

# Luteina w suplementach diety

## Lutein in food supplements

prof. dr hab. Iwona Wawer<sup>1</sup>, Katarzyna Paradowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. St. Pigoń, Krosno

<sup>2</sup> Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Abstract** Lutein belongs to carotenoids which have wide applications in food, nutraceutical and pharmaceutical industries. While the total chemical synthesis of (3R,3'R,6'R)-lutein and its stereoisomers is lengthy, the commercially available lutein is extracted from marigold flowers. Marigold extracts supply esterified lutein, the mixture of mono- and diesters. Food supplements contain 250 µg to 20 mg lutein. Although higher dosages may be safe, the data for high intakes are not sufficient for a confident conclusion of long-term safety. Lutein supplementation increases macular pigment optical density and serum lutein concentrations. There is increasing evidence that lutein and zeaxanthin play an important role in the prevention of age-related macular degeneration (AMD). The consumption of lutein-containing products may subsequently improve visual health.

**Key words:** lutein, zeaxanthin, carotenoids, macula, AMD.

**Słowa kluczowe:** luteina, zeaksantyna, karotenoidy, plamka żółta, AMD.

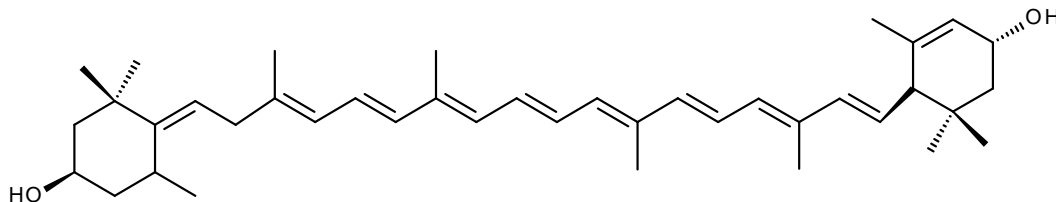
### Wprowadzenie

Luteina (ryc. 1) to ciemnoczerwony barwnik karotenoidowy nierozpuszczalny w wodzie, z maksimum absorpcji promieniowania przy ok. 450 nm. Jest obecna w ludzkim osoczu, ale największe jej stężenie występuje w plamce żółtej oka.

Karotenoidy, ze względu na obecność systemu sprzężonych pojedynczych i podwójnych wiązań chemicznych, absorbują światło widzialne i UV, zwłaszcza w zakresie niebieskim (400-500 nm), groźniejszym dla fotoreceptorów niż światło czerwone.

Stężenie karotenoidów w plamce żółtej oka jest największe w centralnym miejscu siatkówki (13 ng/mm<sup>2</sup>) i maleje ku jej peryferiom (do 0,05 ng/mm<sup>2</sup>). Zmienia się też skład karotenoidów: w dołku siatkówki jest dwukrotnie więcej zeaksantyny i mezoksantyny niż luteiny, ale w odległych jej częściach dominuje luteina [1].

Aby zapewnić prawidłową ochronę fotoreceptorów, potrzebne są więc minimum dwa karotenoidy: luteina i zeaksantyna, które muszą być dostarczane z diety, ponieważ organizm człowieka ich nie wytwarza. Pozostałe



Rycina 1. Wzór chemiczny luteiny

karotenoidy: mezo-zeaksantyna,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten i likopen są obecne w ilościach śladowych. Zeaksantyna, podobnie jak luteina, nie jest rozpuszczalna w wodzie, jej maksimum absorpcji jest przy 450 nm.

W suplementach diety obecnych na rynku najczęściej znajdują się dwa aktywne składniki: luteina i zeaksantyna w dawkach dziennych odpowiednio 10 i 2 mg (5:1), izolowane z akksamitki wzniesionej (*Tagetes erecta*) i podawane w kapsułkach z olejem.

Opublikowano wiele prac na temat roli karotenoidów w zapewnieniu prawidłowego widzenia i zapobieganiu chorobom degeneracyjnym oczu. Jest jednak mało badań dotyczących produkcji luteiny, zwłaszcza drogą chemicznej syntezy, otrzymywania czystych stereoizomerów i poszczególnych form zestryfikowanych.

### Luteina czy estry luteiny?

Luteina pochodząca z naturalnego, roślinnego źródła (np. kwiaty akksamitka, nagietka), występuje w postaci mieszaniny estrów, z domieszką innych karotenoidów. Po analizie chemicznej składu preparatów zawierających luteinę w wysokiej dawce okazuje się, że większość z nich zawiera luteinę w postaci zestryfikowanej. Masa cząsteczkowa luteiny w postaci diestrów kwasów tłuszczowych (palmitynowy) jest ok. dwukrotnie wyższa niż czystej luteiny. Użycie podwojonej dawki zakłada 100% wydajność konwersji estru luteiny w luteinę w procesie trawienia. Jednak warunkach fizjologicznych wydajność reakcji hydrolizy (93-95%) zależy od aktywności enzymów trawiennych, lipazy i esterazy, która znacznie zmniejsza się z wiekiem.

**Wolna luteina** okazała się bardziej wartościowa niż estry. W trakcie suplementacji wolnej luteiny jej stężenie w surowicy krwi było o 20% wyższe niż przy suplementacji estrów. Skład luteiny i jej estrów w ekstraktach z akksamitki używanych do produkcji suplementów

diety musi być dobrze znany. Zawartość estrów w surowcu zmienia się w szerokich granicach od 167 do 5752  $\mu\text{g/g}$ , a w ekstraktach obecnych w suplementach jest 88,0-110,7 mg/g [2]. Dominującym związkami jest dipalmitynian luteiny, znacznie mniej jest 3'-O-mirystyniano-3-O-palmitynianu i 3'-O-palmityniano-3-O-mirystynianu oraz monoestrów.

### Luteina jako dodatek do żywności

Luteina i zeaksantyna mogą być dodawane do żywności, są uważane za bezpieczne, w USA, mają status GRAS (ang. *Generally Recognized as Safe*). W krajach Unii Europejskiej luteiny używa się jako koloryzującego dodatku do żywności (E 161b). Bezpieczeństwo jej dodawania zostało ocenione już w 1975 r., następnie w 2006 r., a ponowna ocena przez Panel EFSA ANS (*Food Additives and Nutrient Sources added to Food*) odbyła się w 2010 r. [3]. Naukowcy pracujący w ramach paneli EFSA ustalili dopuszczalne dzienne spożycie (*ADI, Acceptable Daily Intake*) na 1 mg/kg masy ciała, na podstawie badań na szczurach. Wartość NOAEL (ang. *no-observed-adverse-effect level; poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków*) ustalono w 90-dniowym teście toksyczności, podając szczurom 200, a nawet 260 mg/kg m.c. dziennie. Ustalając ADI, korzystano z luteiny w ekstrakcie z akksamitki. Ekstrakt ten stanowiła mieszanina zawierająca co najmniej 80% karotenoidów (79% luteiny i 5% zeaksantyny), większość (> 60%) w postaci estrów.

Panel EFSA AFC (*Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food*) ocenił możliwość stosowania luteiny w żywności specjalnego przeznaczenia (*Particular Nutritional Uses, PARNUTs*) [4]. Produkty specjalnego przeznaczenia medycznego (*Foods for Special Medical Purposes, FSMPs*) mogą mieć taką ilość luteiny, która odpowia-

da dziennej dawce 0,5–2 mg. Nie ma produktu FSMP z wysoką dawką luteiny (np. 20-40 mg), który mógłby być dietetycznym wsparciem terapii degeneracji plamki żółtej oka (AMD).

Podsumowując, eksperci EFSA stwierdzili, że **dzienna dawka 1 mg/kg masy ciała dla luteiny z preparatów (ekstrakt z kwiatów aksamitki lub nagietka) zawierających 80% karotenoidów nie budzi obaw co do jej ewentualnej toksyczności.**

Dla człowieka ważącego 70 kg oznacza to, że może spożyć dziennie 70 mg luteiny i 53 mg zeaksantyny.

Wartość NOAEL dla koncentratu luteiny z zeaksantyną określono na 400 mg/kg masy ciała. Oceny górnego poziomu spożycia (*Upper Level of Intake, UL*) dokonano w 2006 r. [5]. Zastosowano nową metodologię oceny ryzyka, podając OSL (*Observed Safe Level*) lub HOI (*Highest Observed Intake*). Dowody na bezpieczeństwo stosowania są silne, gdy spożycie luteiny osiąga do 20 mg/dziennie, co można uznać za OSL.

## Luteina w diecie

Ustalenie, czy potrzebna jest suplementacja luteiny i na jakim poziomie, musi uwzględniać dane, ile jej dostarcza typowa dieta. Przeciętny Amerykanin konsumuje ok. 1,7 mg luteiny dziennie. W Europie średnio ok. 2,2 mg, dieta śródziemnomorska dostarcza od 1,1 do 2,9 mg dziennie. Poziom sześciu karotenoidów:  $\alpha$ -karotenu i  $\beta$ -karotenu,  $\beta$ -kryptoksantyny, likopenu, luteiny i zeaksantyny, zmierzono w surowicy krwi u ponad 3 tys. osób w 9 krajach Europy [6]. Okazało się, że średni poziom sumy karotenoidów był dwukrotnie większy w krajach Południa (Włochy) niż Północy (Szwecja), co wynika z innej diety. Spożycie wszystkich karotenoidów (suma pięciu związków) było w zakresie 9 do 16 mg dziennie, średnio 14 mg/dzień. **Dietetycy rekomendują spożycie luteiny na poziomie co najmniej 6 mg dziennie. Polskie normy ży-**

**wienia nie objęły luteiny i zeaksantyny, ponieważ nie ma wystarczającej wiedzy dla dokładnego określenia dziennego zapotrzebowania [7].**

Rekomendacje co do bezpiecznego poziomu spożycia muszą brać pod uwagę możliwość przedawkowania. Jedyнным obserwowanym efektem jest karotenodermia – żółte zabarwienie skóry wywołane nadmiarem karotenoidów (najczęściej beta-karotenu, ale też luteiny, likopenu i in.). Jest często obserwowane u dzieci i wegetarian. Zabarwienie zanika powoli po odstawieniu żywności bogatej w karotenoidy, np. soku z marchewki. Karotenodermię obserwowano w badaniach klinicznych, gdy stosowano suplementację luteiny w dawce 15 mg dziennie przez 4-5 miesięcy.

Wydaje się, że odpowiednio wysokie spożycie warzyw i owoców może dostarczyć wystarczających ilości luteiny. Trzeba zachęcać do spożywania produktów bogatych w luteinę, takich jak szpinak czy żółtka jaj.

Ilość luteiny potrzebna do zmniejszenia ryzyka chorób oczu szacowana jest na 6-14 mg dziennie. Jednak w przypadku problemów z jej wchłanianiem (seniorzy, uwarunkowania genetyczne), w profilaktyce chorób i potrzebie dietetycznego wsparcia terapii warto rozważyć jej suplementację.

## Badania kliniczne

W piśmiennictwie naukowym wyrażano opinie, że suplementacja karotenoidów może korzystnie wpływać na jakość widzenia oraz hamować rozwój niektórych chorób oczu, np. związane go z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej oka (AMD).

Głównym czynnikiem ryzyka AMD jest zaawansowany wiek, a także palenie tytoniu, choroby układu krążenia, nieprawidłowe odżywianie się oraz siedzący tryb życia. Dlatego też bardzo istotna wydaje się profilaktyka, która powinna się koncentrować na odpowiednim odżywianiu oraz ewentualnej suplemen-

tacji tych składników diety, których podaż jest zbyt niska.

Według badań AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) [8] suplementacja takich składników jak:  $\beta$ -karoten, witamina C, witamina E i cynk, zmniejsza ryzyko rozwoju zaawansowanej postaci AMD. Jednak to nie  $\beta$ -karoten, a luteina i zeaksantyna [9,10] są głównymi karotenoidami wchodzącymi w skład barwnika plamki żółtej. W badaniach AREDS 2 uczestnikom podawano luteinę, zeaksantynę oraz nienasycone kwasy omega-3 (DHA i EPA). Wyniki badania AREDS2 wykazały, że progresja suchego AMD do postaci zaawansowanej była o 31% mniejsza w grupach suplementowanych niż tych otrzymujących placebo.

Jednak w badaniu CAREDS nie wykazano [11] istotnej statystycznie zależności pomiędzy spożyciem luteiny i zeaksantyny (0,8 lub 3 mg/dobę) a rozwojem AMD u całej grupy badanej. Prospektywne 18-letnie studium przeprowadzone na ponad stu tysiącach pacjentów również nie wykazało korelacji pomiędzy spożyciem luteiny i zeaksantyny a ryzykiem wystąpienia wczesnego zwyrodnienia plamki żółtej [12]. Przyczyną braku korelacji mogą być niskie dawki luteiny, brak oznaczenia jej poziomu w surowicy krwi u osób zakwalifikowanych do badań, a także nieodpowiednio przygotowany kwestionariusz dietetyczny.

W badaniach klinicznych prowadzonych w latach 2001-2011 stosowano suplementację luteiny i zeaksantyny, najczęściej w dawkach 10 mg luteiny oraz 2 mg zeaksantyny dziennie [13].

Istotnym mankamentem wcześniej prowadzonych badań jest nieuwzględnienie polimorfizmu genetycznego uczestników. Gęstość optyczna barwników karotenoidowych w siatkówce zależy od ich wchłaniania i metabolizmu, na co ma wpływ polimorfizm genetyczny. Określono polimorfizm pojedynczego nukleotydu 44 uczestników badania [14] i okazało się, że w zależności od genotypu BCMO1

mieli oni zróżnicowany poziom karotenoidów. Różnice w czterech genach (ABCG8, BCMO1, CD36, NPC1L1), a zwłaszcza BCMO1 i CD36 mają wpływ na stężenie luteiny, a zmienność genetyczna determinuje jej poziom w płazmie krwi i w siatkówce [15].

W badaniach klinicznych u pacjentów z retinopatią zastosowano wysokie dawki luteiny: 30 lub 40 mg dziennie. Pacjentom podawano suplement z 30 mg luteiny [16] przez 140 dni, a obserwacje poziomu pigmentu w siatkówce trwały przez rok.

W innym badaniu 16 uczestników z retinopatią lub inną degeneracją siatkówki otrzymywało suplement z 40 mg luteiny przez 9 tygodni, a w następnych tygodniach po 20 mg dziennie. Oba badania zademonstrowały, że podawanie luteiny w dawkach 30 lub 40 mg dziennie jest bezpieczne. Luteina z suplementu dobrze się wchłania, a jej poziom w organizmie wzrasta.

Nie ma odpowiedniej jakości badań klinicznych pokazujących, że długookresowe podawanie wysokich dawek luteiny (30, 40 lub więcej mg dziennie) zdrowym osobom jest korzystne dla ich zdrowia (zwłaszcza zdrowia oczu) i celowe. W tej sytuacji racjonalna jest sugestia, aby przy długiej suplementacji luteiny stosować dawkę 10 mg dziennie jako bezpieczną i nietoksyczną.

## Suplementacja diety

Związek pomiędzy bioaktywną substancją obecną w suplemencie diety a efektem prozdrowotnym powinien być udowodniony. W tym celu EFSA weryfikuje oświadczenia zdrowotne (*health claims*) proponowane przez producentów. W przypadku luteiny wnioskowano [17], że:

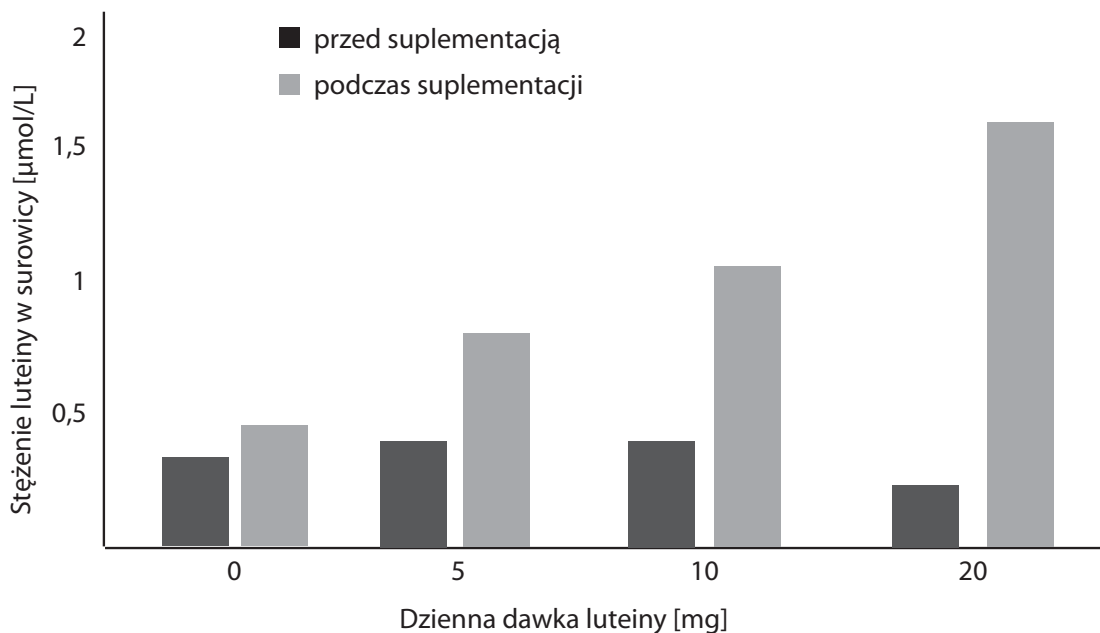
1. Może ona chronić DNA, białka i lipidy przed oksydacyjnymi uszkodzeniami.
2. Chroni skórę przed uszkodzeniami powodowanymi przez promieniowanie UV.
3. Wpływa na utrzymanie normalnego widzenia.

Eksperti EFSA uznali, że wszystkie te fizjologiczne efekty są korzystne dla zdrowia, ale trzeba je wykazać w badaniach klinicznych. Na podstawie dostarczonych danych Panel EFSA stwierdził, że nie została potwierdzona relacja pomiędzy konsumpcją luteiny a ochroną DNA, białka i lipidów. Panel ekspertów stwierdził też, że nie ustalono zależności pomiędzy konsumpcją luteiny a ochroną skóry przed UV. Nie dostarczono wystarczających dowodów, że istnieje zależność pomiędzy spożyciem luteiny a utrzymaniem prawidłowego widzenia [18] (EFSA Panel, 2010).

Do potwierdzenia efektu fizjologicznego potrzebne są badania z udziałem odpowiednio dużych grup zdrowych ludzi. Wykonano kilkaset badań na okulistycznych pacjentach, u których suplementowano luteinę, ale tylko kilka przeprowadzono z udziałem ludzi zdrowych. Zwiększona konsumpcja luteiny powoduje wzrost jej stężenia w surowicy krwi oraz w plamce żół-

tej oka. Badania gęstości optycznej barwnika w plamce żółtej wykonane na 828 zdrowych osobach opublikowano w roku 2007 [19], potwierdzając, że taka zależność jest istotna statystycznie. Pokazano, że stężenie luteiny w surowicy krwi rośnie liniowo ze wzrostem dawki aż do 20 mg/dzień (rys. 2) [20]. Efekty dystrybucji luteiny przy jeszcze wyższych jej dawkach nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

Interesujące były np. badania wykonane w Chinach. Po 20 mg luteiny dziennie przez rok podawano kierowcom [21], jednocześnie wykonując badania wzroku. Suplementacja zwiększyła poziom luteiny w plamce żółtej oka, co poprawiło im widzenie, zwłaszcza jazdę nocą i w warunkach słabego oświetlenia. W innych badaniach wykazano, iż suplementacja luteiny poprawiła funkcjonowanie wzroku u osób długo pracujących z komputerem [22].



Rycina 2. Wpływ różnych dawek luteiny na jej stężenie w surowicy [21]. Czarne słupki – stężenie luteiny w surowicy przed suplementacją, szare – średnie stężenie luteiny w surowicy po osiągnięciu plateau w stanie stacjonarnym. Zastosowane wartości są uśrednione dla wszystkich pacjentów objętych badaniem.

Niestety, nadal jest mało badań dotyczących suplementacji luteiny, zeaksantyny i mezozeaksantyny u ludzi zdrowych oraz większych dawek tych barwników jako dietetycznego wsparcia profilaktyki zwyrodnieniowych chorób oczu [23]. Można to wytłumaczyć dużymi trudnościami w mierzeniu poziomu karotenoidów i ich dystrybucji w żywych, reagujących na światło tkankach. W ostatnich latach metody diagnostyczne stosowane do oceny gęstości barwnika w siatkówce stają się coraz doskonalsze. Wykorzystuje się np. kamery typu Polaroidu z przystawką do spektrometrii rezonansowej Ramana, pomiar można wykonać po rozszerzeniu źrenicy [24]. Badania takie wykonane u japońskich pacjentów pozwoliły na ocenę, który z suplementów zawierających luteinę skuteczniejsza zwiększa jej stężenie w siatkówce.

## Podsumowanie

Suplement diety z wysoką dawką luteiny może być przydatny jako krótkookresowe wsparcie diety dla osób intensywnie pracujących przy komputerze, w miejscach narażonych na ostre światło, czy dla kierowców. Mogą z niego skorzystać pacjenci ze zdiagnozowaną degeneracją plamki żółtej i innymi chorobami oczu, najlepiej po konsultacji z lekarzem okulistą.

Wielu autorów badań opisuje profilaktyczną rolę karotenoidów w rozwoju takich chorób jak: retinopatia cukrzycowa, retinopatia barwnikowa, retinopatia spowodowana niedoświetleniem, zaćma, uszkodzenia gałki ocznej ostrym światłem czy zapalenie błony naczyniowej [25].

Interesujące, że stężenie luteiny i zeaksantyny w osoczu korelowało z oceną funkcji poznawczych badanych osób [26]. Pozwala to przypuszczać, że te dwa składniki są istotne również dla właściwego funkcjonowania innych układów ludzkiego organizmu.



## Piśmiennictwo:

1. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, et al. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Experimental Eye Research*. 1997;64(2):211-218.
2. Abdel-Aal el SM, Rabalski I. Composition of Lutein Ester Regioisomers in Marigold Flower, Dietary Supplement, and Herbal Tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63(44):9740-9746.
3. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the re-evaluation of lutein (E 161b) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal*. 2010;8(7):1678.
4. EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Lutein for use in foods for nutritional uses. Question EFSA Q-2003-128. Adopted on 26 January 2006.
5. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoid's lutein and lycopene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2006;45(3):289-298.
6. Al-Delaimy WK, van Kappek AL, Ferrari P, et al. Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutrition*. 2004;7(6):713-722.
7. Szostak WB, Szostak-Węgierek D. Żywnienie w profilaktyce zwyrodnienia plamki żółtej. *Przegląd Lekarski*. 2008;65(6):308-311.
8. 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. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1417-1436.
9. 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 AREDS report, No. 22. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(9):1225-1232.
10. Castro Lima V, Rosen RB, Farah M. Macular pigment in retinal health and disease. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2016;2:19-28.
11. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB, et al. For the CAREDS Research Study Group: Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the carotenoids in age-related Eye disease study (CAREDS). *Archives of Ophthalmology*. 2006;124:1151-1162.
12. Cho E, Hankinson SE, Rosner B, Willett WC, Colditz GA. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(6):1837-1843.
13. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou Z., Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(3):350-359.
14. Feigl B, Morris CP, Voisey J, et al. The relationship between BCMO1 gene variants and macular pigment optical density in persons with and without age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2014;19:9(2):e89069.
15. Borel P, de Edelenyi FS, Vincent-Baudry S, Malezet-Desmoulin C, Margotat A, Lyan B, Gorrard JM, Meunier N, Drouault-Holowacz S, Bieuevet S. Genetic variants in BCMO1 and CD36 are associated with plasma lutein concentrations and macular pigment optical density in humans. *Annals of Medicine*. 2011;43(1):47-59.
16. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one-year study of the macular pigment: The effect of 140 days of a lutein supplement. *Experimental Eye Research*. 1997;65:57-62.
17. Agostoni C, Bresson J, Fairweather-Tait S, et al. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to lutein and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 3427), protection of the skin from UV induced (including photo-oxidative) damage (ID 1605, 1779) and maintenance of normal vision (ID 1779, 2080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011;9(2030):e2030.

Całość piśmiennictwa dostępna na: lekwpolsce.pl

Autor korespondujący:

dr hab. n. farm. Katarzyna Paradowska

katarzyna.paradowska@wum.edu.pl

Nadesłano 12.01.2020; Copyright® Medyk Sp. z o.o.