késői AMD kialakulását, míg a sok gyümölcs (flavonoidok) fogyasztása kizárólag a choroidális érújdonképződés rizikóját csökkentette [34]. Jól ismert tény a makula lutea magas lutein és zeaxanthin tartalma. Tudni kell azonban, hogy a lutein és zeaxanthin a retina belső rétegeiben, elsősorban a ganglionsejtben és belső rostos rétegben található, míg a fotoreceptor/pigmenthám-réteg nem tartalmazza ezeket az anyagokat. Feltételezik, hogy a lutein és zeaxanthin mint egy fényelnyelő réteg (biológiai „napszemüveg”) megvédi a fotoreceptorokat a fény, mindenekepp az UV-sugarak károsító hatásától, így közvetve lehet kapcsolatban az AMD kialakulásával [35]. Ugyancsak vitatott a luteintartalom korral járó változása. Egy korábbi vizsgálat szerint a makula lutea pigmenttartalma csökkent a kor előrehaladtával [36]. Egy későbbi vizsgálat ezt nem erősítette meg [37]. Bár több vizsgálat is azt mutatta, hogy az étrend lutein és zeaxanthin tartalmának növelése, zöldség és gyümölcs fogyasztása vagy étrendkiegészítő készítmények szedése, megnöveli mind a plazmaszintet, mind a makula lutea-pigmentációt, jelenleg nincs elegendő adat arra, hogy az étrend kiegészítése lutein/zeaxanthinnal hatással lenne az AMD progressziójára [38]. Ezt a FDA legutóbbi közleménye is megerősítette [39]. Ugyanakkor egy, a Harvard Egyetemen készült vizsgálat szerint a vér és zsírszövet magasabb luteintartalma megnöveli a szívinfarktus rizikóját [40].

## Metabolikus terápia

### Kórtani alapok

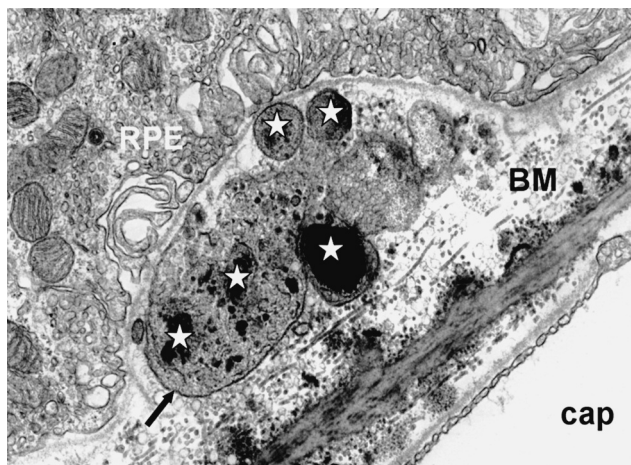
Köztudottan a fotoreceptorsejtek a szervezetünk leggyorsabban megújuló sejtjei, hiszen a külső szegmens membránjainak 10–15%-a naponta kicserélődik még normális körülmények között is. A fényhatástól károsodott membránokat a pigmenthám fagocitálja, és nagyrészt újra felhasználja a membránok bioszintézisére, kisebb részét pedig a sejtanyagcsere során a mito-

chondriumokban elégeti [41]. Mind a pigmenthámsejtek mind a fotoreceptorsejtek igen gazdag mitochondrium-tartalommal rendelkeznek, ami az intenzív aerob anyagcsere egyértelmű jele. Becslések szerint a sejt volumenéhez képest a fotoreceptorsejtek tartalmazzák a legtöbb mitochondriumot, ami a csapok esetében elérheti a sejtvolumen 70–80%-át.

Általánosan elfogadott, hogy az AMD patomechanizmusában a fotoreceptorsejtek előbb vázolt megújulási mechanizmusának zavarai játszanak meghatározó szerepet [42]. Ha a fagocitált membránok újrafelhasználása, illetve elégetése nem tökéletes, akkor kóros anyagcsere-termékek, elsősorban lipid természetű anyagok (lipofuscin) halmozódnak fel a pigmenthámában és a fotoreceptor belső szegmensében, illetve rakódnak le a pigmenthámot és choriocapillarist elválasztó kötőszövetben, a Bruch-membránban. Ez utóbbi lokalizációban a lipoidtartalmú anyagok fokális felhalmozódásának klinikai megjelenése a szemfenéken látható *drusen*. Ami sok vonatkozásban az atheroscleroticus elváltozásokra emlékeztet. Emberi retinán végzett elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint a kor előrehaladtával csökken a mitochondriumok, különösen az ép mitochondriumok száma, és emelkedik a lipofuscinszemcsék mennyisége a pigmenthámsejtekben. Ezzel párhuzamosan növekszik a Bruch-membrán lipid- és proteoglycan-tartalma (2. ábra). Mind a fotoreceptor/pigmenthám-, mind a Bruch-membrán-elváltozások szignifikánsan kifejezettebbek az AMD eseteiben az azonos korú kontrollokhoz viszonyítva [43].

Ezek a megfigyelések, összhangban a biokémiai adatokkal, arra utalnak, hogy az AMD kórtanában központi szerepet játszó zsíranycsere-zavar a *mitochondriális diszfunkció* következménye. Ebből következik, hogy a mitochondriális anyagcsere javítása egy *új terápiás lehetőség* lehet az AMD és más időskori betegségek korai kezelésére. Ilyen megfontolások alapján született meg a mitochondriális zsíranycsere javítását célzó, omega-3-zsír-savakat, koenzim-Q10-et (CoQ10) és acetyl-L-carnitint tartalmazó kombináció (Phototrop®), amelynek hatása a *komponensek szinergizmusán* alapul (3. ábra). A kiválasztás alapja egyrészt az volt, hogy mindhárom összetevő a mitochondriumok fontos alkotórésze, és alapvető szerepet játszik a mitochondriális anyagcsere zavartalan biztosításában. Másrészt, az előzetes tapasztalatok szerint, mindhárom anyag külön-külön étrendkiegészítőként alkalmazva beépül a mitochondrium-membránokba [44].

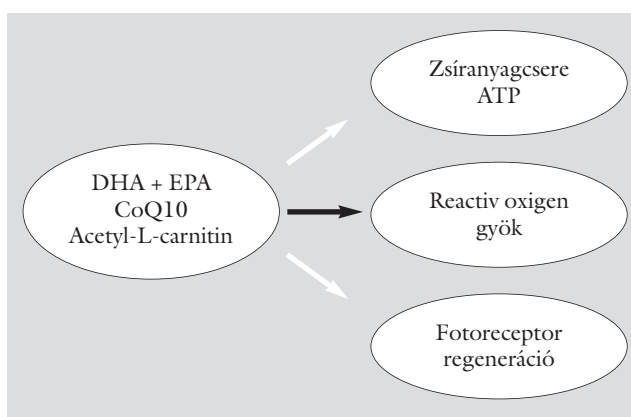
– Az omega-3 többszörösen telítetlen zsír-savak (docosahexaenoic-acid, eicosapentaenoic-acid), minden sejtmembrán alapvető alkotórészei, és különösen nagy mennyiségben találhatóak a mitochondriumokban, valamint a fotoreceptor külső szegmensének membránjaiban. Mint ismeretes, az omega-3-zsír-savak előanyaga a linolensav, ami esszenciális zsír-sav, és szervezetünk ezt nem tudja előállítani. Így a sejtmembránok omega-3-veszteségének pótlására, ezáltal a membránok normális működésének fenntartásához elengedhetetlenül szükség van arra, hogy a napi táplálék megfelelő mennyiségű és összetételű omega-3-zsír-savakat tartalmazzon. Bizonyos betegségekben a membránok omega-3-vesztése megnő, amikor is az omega-3-bevitel fokozására van szükség. Közismert azonban, hogy az iparosodott országok táplálkozási szokásai miatt napjaink diétája nem tar-



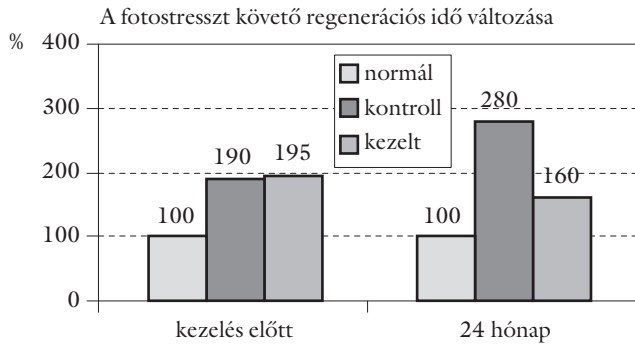
2. ábra A korai AMD jellegzetes patológiai elváltozásának elektronmikroszkópos képe. Heterogén szerkezetű és elektromozonitászú anyag körülírt lerakódása látható a pigmenthámot (RPE) és choriocapillarist (cap) elválasztó Bruch-membránban (BM). A különböző nagyságú lipid szemcsék (csillag) és membránfragmentumok (nyíl) jól felismerhetők. Erdeti nagyítás: 20 000 ×

talmaz elegendő mennyiségű omega-3-zsír-savakat, illetve nagyobb az omega-6-zsír-savak aránya, mint ahogyan annak lennie kellene. Becslések szerint a kívánatos arány 1:1 lenne, ezzel szemben a modern táplálkozásban az omega-3 – omega-6 arány 1:5 és 1:20 között változik [45].

- A CoQ10 egy zsírban oldódó redoxaktív molekula, amely két részből áll: (i) quinonyűrű, amely 2 elektron felvételére-leadására képes, és (ii) egy hozzá csatlakozó hidrofób isopren-oldallánc, amely a molekulát a membránok hidrofób zónájában rögzíti, ezáltal „liposzolúbilis” a molekula. Emberben ez az oldallánc 10 alegységből áll (erre utal a 10). Normális körülmények között a szervezet CoQ10-szükségletét endogén-bioszintézissel fedezi. Ez a biokémiai folyamat szoros kapcsolatban van a koleszterinszintézissel,



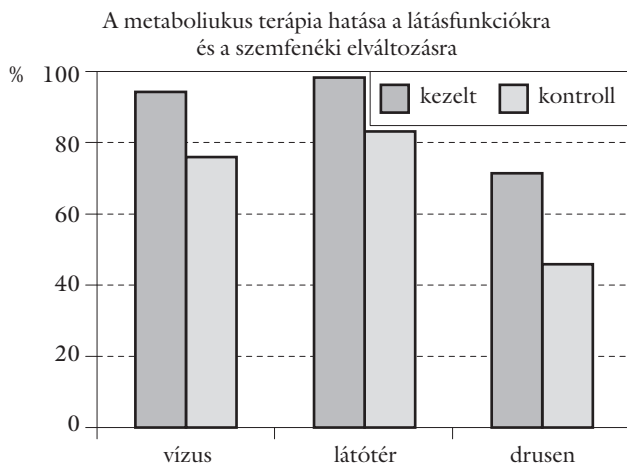
3. ábra Az omega-3-zsír-savak, CoQ10 és acetyl-L-carnitín szinergikus hatása: (a) a zsírok tökéletes elégetése révén javítja a sejtek energia- (ATP-) termelését (felső fehér nyíl), (b) elősegíti a fotoreceptor külső szegmensének megújulási folyamatait (alsó fehér nyíl), (c) csökkenti a reaktiv oxigén-gyökök képződését (fekete nyíl)



**4. ábra** A fotostresszt követő regenerációs idő korai AMD-betegknél kb. 90%-kal nagyobb, mint az azonos korú egészséges egyéneknél. A 2 év után a kezelt csoportban 35%-kal csökkent, míg a kontrollcsoportban további 90%-kal növekedett a regenerációs idő

amit azért fontos kiemelni, mert a koleszterinszint csökkentésére használt statinok a CoQ10 bioszintézisét is gátolják, tehát a statinok mellékhatásai részben CoQ10-hiánnyal magyarázhatók. A CoQ10 biológiai hatását a mitochondriumok anyagcseréjében fejtik ki, az elektrontranszport-láncban elektronokat visz át a Complex-I és -II-ről a Complex-I-II-ra. Ha ez a folyamat zavart szenved, kórosan nagy mennyiségben képződnek reaktív oxigénradikálok. Ezt kísérletes és klinikai adatok is megerősítették. CoQ10 minden sejtmembránban megtalálható, ami további fontos biológiai szerepre utal. Kimutatták baktériumok membránjában is, ami viszont azt jelzi, hogy az evolúció során korán kialakult, és alapvető szerepet játszik az antioxidáns védekező mechanizmusban [46].

- Az Acetyl-L-carnitin két része közül a carnitin lipid transzporter segítségével jutnak be a zsírsavak a mitochondriumba, majd béta-oxidáció után a citrátkörbe. A molekula acetilcsoportját szintén a sejtmembránban hasznosítja, az acetyl-Co-



**5. ábra** Egyéves megfigyelési idő után a kezelt csoportban a látásélesség az esetek 94%-ában, a látótér 98%-ban, a drusen kiterjedés területe 74%-ban javult vagy változatlan maradt, míg a kontrollcsoportban ugyanezek a paraméterek 76%, 83%, 46% voltak. Az abszolút értékeket összehasonlítva a különbség statisztikailag szignifikáns (látásélesség  $p = 0,01$ , a látótér  $p = 0,006$ , drusen  $p = 0,001$ )

A veszi fel. Az acetyl-L-carnitin további hatása, hogy elősegíti a károsodott sejtek regenerációját azzal, hogy fokozza foszfolipoidok beépülését a sejtmembránokba, különösen a fotoreceptor- és mitochondrium-membránokba [47].

## Klinikai tapasztalatok

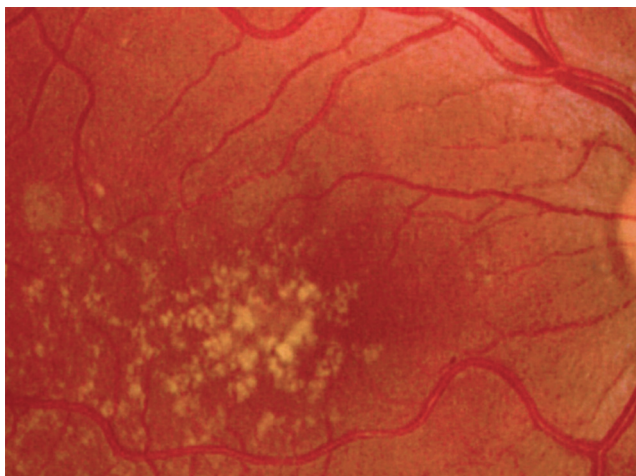
### 1. Előzetes vizsgálatok (Pilot study)

A kombináció hatásosságára egy a Római Tudományegyetem Szemklinikáján végzett előzetes tanulmány hívta fel a figyelmet [8]. A látásfunkciók változását a következő vizsgálatokkal határozták meg: (1) kontrasztérzékenység fotostressz előtt és után, (2) a kontrasztérzékenység visszatérésének ideje (regenerációs idő) fotostressz után (makuláris fotostresszteszt), valamint (3) centrális látótér automatikus periméterrel. Mindhárom paraméter estében, már 6 hónap elteltével kimutatható különbség volt a kezelt és kontrollcsoport között, ami részben a kezelt csoport kisfokú javulásának, részben a kontrollcsoportban észlelt kisfokú romlásából adódott. A megfigyelési idő végéig (2 év) ez a különbség egyre kifejezettebb lett, de tekintettel a kis számú esetre, nem volt statisztikailag szignifikáns (4. ábra). Figyelemre méltó, hogy a fotostressz utáni regenerációs idő már az AMD igen korai stádiumában jelentősen hosszabb az azonos korú kontrollhoz viszonyítva. Így ezzel a módszerrel nagyon korán ki lehet mutatni a pigmenthám/fotoreceptor károsodását.

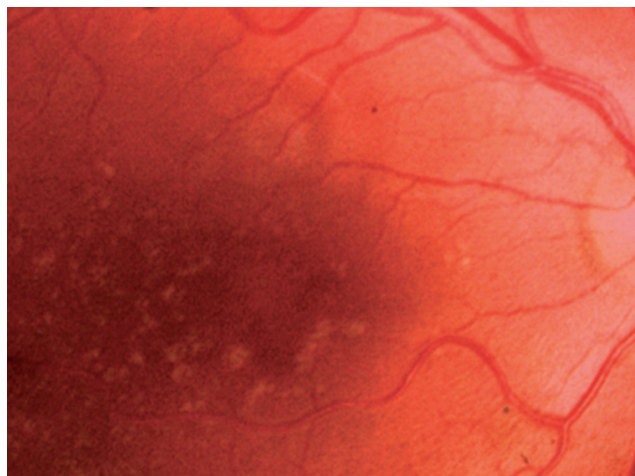
### 2. Klinikai vizsgálat (Clinical trial)

Az előzetes tanulmány eredményeit a Pécsi Egyetem Szemészeti Klinikáján végzett randomizált, placebokontrollált, kettősvak klinikai vizsgálat igazolta [9]. Egy londoni független kutatócsoport értékelése szerint a betegség korai szakaszában (vizus  $> 0,4$ ) mind a látásfunkciók (látótér, látásélesség), mind a szemfenéki kép (drusen kiterjedés) a kezelt csoportban 3–6 hónap elteltével javult, majd ezen a szinten maradt a megfigyelési idő végéig (1 év). Ezzel szemben a kontrollcsoportban ugyanezek a paraméterek fokozatosan romlottak. A javulás statisztikailag szignifikáns volt a kiindulási állapothoz és a kontrollcsoporthoz viszonyítva (5. ábra). Ez különösen jelentős, ha figyelembe vesszük a rövid megfigyelési időt egy lassan előrehaladó betegség esetén, ahol a változások igen lassan alakulnak ki. Adatainkból igen fontos gyakorlati következtetés olvasható ki. A látótér klinikailag jelentős romlása a kezelt csoportban csak 2%-ban, míg a kontrollcsoportban 17%-ban fordult elő az egyéves megfigyelési idő alatt. Ez azt jelenti, hogy kezelés nélkül minden 100 AMD-betegből 17 olyan mértékű látásromlást szenvedhet el 1 év alatt, ami lehetetlenné teszi a munkája ellátását, a gépkocsivezetést vagy az olvasást. Míg ugyanez megfelelő kezeléssel „csak” 2 beteg esetében fordul elő. Becslések szerint Magyarországon mintegy 150–200 000 idős embernek van korai stádiumban az időskori makuladegenerációja. Ebből évente durván 20–30 000 ember látása lenne megmenthető ezzel a kezeléssel. További fontos megfigyelés volt, hogy

2003



2007



**6. ábra** Enyhe AMD. C. L. – 62 éves nő. A makulában számtalan kis és néhány közepes méretű druzsen látható. Négyéves kezelés után a druzsen kiterjedése jelentősen csökkent (-53%), a látásélesség 0,5-ről 1.0-re javult már 1 éves kezelés után, és ezen a szinten maradt. A látótér 1 dB javulást mutatott, szintén egyéves kezelés után, ami megmaradt a további 3 évben

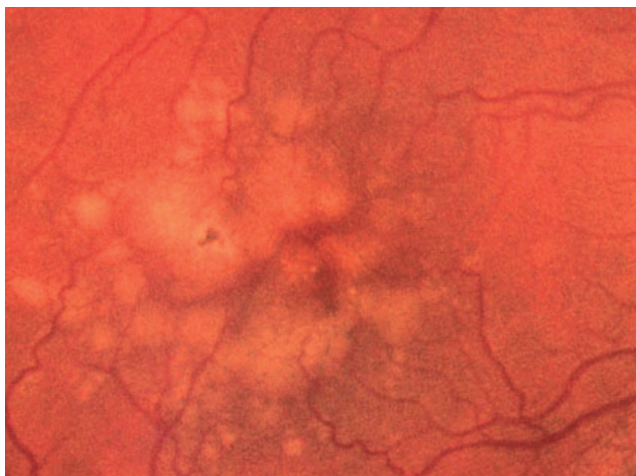
ugyanazon beteg esetében a kevésbé súlyos állapotú szemek reagáltak jobban a kezelésre, és ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt. Sok esetben előfordult például, hogy a súlyosabban beteg szemeknél a látásfunkciók további romlása megállt, míg a kevésbé súlyos állapotú szemeknél a látásfunkciók javultak a kezelés alatt. Ezek a tapasztalatok újabb adatot jelentenek a „korai diagnózis, korai kezelés”-konceptióhoz.

### 3. Esettanulmányok (Case reports)

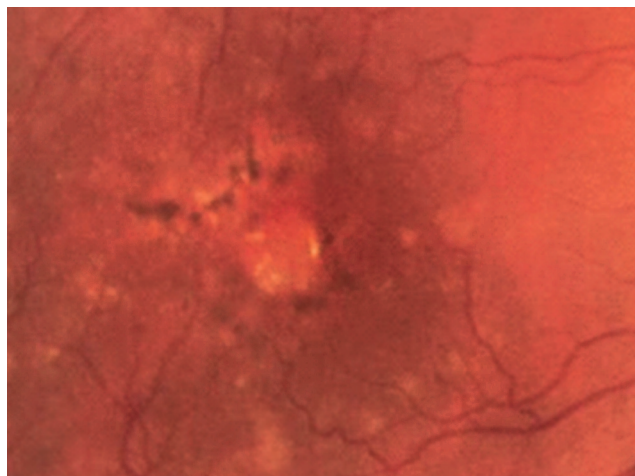
Esettanulmányok alapján a 6 éves megfigyelési eredmények megerősítették a klinikai vizsgálat tapasztalatait a korai kezelés fontosságáról és eredményességéről [48]. A látásfunkciók a kismértékű javulás után megmaradtak ugyanazon a szinten, ugyanak-

kor a szemfenéki elváltozások tovább javultak (6. ábra). További fontos tapasztalat, hogy ez a kezelés nemcsak a korai stádiumban hatásos, hanem kedvezően befolyásolja a középsúlyos eseteket is, amelyekben szintén megfigyeltük a szemfenéki kép jelentős javulását, ami általában a látásfunkciók stabilizálódásával, esetenként kismértékű javulásával járt együtt (7. ábra). Néhány súlyos esetünkben a nedves típus kezelését kiegészítettük Phototrop-kezeléssel, amelyekben szintén megfigyeltük a szemfenéki kép kismértékű javulását (8. ábra). Ezek a közepesen súlyos, illetve súlyos esetek azonban felhívják a figyelmet arra, hogy kiterjedt druzsen esetében a druzseregresszió csak egy bizonyos mértékig jár együtt a látásfunkciók további javulásával. Ez azt jelenti, hogy bizonyos mennyiségű, illetve kiterjedésű druzsen együtt jár a pigmenthám/fotoreceptor irreverzibilis károsodásával. Ezt egyértelműen bizonyítja, hogy a nagy druzsen

2001

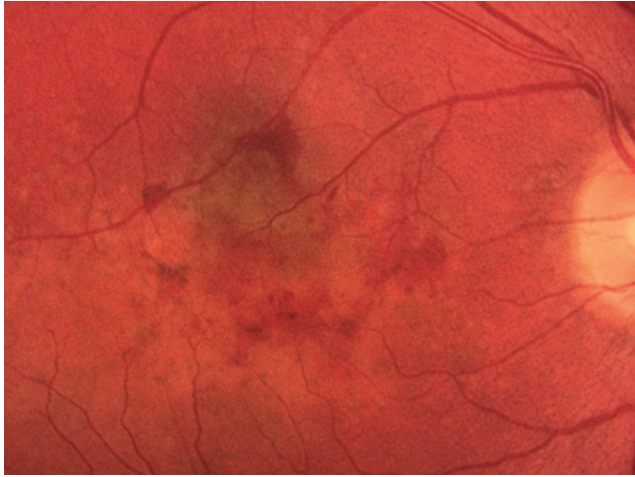


2007

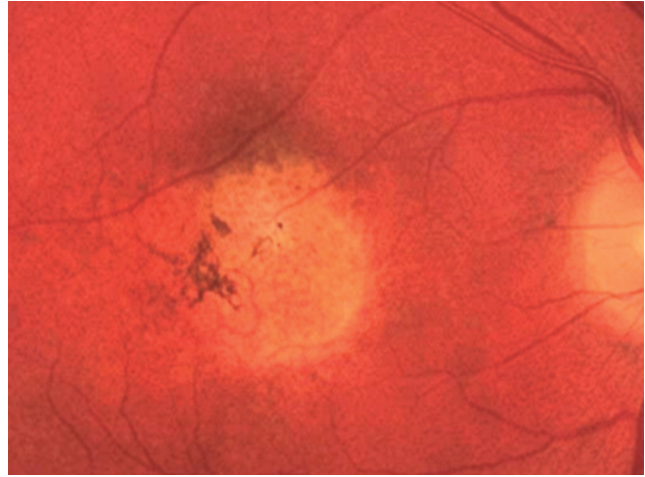


**7. ábra** Középsúlyos AMD, B. F. – 72 éves férfi. A makulában több összefolyó nagy és közepes méretű druzsen és pigmentkicsapódás látható. Hatéves kezelés után a szemfenéki kép egyértelmű javulása észlelhető: mind a színes, mind a fluorescein angiográfias képen jól láthatóan csökkent a druzsen kiterjedése (-16%). Ugyanakkor extrafoveálisan a pigmenthám atrophíája tűnik elő. A látásélesség mindvégig 0,5 maradt, míg a látótérben kb. 1 dB javulást észleltünk

2003



2007



**8. ábra** Súlyos AMD, exudatív forma. F. A. – 74 éves nő. A makulában kiterjedt vízenyő és vérzés látható több közepes méretű drusennel körülvéve. Transzpupilláris termoterápia után mind a vízenyő, mind a vérzés felszívódott, és a makula nagy részét magában foglaló chorioretinalis atrophia és néhány kisméretű drusen maradt vissza (drusenregresszió –10%). A beteg folyamatosan Phototrop®-kezelésben is részesül. A látásélesség mindvégig 0,1 maradt, míg a centrális látótér 2 dB-t javult

felszívódása után pigmenthám-atrophia maradhat vissza. Mind ez arra enged következtetni, hogy a Phototrop-kezeléstől reálisan a korai stádiumban kismértékű javulás, míg a közepesen súlyos és súlyos esetekben a betegség progressziójának megállítása várható. Ez lényeges előrelépés a korábbi gyógyszeres kezeléshez viszonyítva. Az eddigi tapasztalatok szerint a kezelésnek nincs mellékhatása.

#### 4. Perspektívák

Bár jelenleg még csak néhány eset tapasztalatai állnak a rendelkezésünkre, a Phototrop-kezelés kedvezően hat a Stargardt-típusú makuladegenerációban és retinitis pigmentosában, valamint a rövidlátáshoz társuló chorioretinalis degenerációban is. Ugyancsak javítja az időskori „szárazszem”-panaszokat is.

#### Antiangiogen terápia

Az elmúlt évtizedben igen jelentős előrehaladás történt az érújdonképződés mechanizmusának megismerésében általában, és különös tekintettel az AMD vonatkozásában. A folyamat első fázisában a pigmenthámsejtekben képződő lipidperoxidok aktiválják a phospholipase-A2-enzimet, ami a membrán phospholipoidokból arachidonsavat szabadít fel, majd az ismert mechanizmus szerint ebből a cyclooxygenase- (COX-) enzim segítségével prostaglandin képződik. Általánosan elfogadott, hogy a COX-aktivitás fokozódása megelőzi az érújdonképződést, illetve a COX-inhibitorok nemcsak a gyulladást gátolják, hanem az érújdonképződést is. Autocrin regulációval a prostaglandinok a pigmenthámsejtekben több fehérjetermészetű anyag mellett endothelsejt-növekedési faktor (angolul: Vascular Endothelial Growth Factor, röviden: VEGF) termelődését aktiválják. Az így kibocsátott VEGF a choriocapillaris en-

dothel specifikus receptoraihoz kötődik, és az endothelsejtek olyan enzimeket választanak ki, amelyek feloldják a kapilláris bazális membránját, ezzel lehetővé teszik az endothelsejtek ki-növéstét a kapillárisfalból, így megindul az érújdonképződés. Feltételezik, hogy más molekulák is szerepet játszhatnak az érújdonképződésben, de jelenleg a VEGF-et tanulmányozzák leginkább, és a kezelés is ezt a molekulát célozza meg [49].

A vázolt mechanizmusból egyértelműen következik, hogy az antiangiogén-terápia lényegében egy tüneti kezelés és az AMD egy súlyos komplikációjának elhárítására szolgál anélkül, hogy a betegség kórokat alapjaiban befolyásolná. Ezzel magyarázható, hogy folyamatos kezelésre van szükség, azaz a hatóanyag 4–6 hetente való injektálására a szemgolyóba, feltehetőleg éveken keresztül. A folyamatban levő vizsgálatok szerint az antiangiogén-terápia és a metabolikus terápia kombinációja jelentősen javíthatja a nedves típusú kezelési eredményeit is.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy *a nagy adagban alkalmazott* antioxidáns vitaminok és cink kombinációja csak az előrehaladott AMD kialakulásának kockázatát csökkentette, de nem volt hatással a betegség korai stádiumában. A súlyos mellékhatások kockázata miatt ez a kombináció ma már gyakorlatilag nincs forgalomban. Arra viszont nincs semmilyen adat, hogy az antioxidáns vitaminok csökkentett adagban is hatásosak lennének az AMD progressziójára. Nem véletlen, hogy a NEI új vizsgálatokat kezdett annak kiderítésére, hogy az új összetételű és csökkentett adagokat tartalmazó készítmény is hatásos-e, vagy sem. Ugyancsak klinikai vizsgálatok kezdődtek annak tisztázására, hogy a lutein/zeaxanthin és omega-3-zsír-savak külön-külön vagy egymással kombinálva befolyásolják-e a közepesúlyos AMD progresszióját. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye 2011-ben várható [50]. Így a jelenleg reklámozott antioxidáns-készítmények hatásossága igen kétséges. Elegendő klinikai tapasztalat áll viszont a rendelkezésünkre, miszerint az omega-3-zsír-savakat, koenzim-Q10-et és acetyl-L-carnitint tartalmazó kombináció az időskori makuladegeneráció *mindhá-*



rom stádiumában mind a látásfunkciókat, mind a szemfenéki elváltozásokat kedvezően befolyásolja. Ez a kezelés előnyösen kombinálható az antiangiogén-terápiával is. Jelenleg ez az egyetlen készítmény, amelynek adagolása megfelel a napi ajánlott mennyiségnek, ugyanakkor hatásosságát klinikai vizsgálatok támasztják alá.

## Irodalom

- [1] Zarbin, M. A.: Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.*, 2004, 122, 598–614.
- [2] Feigl, B., Brown, B., Lovie-Kitchin, J. és mtsai: Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptor hypothesis. *Eye*, 2007, 21, 689–696. Epub., 2006. May 5.
- [3] Roth, F., Bindewald, A., Holz, F. G.: Keypathophysiologic pathways in age-related macular disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2004, 242, 710–716. Epub., 2004. Aug. 10.
- [4] Bbutto, I. A., McLeod, D. S., Hasegawa, T. és mtsai: Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.*, 2006, 82, 99–110. Epub. 2005. Jul. 12.
- [5] Shen, J. K., Dong, A., Hackett S. F. és mtsai: Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol. Histopathol.*, 2007, 22, 1301–1308.
- [6] AREDS report 8. A Randomized, Placebo-Controlled, clinical Trial of High-Dose Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene and Zinc for Age-related Macular Degeneration and Vision loss. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, 119, 1417–1436.
- [7] Arora, S., Musadiq, M., Mukherji, S. és mtsai: Eye nutrient products for age-related macular degeneration: what do they contain? *Eye*, 2004, 18, 470–473.
- [8] Feber J., Papale, A., Mannino, G. és mtsai: Mitotropic compounds for the treatment of age-related macular degeneration. The metabolic approach and a pilot study. *Ophthalmologica*, 2003, 217, 351–357.
- [9] Feber J., Kovacs B., Kovacs I. és mtsai: Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. *Ophthalmologica*, 2005, 219, 154–166.
- [10] Bird, A. C., Bressler, N. M., Bressler, S. B. és mtsai: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.*, 1995, 39, 367–374.
- [11] Seddon, J. M., Sharma, S., Adelman, R. A.: Evaluation of the Clinical Age-Related Maculopathy Staging System. *Ophthalmology*, 2006, 113, 260–266.
- [12] Wang, J. J., Mitchell, P., Smith, W. és mtsai: Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *Br. J. Ophthalmol.*, 1998, 82, 743–747.
- [13] King, A., Gottlieb, E., Brooks, D. G. és mtsai: Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate blue light-induced death of retinal pigment epithelial cells. *Photochem. Photobiol.*, 2004, 79, 470–475.
- [14] Seddon, J. M., Ajani, U. A., Sperduto, R. D. és mtsai: Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994, 272, 1413–1420.
- [15] Mares-Perlman, J. A., Klein, R., Klein, B. E. és mtsai: Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 991–997.
- [16] VandenLangenberg, G. M., Mares-Perlman, J. A., Klein, R. és mtsai: Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 148, 204–214.
- [17] Flood, V., Smith, W., Wang, J. J. és mtsai: Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002, 109, 2272–2278.
- [18] van Leeuwen, R., Boekhoorn, S., Vingerling, J. R. és mtsai: Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2005, 294, 3101–3107.
- [19] Gaynes, B. I.: AREDS misses on safety. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121, 416–417.
- [20] Seigel, D.: AREDS investigators distort findings. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, 100–101.
- [21] Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D. és mtsai: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 1550–1559.
- [22] Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J. és mtsai: The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96, 1743–1750.
- [23] Albanes, D., Heinonen, O. P., Taylor, P. R. és mtsai: Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 1560–1570.
- [24] Miller, E. R., Pastor-Barriuso, R., Dalal, D. és mtsai: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 37–46. Epub. 2004. Nov. 10.
- [25] Pearson, P., Lewis, S. A., Britton, J. és mtsai: The pro-oxidant activity of high-dose vitamin E supplements in vivo. *BioDrugs*, 2006, 20, 271–273.
- [26] Bairati, I., Meyer, F., Jobin, E. és mtsai: Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int. J. Cancer*, 2006, 119, 2221–2224.
- [27] Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L. és mtsai: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007, 297, 842–857.
- [28] Hayden, K. M., Welsh-Bohmer, K. A., Wengreen, H. J. és mtsai: Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache County study. *Am. J. Med.*, 2007, 120, 180–184.
- [29] Marchioli, R., Levantesi, G., Macchia, A. és mtsai: Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2006, 7, 347–350.
- [30] Klein, R., Klein, B. E., Knudtson, M. D. és mtsai: Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration in a multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, 125, 534–543.
- [31] Tan, J. S., Mitchell, P., Smith, W. és mtsai: Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, 114, 1143–1150. Epub. 2007. Feb. 1.
- [32] Mares-Perlman, J. A., Fisher, A. I., Klein, R. és mtsai: Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 153, 424–432.
- [33] Seddon, J. M., Ajani, U. A., Sperduto, R. D. és mtsai: Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related

- macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994, 272, 1413–1420.
- [34] *Cho, E., Seddon, J. M., Rosner, B. és mtsai*: Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2004, 122, 883–892.
- [35] *Davies, N. P., Morland, A. B.*: Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2004, 23, 533–559.
- [36] *Beatty, S., Murray, I. J., Henson, D. B és mtsai*: Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, 42, 439–446.
- [37] *Ciulla, T. A., Hammond, B. R.*: Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, 138, 582–587.
- [38] *Mozaffarich, M., Sacu, S., Wedrich, A.*: The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr. J.*, 2003, 2, 20–28.
- [39] *Trumbo, P. R., Ellwood, K. C.*: Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 84, 971–974.
- [40] *Kabagambe, E. K., Furtado, J., Baylin, A. és mtsa*: Some dietary and adipose tissue carotenoids are associated with the risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *J. Nutr.*, 2005, 135, 1763–1769.
- [41] *Algvere, P. V., Marshall, J., Seregard, S.*: Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2006, 84, 4–15.
- [42] *Suzuki, M., Kamei, M., Itabe, H. és mtsai*: Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration. *Mol. Vis.*, 2007, 13, 772–778.
- [43] *Feher, J., Kovacs, I., Artico, M. és mtsai*: Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Neurobiol. Aging.*, 2006, 27, 983–93., Epub. 2005. Jun. 23.
- [44] *Pepe, S.*: Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on age-related changes in cardiac mitochondrial membranes. *Exp. Gerontol.*, 2005, 40, 751–758.
- [45] *Simopoulos, A. P.*: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70 (3. Suppl.), 560S–569S.
- [46] *Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G.*: Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, 1660, 171–199.
- [47] *Ames, B. N., Liu, J.*: Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1033, 108–116.
- [48] *Feher J., Schvoller M., Kovacs B. és mtsai*: Long Term Improvement of Early AMD Treated With Phototrop™: Prospective Case Studies ARVO. Abstract, 2007, 5113, B261
- [49] *Dorrell, M., Uusitalo-Jarvinen, H., Aguilar, E. és mtsa*: Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv. Ophthalmol.*, 2007, 52, Suppl. 1., S3–19.
- [50] *Age-Related Eye Diseases Study*, 2. www.areds2.org

(Fehér János dr.,  
 Roma, Via Sardegna 139., 00187  
 e-mail: j.feher@libero.it)