

나이관련황반변성에서 영양보충제의 역할

마 대 중¹ · 유 형 곤^{1,2} | ¹서울대학교 의과대학 안과학교실, ²서울대학교병원 의생명연구원 망막변성연구실

Nutritional supplement for age-related macular degeneration

Dae Joong Ma, MD¹ · Hyeong Gon Yu, MD^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ²Retinal Degeneration Research Lab, Seoul National University Hospital Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual impairment and blindness in the elderly in developed countries but therapeutic options are limited. Many observational studies have shown that a high dietary intake of antioxidants, fish oil, and carotenoids is associated with a lower risk of prevalent and incident AMD. The Age-Related Eye Disease Study 1 demonstrated that routine supplementation with a certain formulation of vitamins C, E, β -carotene, and zinc with copper reduces the risk of worsening AMD and severe vision loss by 25% over a 6-year period in patients with intermediate or advanced AMD in 1 eye or intermediate AMD in both eyes. The recent Age-Related Eye Disease Study 2 demonstrated that a certain combination of lutein and zeaxanthin is a safe and effective alternative to β -carotene, which is known to be associated with lung cancer in smokers. The aim of this review focuses on the role of supplements in the treatment and prevention of AMD and sums up the recent findings about the micronutrients most frequently used for AMD.

Key Words: Macular degeneration; Antioxidant vitamins; Lutein; Omega-3 fatty acids; Zeaxanthins

서론

나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 비교적 고령층에서(일반적으로 50세 이상) 황반부에 드루젠이라고 하는 침착물과 다양한 형태의 변성이 오는 진행성 만성질환으로, 전세계적으로 주요 실명 원인 중 하나이다[1]. AMD는 비신생혈관(비삼출성, 건성) 황반변성과 신생혈관(삼출성, 습성) 황반변성으로 나눌 수 있다. 비신

생혈관 AMD는 망막색소상피(retinal pigment epithelium, RPE)의 소실을 특징으로 하며, 하나 또는 그 이상의 지도모양위축(geographic atrophy, GA)이 발생하고 서로 융합하고, RPE, 맥락막모세혈관과 광수용체층 등이 서서히 망가지면서 시기능을 잃게 된다. 신생혈관 AMD는 맥락막과 신경망막 사이에 맥락막신생혈관이 발생하여 출혈과 삼출물을 일으키는 것을 말한다. 급격한 시력상실이 나타나고 신경망막과 RPE층의 영구적인 손상이 발생한다. 결과적으로 AMD에서 심한 시력감소는 비신생혈관 AMD의 GA와 신생혈관 AMD의 맥락막신생혈관으로 인하여 발생하며, 이들을 후기 AMD라고 분류한다.

미국에서 수행된 National Health and Nutritional Examination Survey의 결과가 2011년에 발표되었다. 40세 이상 미국인에서 AMD의 유병률은 6.5%였으며, 연령별로는

Received: November 3, 2016 **Accepted:** November 19, 2016

Corresponding author: Hyeong Gon Yu
E-mail: hgonyu@snu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

40-59세까지는 2.8%이었으나, 60세 이상에서는 13.4%로 증가하였다. 후기 AMD는 0.8%의 유병률을 나타내었고, 이 중 신생혈관 AMD는 0.3%, GA는 0.5%로 비신생혈관 후기 AMD가 더 많았다[2].

한국인에서 2008년에서 2011년까지 수행된 국민건강영양조사에 따르면 초기 AMD의 유병률은 6.62%로 관찰되었다. 후기 AMD 유병률은 0.60%였으며, 이 중 신생혈관 AMD는 0.48%, GA는 0.12%로 신생혈관 AMD가 더 많았다[3].

AMD의 발생기전

망막광수용체, RPE, 맥락막의 세 가지 조직이 AMD의 발생에 중요한 역할을 한다. 유전적, 환경적 요인이 복합적으로 작용하는데 RPE 층의 리포푸신(lipofuscin) 침착, 맥락막의 허혈, 그리고 산화 손상과 같은 다양한 생물학적 경로가 제시되었다[4].

망막의 중심에 해당하는 황반은 밝은 빛에 노출되고 있고 뇌신경조직보다 두 배 이상 높은 대사활동으로 인하여 산화 스트레스의 위험성이 높다[5]. 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)은 산소의 단계적 환원으로 인해 정상적인 생리적 조건 하에서 생성되는데, 미토콘드리아 호흡 사슬의 산물, 광화학 반응, 효소 반응, 자외선과 이온화 방사선 노출, 중금속 이온 노출 등 다양한 경로로 형성된다[2]. ROS는 세포 내에서 상반된 두 가지 기능을 한다. 낮은 정도의 ROS 생성은 세포의 생리적 기능을 유지하기 위하여 필요하지만, 과도한 ROS의 생성은 디옥시리보핵산, 단백질, 지질에 산화 손상을 유발한다. 따라서 세포는 항상성을 조절하기 위하여 ROS의 생성과 제거를 조절하는 정교한 기전을 가지고 있으며, 효소와 항산화 물질을 포함한 항산화 방어기전을 가지고 있다. 이런 ROS가 세포의 항산화 능력을 넘어서 세포에 지속적인 위협을 가하게 되는 상태를 산화 스트레스라고 한다. 산화 스트레스는 미토콘드리아 DNA의 손상, 미토콘드리아 호흡 사슬 전이 억제, 그리고 미토콘드리아 세포막 투과 증가와 같은 기전으로 세포자멸을 유발할 수 있다. 망막

과 RPE는 산화 스트레스에 대항하여 방어작용을 하는 효소와 항산화 물질이 풍부한 것으로 알려져 있는데[6], 노화된 망막에서는 처리되지 못한 ROS의 양이 증가한다. 항산화 방어기전의 약화와 ROS의 증가는 산화 스트레스를 유발하고, 결과적으로 광수용체세포, RPE, 맥락막모세혈관에 세포자멸에 의한 영구적인 손상이 발생한다[7].

산화 스트레스는 낮은 정도의 만성염증을 AMD 환자에서 유발한다. 보체계, 특히 대체 경로가 이러한 염증에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되는데, 맥락막신생혈관과 GA의 발생과 관련이 있다. 지속적인 염증은 자가항체와 면역복합체의 형성을 유발하여 브루크막에서 드루젠 및 신생혈관을 유발하고, 맥락막의 대식세포 침투를 유발하여 신생혈관을 유발한다[8]. ROS는 염증성 사이토카인과 혈관신생 신호를 생성하는데, RPE에서 거대자세포식 작용을 포함한 용해소체 제거기전을 손상시켜 세포 내 리포푸신을 증가시킨다[9]. 따라서 과도한 ROS의 생성과 산화 스트레스는 AMD의 발생기전에 가장 중요한 역할을 한다고 할 수 있다. ROS는 세포자멸 기전을 통하여 세포를 죽게 하고, 염증과 혈관신생 기전을 활성화시키며, 자가포식 과정을 망가뜨리는 등 AMD 발생의 모든 기전에 관여한다.

AMD의 영양보충치료

여러 연구에서 초기 AMD 환자에서 항산화 영양보충제가 후기 AMD로의 진행을 늦추는 것으로 보고되었다[10]. 특히 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에서 지원한 대규모 다기관 비교 임상시험인 연령관련 안질환 연구(Age-Related Eye Disease Study, AREDS)1과 AREDS2 연구를 통하여 그 효과가 분명하게 드러났다.

AREDS1 연구는 비타민C (500 mg), 비타민E (400 IU), 베타카로틴(15 mg), 아연(80 mg), 구리(2 mg)로 구성된 영양보충제가 AMD 진행에 미치는 영향을 연구하였다[11]. 초기와 중기 AMD를 가진 환자에서 AREDS1 제제를 복용한 경우 5년 후에 후기 AMD로 진행할 위험이 25% 감소되었고, 3줄 이상의 중등도 시력상실의 위험은 19% 감소하였다.

비용과 효과를 고려할 때 중기 이상의 AMD 환자에서 이러한 항산화 복합제를 반드시 처방하도록 권고하였다.

AREDS2 연구는 기존의 AREDS1 제제에 루테인(lutein), 제아잔틴(zeaxanthin), 오메가-3 긴사슬 불포화지방산(docosahexaenoic acid [DHA], eicosapentaenoic acid [EPA])을 추가하였을 때 후기 AMD의 위험이 더욱 낮아지는지와 기존의 AREDS1 제제에서 베타카로틴을 제거하고, 아연의 용량을 낮춘 경우 효과에 차이가 있는지 알기 위하여 시행되었다. 기존 연구에서 황반에 존재하는 카로티노이드 화합물인 루테인과 제아잔틴이 AMD의 발생을 줄이는데 효과가 있는 것으로 보고되었고[10], 오메가-3 긴사슬 불포화지방산(DHA, EPA) 또한 후기 AMD로의 진행을 억제한다는 보고가 있었다[12]. 또한 아연의 용량이 다소 과하다는 지적과 베타카로틴이 흡연자에서 폐암의 위험을 높인다는 보고가 있었다.

연구결과에서 기존의 AREDS1 제제에 루테인, 제아잔틴, 오메가-3 긴사슬 불포화 지방산(DHA, EPA)을 추가하여도 후기 AMD로의 진행이 추가적으로 억제되지는 않았지만 평소에 루테인, 제아잔틴, 오메가-3 긴사슬 불포화지방산의 섭취가 적은 환자군에서는 추가 복용이 후기 AMD로의 진행을 추가적으로 낮추는 효과가 나타났다. 한편 베타카로틴을 제거하거나 아연의 용량을 낮추어도 후기 AMD로의 진행을 억제하는 효과에는 차이가 없었다. 따라서 AREDS2 연구는 AREDS1 제제에서 베타카로틴의 대체로써 폐암의 위험이 적은 루테인과 제아잔틴이 적절할 것으로 보고하였다[13]. 이러한 결과는 영양보충제의 효과가 개인마다 다를 수 있음을 시사한다.

영양보충제의 영양성분

1. 비타민C

비타민C는 인체 내에서 가장 중요한 수용성 항산화제로, 주로 ROS의 감소를 통하여 보호 효과를 나타낸다. 비타민C가 쥐의 망막에서 빛에 의한 손상을 감소시키는 것이 관찰되어 비타민C가 나이관련 망막 질환을 예방할 수 있다는

가능성이 제기되었다[9]. 비타민C의 섭취와 AMD의 위험 사이의 잠재적인 연관성을 연구한 역학 연구들은 다소 일치하지 않는 결과를 보고하고 있다. 안질환 통제 연구(Eye Diseases Control Study)에 따르면 녹색채소의 섭취빈도가 높을수록 AMD 위험이 유의하게 낮았으나, 총 비타민C 섭취량은 AMD 위험 감소와 관련이 없었다. 또한 비타민C 혈장 농도가 낮을수록 AMD 위험이 높지만, 혈장 농도가 높아도 보호 효과는 없었다고 보고하였다[10]. 하지만 비버담 안 연구(Beaver Dam Eye Study) [14]와 블루마운틴 안 연구(Blue Mountains Eye Study) [12]를 비롯하여 여러 임상 시험에서는 비타민C 섭취나 보충제 사용과 AMD 위험성 사이에는 명확한 연관성이 발견되지 않았다. 마찬가지로 최근 코크란 분석에서는 AMD의 1차 예방에서 비타민C의 역할이 명확하지 않는 것으로 보고되어[13], AMD에서 비타민C의 단독 투여는 효과가 불충분할 수 있다는 것을 암시한다.

2. 비타민E

비타민E는 알파토코페롤(α -tocopherol), 베타토코페롤(β -tocopherol), 감마토코페롤(γ -tocopherol), 델타토코페롤(δ -tocopherol)의 네 가지 화합물로 구성되어 있다. 이 중 알파토코페롤은 자유 라디칼의 가장 효과적인 탐식자인데, 비타민E의 일일 권장 용량은 알파토코페롤에 근거한다. 비타민E의 보충이 나이 관련 망막질환에 도움이 될 수 있다는 가설을 뒷받침하는 몇 가지 증거가 제시되었다. 첫째, 광수용체와 RPE는 안구조직 중 비타민E의 농도가 가장 높으며[15], 망막의 비타민E 농도는 강한 빛 노출 등에 의해 유도된 산화 스트레스의 증가에 따라 증가한다[16]. 둘째, 동물실험에서 비타민E의 결핍은 나이에 따른 망막의 퇴행성 손상을 가속화한다[17]. 셋째, 식이에서 비타민E를 제거하였을 때 RPE에서 리포푸신의 축적과 광수용체의 소실과 같은 AMD 환자와 유사한 변화가 관찰된다[18]. 넷째, 음식에서 지용성 비타민의 정상적인 흡수를 방해하는 무베타지질단혈증(abetalipoproteinemia) 환자에서 고용량 비타민E가 리포푸신의 축적과 같은 망막의 변성을 예방할 수 있었다[19].

여러 역학 연구에서도 AMD 환자에게 비타민E의 효과가

보고되었다. 낮은 토코페롤의 혈청 농도가 AMD와 연관이 있음이 보고되었고[20], 비타민E 섭취량이 낮은 피험자에서 큰 드루젠이 발생할 위험이 더 높았다[14]. 최근 프랑스에서 시행된 나이 관련 안질환 연구(Pathologies Oculaires Liées à l'Age, POLA)에서 공복 알파토코페롤 수치와 후기 AMD 사이의 상관관계가 관찰되었으며, 지질 표준화된 혈중 알파토코페롤 농도가 초기 및 후기 AMD와의 연관성이 있음이 관찰되었다[5]. 하지만 안질환 환자-대조군 연구그룹(Eye Disease Case-Control Study Group)에서는 AMD의 위험도와 비타민E 사이에 유의한 연관성을 발견하지 못하였다[10]. 비타민E가 AMD에 미치는 영향을 평가하기 위해 실시된 대부분의 전향적 연구들은 비타민E를 다른 항산화제와 함께 투여하였기 때문에, AMD에서 비타민E의 단독 역할은 아직 불확실하다. 비타민E, 백내장 및 연령 관련 황반병증 연구(Vitamin E, Cataract and Age-related Maculopathy Trial, VECAT)에서 1,193명의 피험자에 대하여 무작위로 500 IU 천연 비타민E(알파토코페롤 335 mg/day에 해당) 또는 위약을 투여하고 4년 후 경과 관찰하였을 때, AMD의 예방 또는 진행에 대한 위험이 비타민E의 보충에 따라서 차이가 없었다[21].

3. 카로티노이드

카로티노이드는 식물의 엽록체와 색소체에서 발견되는 유기색소로, 동물은 합성할 수 없어서 식이로 섭취해야 한다. 루테인과 제아잔틴은 황반에 있는 카로티노이드로서 황반색소라고 부른다.

4. 베타카로틴

베타카로틴은 비타민A의 전구체로 인체에서는 베타카로틴이 주로 장벽에서 비타민A로 전환된다. AREDS1 당시 황반색소와 베타카로틴의 성분 사이에 구조적 유사점에 근거하여 AREDS1 제제에 포함되었으나, 다량의 베타카로틴(하루 30 mg)이 흡연자에서 폐암의 위험을 증가시킬 수 있다는 것이 보고되었다[22]. 따라서 AREDS2 연구에서는 흡연자들에게 AREDS1 제제에서 베타카로틴의 대체제로 루테인과 제아잔틴을 권고하도록 하였다[13].

5. 루테인과 제아잔틴

루테인은 크산토폰(xanthophyll)의 한 종류로, 제아잔틴과 구조적으로 유사하다. 인간에서 루테인은 전적으로 식이에 의해서 섭취하게 되며 지단백질을 통해 운반된다. 망막은 고농도의 루테인을 흡수할 수 있으나 다른 카로티노이드와 경쟁적으로 흡수하므로, 베타카로틴을 추가로 섭취하면 루테인/제아잔틴의 흡수가 감소할 수 있다[23]. 인간의 황반색소는 루테인, 제아잔틴, 메조-제아잔틴으로 구성되어 있는데, 메조-제아잔틴은 루테인이 국소적으로 전환된 것이다.

황반색소는 여러 메커니즘을 통하여 망막을 손상으로부터 보호한다. 청색광에 대한 필터로서 작용하여 높은 에너지의 청색광이 외측 망막에 도달하는 것을 방지하며[24], 막-결합형 루테인은 ROS를 제거한다[25]. 비인간 영장류에서 루테인이 청색광으로 인한 황반 손상을 예방하고[26], 배양된 RPE에서 산화 스트레스에 의한 리포푸신 축적을 감소시키는 것이 관찰되었다[27].

AREDS2 연구뿐만 아니라 다양한 연구에 의하면 루테인/제아잔틴의 식이섭취 감소와 AMD 발생 사이에는 관련이 있음을 보여주었으나[28], 어느 정도까지가 의미있는 감소인지는 아직 명확하지 않다. AREDS1 연구에서 루테인/제아잔틴의 섭취가 신생혈관 AMD, GA, 큰 드루젠 및 광범위한 중간 드루젠과 반비례 관계가 있었지만, 광범위한 작은 드루젠 및 광범위하지 않은 중간 드루젠과는 관계가 없었다[29]. 한 연구에서 루테인/제아잔틴 수준과 연성 드루젠의 직접적인 관계가 관찰되었으나, 그 관계는 나이와 인종에 따라서 달랐다[30]. 또한, 나이 관련 안질환과 카로티노이드 연구(Carotenoids in Age-related Eye Disease Study, CAREDS)의 최근 결과에서 루테인, 제아잔틴과 관련된 유전자가 AMD와 연관이 있었다[31].

AREDS2 결과 발표 이전에도 여러 중재적 연구에서 루테인/제아잔틴 투여의 유의한 효과가 관찰되었으며, 다수의 연구에서 루테인/제아잔틴의 보충이 황반색소의 광학 밀도(macular pigment optical density)를 증가시킬 수 있음을 보여주었다[32]. 이탈리아에서 시행된 나이 관련 황반병증과 카로티노이드 연구(Carotenoids in Age-Related Maculopathy in Italians Study, CARMIS)에서 AMD 환자

에게 24개월 동안 루테인, 제아잔틴, 아스타잔틴 및 항산화제를 포함한 보충제를 복용시켰을 때, 복용하지 않은 환자와 비교하여 시력 안정 및 대비감도의 향상, 다초점 망막전위도로 평가한 황반의 기능 향상이 관찰되었다[33].

루테인이 항염증 및 신경보호 효과가 있다는 사실은 여러 연구를 통하여 증명되었다. 망막전위도에서 a-파 진폭 및 광수용체 세포 기능 장애를 나타내는 내독소 유발 포도막염 마우스 모델에서, 루테인의 사용은 산화 스트레스의 감소와 광수용체 바깥 부분의 로돕신(rhodopsin) 복원을 통하여 염증에 의한 손상을 줄일 수 있었다[34]. 당뇨병 동물모델에서도 루테인의 신경 보호 효과가 관찰되었는데, 스트렙토조토신(streptozotocin) 유도 제1형 당뇨병 마우스 모델에서 루테인 보충제를 먹었을 때, 내망막 신경변성을 반영하는 망막전위도 진동 전위의 감소가 정상화되었다[35].

6. 아연

아연은 인간의 망막에서 고농도로 발견되며 탄산탈수효소, 레티놀 탈수효소와 같은 안구 내 금속효소의 구조 및 기능에 반드시 필요하다[33]. 아연의 결핍은 야간시력 저하와 RPE 및 광 수용체의 변성과 관련이 있다[36]. 또한 최근의 연구에 따르면 아연은 보체 시스템과의 긴밀한 상호 작용에 의해 AMD의 진행에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정된다[37].

블루마운틴 안연구와 비버담 안연구에서는 아연 섭취에 따른 AMD에 유의한 효과가 관찰되지 않았다[12,37]. 반면 비버담 안연구의 후향적 분석에서는 식품을 통하여 아연을 가장 많이 섭취한 환자군에서 초기 AMD에 대한 위험이 낮음이 관찰되었다[38]. AREDS1 연구에서 하루 80 mg 아연을 복용하면 5 년 후기 AMD로의 진행 위험이 유의하게 감소하였으며, 다른 항산화제와 같이 복용할 경우 후기 AMD로의 진행이 더욱 낮아졌다[12]. AREDS1에서는 추가적 아연으로 인한 구리 결핍성 빈혈의 예방을 위하여 하루 2 mg의 구리를 함께 복용하도록 하였다.

7. 오메가-3 지방산

오메가-3 지방산은 고도불포화 지방산 중 하나로, 여러 연구를 통하여 EPA와 DHA가 AMD의 위험을 줄일 수 있다

는 증거가 밝혀졌다. 이 두 오메가-3 지방산은 다른 짧은 사슬 오메가-3 지방산에서 합성되지만 전환율이 낮아, 식이를 통하여 섭취하여야 한다. 블루마운틴 안연구에서 높은 어류 섭취가 후기 AMD의 위험을 감소시켰고[39], 여성 건강 연구(Women's Health Study)에서도 DHA와 EPA의 섭취와 AMD의 발생 위험과 관련이 있었다[40]. 2013년에 보고된 메타분석의 결과에 따르면 식이를 통한 오메가-3 지방산의 고농도 섭취는 후기 AMD의 위험성을 38%까지 낮추는 것으로 나타났다[41].

최근 연구에 따르면 오메가-3 유리 지방산의 혈장 농도가 높을수록 황반색소광학밀도가 높다는 사실이 관찰되었으며, 이는 망막에서 DHA와 EPA의 항염증 효과에 의한 것으로 추정된다[40]. 하지만 AMD에서 DHA 및 EPA 단독 보충제의 효과는 아직 확실하지 않다.

8. 투약 및 안전문제

AREDS1 연구에는 혈장 농도, 이상 반응, 입원 및 사망률과 같은 다양한 안전조치가 포함되었으나 주요 안전문제는 관찰되지 않았다. 하지만 다른 임상시험에서 베타카로틴을 복용한 흡연자에서 심각한 안전성 신호가 관찰되었으며[22], AREDS2 연구에서 흡연자였던 참여자를 제외한 2차 무작위 배정 연구에서 베타카로틴 복용 그룹이 베타카로틴 비복용 그룹보다 더 많은 폐암이 발생하였음이 밝혀졌다[42]. 이러한 결과를 바탕으로 대부분의 AMD영양보충제에서 베타카로틴 대신 루테인/제아잔틴을 포함하게 되었다.

또한 AREDS1 제제에 포함된 아연의 용량(하루 80 mg)이 과도하다는 지적이 있었다. 고용량의 아연은 열, 기침, 위장 통증 및 피로와 같은 부작용을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. AREDS1 제제의 아연 용량은 AMD 환자에서 아연 80 mg의 효능이 관찰되었던 초기 연구를 바탕으로 하였으나, 연구 개시 후 인체에 의해 흡수될 수 있는 최대 아연 복용량은 25 mg 정도라는 보고가 있었다[43]. AREDS2 연구에서 고용량 아연(80 mg)과 저용량 아연(25 mg)을 복용한 군 사이에 차이가 없었다[42].

비타민C는 수용성으로 소변으로 배출되기 때문에 과다복용 시에도 무해한 것으로 생각되었으나, 최근 하루 1,000 mg

의 고용량의 비타민C 복용이 남성의 신장 결석 위험을 높일 수 있다고 보고된 바 있다[44].

비타민E 보충은 일반적으로 안전하다고 여겨진다. 비타민E의 섭취에 관한 미국국립보건원의 권장사항은 하루 최대 1,000 mg(자연형태로 하루 1,500 IU 또는 합성형태로 하루 1,100 IU)이나, 고용량의 장기간 사용의 결과에 대한 보고는 아직 부족하다. 비타민E는 비타민K를 길항하여 비타민K 의존성 응고인자를 억제할 수 있다는 것이 알려져 있으며[45], 최근 비타민E 보충제가 체내 셀레늄(selenium) 상태에 따라 전립선암 위험을 증가시킬 수 있음이 보고되었다[46]. 2005년에 발표된 메타분석의 결과에 따르면 비타민E 보충제는 허용되는 상한 섭취 수준보다 낮은 용량에서도 사망률을 증가시킬 수 있다고 보고된 바 있지만, 고용량(하루 400 IU 이상) 복용연구가 이미 만성질환을 가진 고위험 환자에서 시행되기 때문에 해석이 다를 수 있다[47]. 따라서 비타민E 보충제의 안전성에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다고 할 수 있다.

결론

항산화 영양보충제는 중기 이하의 AMD 환자에서 후기 AMD로의 진행을 예방하는, 대규모 임상연구에서 증명된 유일한 치료방법이다. 그러나 AREDS 연구 결과를 해석할 때, 연구자들이 연구 시작 당시의 의학적 근거에 따라 영양보충제의 성분 및 용량을 결정하였음을 고려하여야 한다. 따라서 AREDS1과 AREDS2에 사용된 제형이 AMD 환자에게 최적의 위험/이득 비율을 제공하는지 여부에 대해서는 아직 추가적인 연구가 필요하다. 최근 몇몇 연구에서 비타민D가 초기 AMD 및 신생혈관 AMD의 위험을 낮추는 것으로 밝혀졌으며[48], 우리나라에서 시행된 한 연구에서 초기 AMD 환자에서 들쭉 추출물이 AMD의 진행을 억제하고 광수용체층의 위축을 예방하는 데에 효과가 있을 것으로 보고하였다[49]. 따라서 추가적인 항산화물질이 추가적인 효과를 나타낼 가능성을 배제할 수 없다. 또한 AMD에 대한 우리의 이해가 크게 향상되면서 AMD가 다양한 유전적 위험 요소와 관련되어

있다는 것을 알게 되었다. 환자의 유전 요소에 따라서 영양보충제의 효과가 달라질 수 있고 AMD 진행에 대한 위험인자와 부작용이 다를 수 있기 때문에 앞으로는 이러한 차이를 고려하여 환자마다 맞춤처방이 요구될 가능성이 있다.

찾아보기말: 나이관련황반변성; 항산화제; 루테인; 오메가-3; 제아잔틴

ORCID

Dae Joong Ma, <http://orcid.org/0000-0001-9322-5898>

Hyeong Gon Yu, <http://orcid.org/0000-0002-1795-202X>

REFERENCES

1. World Health Organization. Vision 2020: the right to sight. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. Arch Ophthalmol 2011;129:75-80.
3. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Ahn J, Shin JP, Song SJ, Kang SW, Park KH; Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. Ophthalmology 2014;121:1756-1765.
4. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2009;28:1-18.
5. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study: POLA study group. Arch Ophthalmol 1999;117:1384-1390.
6. Tate DJ Jr, Miceli MV, Newsome DA. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1271-1279.
7. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004;122:598-614.
8. Lachapelle MY, Drouin G. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes. Genetica 2011;139:199-207.
9. Li ZY, Tso MO, Wang HM, Organisciak DT. Amelioration of photic injury in rat retina by ascorbic acid: a histopathologic study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:1589-1598.
10. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton

- TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration: Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994;272:1413-20.
- 11.Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Manson JE, Schaumberg DA, Chew EC, Buring JE, Hennekens CH. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol* 1999;149:476-484.
- 12.Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:761-767.
- 13.Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD000253.
- 14.VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. 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.
- 15.Stephens RJ, Negi DS, Short SM, van Kuijk FJ, Dratz EA, Thomas DW. Vitamin E distribution in ocular tissues following long-term dietary depletion and supplementation as determined by microdissection and gas chromatography-mass spectrometry. *Exp Eye Res* 1988;47:237-245.
- 16.Wiegand RD, Joel CD, Rapp LM, Nielsen JC, Maude MB, Anderson RE. Polyunsaturated fatty acids and vitamin E in rat rod outer segments during light damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:727-733.
- 17.Tanito M, Yoshida Y, Kaidzu S, Chen ZH, Cynshi O, Jishage K, Niki E, Ohira A. Acceleration of age-related changes in the retina in alpha-tocopherol transfer protein null mice fed a Vitamin E-deficient diet. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:396-404.
- 18.Katz ML, Eldred GE. Failure of vitamin E to protect the retina against damage resulting from bright cyclic light exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:29-36.
- 19.Runge P, Muller DP, McAllister J, Calver D, Lloyd JK, Taylor D. Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1986;70:166-173.
- 20.West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, Bressler NM. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994;112:222-227.
- 21.Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:11.
- 22.Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer* 2008;113:150-157.
- 23.Wang Y, Roger Illingworth D, Connor SL, Barton Duell P, Connor WE. Competitive inhibition of carotenoid transport and tissue concentrations by high dose supplements of lutein, zeaxanthin and beta-carotene. *Eur J Nutr* 2010;49:327-336.
- 24.Sharpe LT, Stockman A, Knau H, Jagle H. Macular pigment densities derived from central and peripheral spectral sensitivity differences. *Vision Res* 1998;38:3233-3239.
- 25.Woodall AA, Lee SW, Weesie RJ, Jackson MJ, Britton G. Oxidation of carotenoids by free radicals: relationship between structure and reactivity. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336:33-42.
- 26.Barker FM 2nd, Snodderly DM, Johnson EJ, Schalch W, Koepcke W, Gerss J, Neuringer M. Nutritional manipulation of primate retinas, V: effects of lutein, zeaxanthin, and n-3 fatty acids on retinal sensitivity to blue-light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3934-3942.
- 27.Sundelin SP, Nilsson SE, Brunk UT. Lipofuscin-formation in cultured retinal pigment epithelial cells is related to their melanin content. *Free Radic Biol Med* 2001;30:74-81.
- 28.Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam KV. The role of lutein in eye-related disease. *Nutrients* 2013;5:1823-39.
- 29.Grigorian F. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study AREDs report no. 22. *Evid Based Ophthalmol* 2008;9:122-123.
- 30.Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD. 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.
- 31.Meyers KJ, Mares JA, Igo RP Jr, Truitt B, Liu Z, Millen AE, Klein M, Johnson EJ, Engelman CD, Karki CK, Blodi B, Gehrs K, Tinker L, Wallace R, Robinson J, LeBlanc ES, Sarto G, Bernstein PS, SanGiovanni JP, Iyengar SK. Genetic evidence for role of carotenoids in age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:587-599.
- 32.Richer S, Devenport J, Lang JC. LAST II: differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. *Optometry* 2007;78:213-219.
- 33.Bone RA, Landrum JT. Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters. *Arch Biochem Biophys* 2010;504:50-55.
- 34.Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Noda K, Imamura Y, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neuroprotective effect of an antioxidant, lutein, during retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1433-1439.
- 35.Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 2010;53:971-979.
- 36.Leure-duPree AE, McClain CJ. The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:425-434.
- 37.Nan R, Tetchner S, Rodriguez E, Pao PJ, Gor J, Lengyel I, Perkins SJ. Zinc-induced self-association of complement C3b and Factor H: implications for inflammation and age-related macular degeneration. *J Biol Chem* 2013;288:19197-19210.

38. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:991-997.
39. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:401-404.
40. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:921-929.
41. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:826-833.
42. 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;309:2005-2015.
43. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:192-198.
44. Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* 2013;173:386-388.
45. Booth SL, Golly I, Satchek JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, Blumberg JB. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr* 2004;80:143-148.
46. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Lippman SM, Klein EA. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt456.
47. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
48. Aoki A, Inoue M, Nguyen E, Obata R, Kadonosono K, Shinkai S, Hashimoto H, Sasaki S, Yanagi Y. Dietary n-3 fatty acid, α -tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and β -carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016;6:20723.
49. Kil HK, Song YM, Chun K. The efficacy of *Vaccinium uliginosum* for early age-related macula degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1255-1260.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 나이관련황반변성에서 영양보충제의 역할에 대한 최근의 지식을 정리한 종설 논문이다. 나이관련황반변성의 병태생리와 영양보충치료의 근거가 되는 대규모 다기관 비교 임상시험인 연령관련 안질환 연구(Age-Related Eye Disease Study, AREDS) 결과들을 잘 요약하였다. 특히 각 영양성분에 따른 다양한 연구결과들을 체계적으로 정리함으로써 영양보충제의 역할에 대한 이해의 폭을 넓히고 관련분야에 대한 후속연구의 방향을 제시하는 좋은 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]