

Inname van carotenoiden voor de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie?

Referentie

Wu J, Cho E, Willett WC, et al. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and Age-Related Macular Degeneration during 2 decades of prospective follow-up. JAMA Ophthalmol 2015;133:1415-24.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Kan inname van carotenoiden via de voeding leeftijdsgebonden maculadegeneratie voorkomen of de progressie ervan afremmen bij 50-plussers zonder leeftijdsgebonden maculadegeneratie, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoening of kanker bij inclusie?

Achtergrond

Carotenoiden zijn vetoplosbare plantepigmenten die we vinden in rode, gele, oranje en donkergroene groenten en fruit. De 6 carotenoiden die meest voorkomen in humane voeding en serum, zijn luteïne, zeaxanthine, alfa-caroteen, bèta-caroteen, lycopeen en bèta-cryptoxanthine. Luteïne en zeaxanthine komen in hoge concentraties voor in de macula en er wordt verondersteld dat ze een preventief effect hebben op leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD of Age-related Macular Degeneration - AMD). Een observationeel onderzoek van 2 cohorten (follow-up van 18 jaar bij vrouwen en van 12 jaar bij mannen) bevestigde deze hypothese voor de neovasculaire vorm van LMD (1). Een andere analyse van hetzelfde observationeel onderzoek kon geen verband aantonen tussen de inname van luteïne en zeaxanthine via de voeding en het vroegtijdig optreden van LMD (2). De hier besproken studie onderzoekt het preventieve effect van carotenoiden op langere termijn bij de 2 bovenvermelde cohorten (1). Maakt deze studie ons wijzer?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 63 443 vrouwen geïncludeerd in de Nurses' Health Study (NHS, V.S.) en 38 603 mannen geïncludeerd in de Health Professionals Follow-up Study (HPFS, V.S.)
- minstens 50 en hoogstens 90 jaar oud; zonder initiële diagnose van LMD, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoening of kanker
- exclusie van personen die de initiële vragenlijst over hun voedingsgewoonten niet terugstuurden, niet volledig invulden of een weinig geloofwaardig aantal ingenomen calorieën per dag invulden (minder dan 500 of meer dan 3 500 kcal/dag in de NHS en minder dan 800 of meer dan 4 200 kcal/dag in de HPFS); personen met initiële diagnose van LMD, kanker (behalve niet-melanome huidkanker), diabetes mellitus of cardiovasculaire aandoening; personen die geen oogonderzoek ondergingen tijdens de follow-up.

Onderzoeksopzet

- prospectief, observationeel onderzoek (2 cohorten)
- serumgehalte van carotenoiden voorspeld in functie van de consumptie van ieder voedingsmiddel (op basis van vragenlijsten om de 4 jaar); toepassing van regressiemodellen rekening houdende met de validiteit van de meting en met de biodisponibiliteit van de verschillende voedingsmiddelen die carotenoiden bevatten

- berekening van het voorspelde serumgehalte van carotenoïden (luteïne, zeaxanthine, andere carotenoïden of alle carotenoïden) in functie van **kwintielen** (5 versus 1 als basisvergelijking)
- duur follow-up: 26 jaar in de NHS en 24 jaar in de HPFS.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: bevestigde LMD
- intermediaire LMD: minstens 1 van de volgende tekenen: intermediaire drusen* (≥ 63 en < 125 μm), pigmentafwijking, grote drusen (≥ 125 μm), niet-centrale geografische atrofie; bepaling van een subgroep met hoger risico van progressie naar ernstige LMD (1 grote druse of eender welke niet-centrale geografische atrofie)
- neovasculaire LMD (of natte vorm van LMD): lekkage in en onder het netvlies of behandeling van LMD in de voorgeschiedenis met lasertherapie, fotodynamische therapie of een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor
- centrale geografische atrofie (centrum van de macula)
- ernstige LMD: neovasculaire LMD en centrale geografische atrofie
- in functie van de inname van carotenoïden via de voeding
- met gezichtsscherpte $\leq 20/30$ in eerste instantie gerelateerd aan LMD
- met de patiënt (en het slechtste oog) als eenheid voor de analyse
- exclusie van patiënten met drusen < 63 μm diameter.

Resultaten

- aantal gevallen van LMD: 1 361 met intermediaire LMD en 1 118 met ernstige LMD (waarvan $> 96\%$ met neovasculaire LMD) met een gezichtsscherpte van $\leq 20/30$
- analyse in functie van de kwintielen (5 versus 1) voor het ontstaan van ernstige LMD:
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van luteïne/zeaxanthine: 0,59 (95% BI van 0,48 tot 0,73)
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van een caroteen via de voeding: 0,64 (95% BI van 0,51 tot 0,79)
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van eender welk carotenoïde: 0,65 (95% BI van 0,53 tot 0,80)
- geen significant verschil voor intermediaire LMD
- gemiddelde leeftijd waarop LMD ontstond: 73 jaar bij vrouwen en 76 jaar bij mannen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hogere inname van biobeschikbare luteïne/zeaxanthine via de voeding leidt tot een verminderd risico op lange termijn van ernstige LMD. Omdat sommige andere carotenoïden ook het risico verminderen, zou de incidentie van ernstige LMD kunnen dalen door op bevolkingsniveau de consumptie van een grote variëteit van fruit en groenten rijk aan carotenoïden aan te bevelen.

Financiering van de studie

National Institutes of Health (U.S.A.).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De hier besproken studie is een prospectief, observationeel onderzoek bij een grote bevolkingsgroep en over een lange periode, met alle beperkingen van een observationeel opzet. De auteurs onderzoeken het effect van een behandeling die bestaat uit de inname van voeding en die geëvalueerd wordt op basis van een vragenlijst die de patiënt zelf invult. De vragenlijst werd gevalideerd in beide cohorten en toonde een goede reproduceerbaarheid en validiteit aan voor het meten van een grote variëteit aan

voedsel en voedingsstoffen (3). Toch is de evaluatie van de werkelijke inname volledig afhankelijk van de registratie van de deelnemers. De auteurs hielden rekening met de mogelijke variatie in carotenoïdenopname bij consumptie van eenzelfde voedingsmiddel. Hiervoor pasten ze een empirisch predictiemodel toe dat ze in een eerdere studie hadden gevalideerd. Dit model legt een direct verband tussen voedingsmiddelen die carotenoïden bevatten en het gemeten serumgehalte aan carotenoïden. Daarop gebruikten de auteurs een regressiecoëfficiënt voor de berekening van het totaal van de verschillende ingenomen carotenoïden. Ze werkten een totale carotenoïdenindex uit door eerst de serumcores in kwintielen te verdelen en vervolgens de kwintielscores op te tellen voor alle carotenoïden. Ook al is deze berekeningswijze performanter dan een klassieke methode (4), toch heeft ze niet dezelfde betrouwbaarheid als de toediening van een exacte dosis in een RCT. Ten slotte willen we erop wijzen dat de auteurs in hun multivariaatanalyses niet corrigeerden voor de significantiedrempel van de p-waarde.

Interpretatie van de resultaten

Dit observationeel onderzoek over een lange periode toont alleen een gunstig effect aan van carotenoïden en specifiek luteïne en zeaxanthine voor de preventie van ernstige LMD (meestal de neovasculaire, exsudatieve vorm). Op intermediaire LMD is er geen gunstig preventief effect vastgesteld. Carotenoïden via de voeding zouden op basis van deze observationele bevindingen de evolutie naar een ernstige LMD kunnen vertragen.

Resultaten in perspectief

Behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Minerva publiceerde al verschillende besprekingen over het nut van verschillende medicamenteuze behandelingen van neovasculaire LMD (5-10). De medicamenteuze aanpak laten we hier dus terzijde. Bij de Cochrane Collaboration verscheen in 2012 een systematische review over het effect van antioxidantia (bèta-caroteen, vitamine C, vitamine E) en zink op het afremmen van de verergering van LMD (11). De bevindingen van deze systematische review zijn grotendeels gebaseerd op 1 grote RCT in de V.S. De auteurs van de systematische review besluiten dat bij een subgroep van patiënten met een ernstige vorm van LMD (stadium 4) het effect op het afremmen van de verergering van LMD beperkt is. In de AREDS2-studie (Age-Related Eye Disease Study 2) stelden de auteurs vast dat suppletie met luteïne en zeaxanthine het risico van een evolutie naar ernstige LMD niet kan afremmen (12).

Preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Een systematische review van de Cochrane Collaboration (2012) besloot dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van vitaminen, mineralen en antioxidantia voor de preventie van LMD (13). Minerva besprak in 2009 de resultaten van een RCT over het effect van suppletie op LMD bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico (14,15). De regelmatige inname van een supplement met foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine verminderde de incidentie van LMD. De BMJ publiceerde in 2007 een meta-analyse van 9 prospectieve cohortstudies en 3 RCT's (16). Ook hier is er onvoldoende bewijs vastgesteld voor de werkzaamheid van antioxidantia via de voeding (vitamines A, C en E, zink, luteïne, zeaxanthine, alfa-caroteen, bèta-caroteen, bèta-cryptoxanthine, lycopene), met inbegrip van voedingssupplementen (vitamine C en E, zink, bèta-caroteen) als primaire preventie van vroegtijdige LMD.

De hier besproken observationele studie kan evenmin aantonen dat de inname via de voeding van luteïne/zeaxanthine, andere carotenoïden en het geheel van alle carotenoïden een preventief effect heeft op intermediaire LMD.

Besluit van Minerva

Dit observationeel onderzoek op lange termijn toont aan dat carotenoïden via de voeding de verergering van leeftijdsgebonden maculadegeneratie kunnen afremmen zonder effect op de preventie van iedere vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. In vroegere RCT's was dit nog nooit aangetoond.

Voor de praktijk

De richtlijn van de Franse Haute Autorité de Santé (HAS) over leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) besteedt geen aandacht aan de preventie van LMD, behalve als het gaat om preventie van de aantasting van het andere oog (17). Hiervoor kan men suppletie met vitamines voorstellen (17) waardoor in de AREDS-studie het risico van bilaterale LMD na 5 jaar verminderde met 25% (18). In een meta-analyse van cohortstudies en RCT's kon men geen bewijs vinden voor de werkzaamheid van antioxidantia via de voeding als primaire preventie van vroegtijdige LMD (16). Volgens de hier besproken observationele studie zouden carotenoiden via de voeding op lange termijn een preventief effect hebben op de incidentie van ernstige LMD (of beter gezegd de evolutie naar een ernstige LMD kunnen afremmen). In de AREDS2-studie (Age-Related Eye Disease Study 2) kon men echter niet aantonen dat suppletie met luteïne en zeaxanthine de progressie van de eerste tekenen van LMD naar een ernstige vorm van LMD kan afremmen (12).

* Vroege vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie: drusen (30%)

De eerste klinische tekenen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn drusen. Drusen ontstaan door ophoping van afvalproducten van fotoreceptoren die niet goed worden afgevoerd. In de macula zijn ze zichtbaar als geelachtige, kleine diepe letsels die kunnen variëren in vorm en omvang.

➤ Bron: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.5.5.html>

Referenties

1. Cho E, Seddon JM, Rosner B, et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:883-92.
2. Cho E, Hankinson SE, Rosner B, et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1837-43.
3. Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, et al. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in samples of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:283-90.
4. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
5. Chevalier P. Leeflijdsgebonden maculadegeneratie: bevacizumab bewezen werkzaam maar met meer ongewenste effecten dan ranibizumab? *Minerva bondig* 28/10/2011.
6. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al; CATT research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
7. Chevalier P, Kleinermans D. Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem? *Minerva* 2012;11(6):67-8.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema; results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
9. Chevalier P. Bevacizumab als behandeling voor maculadegeneratie. *Minerva* 2011;10(2):23-4.
10. Tufail A, Patel P, Egan C, et al; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
11. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2.
12. Age-Related Eye Disease Study 2 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.
13. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 6.
14. 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.
15. Chevalier P, Laekeman G. Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidantia effectief? *Minerva* 2009;8(8):108-9.
16. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
17. HAS. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Argumentaire scientifique. Haute Autorité de Santé – 2012.
18. Age-Related Eye Disease 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.