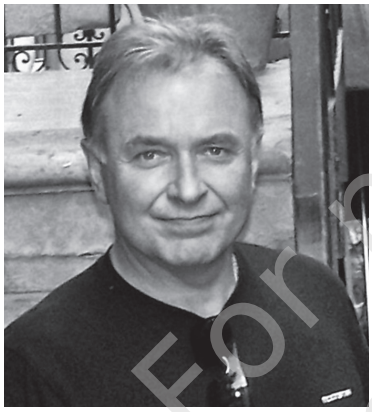
Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Część I: epidemiologia, patogeneza, aspekty genetyczne i profilaktyka

Macular degeneration associated with age
Part I: epidemiology, pathogenesis, genetics aspects and prevention



Adam Jarmak

Oddział Okulistyczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu
Ordynator oddziału: dr n. med. Adam Jarmak

For non-commercial use only

NAJWAŻNIEJSZE

Złożoność procesów w patogenezie AMD wskazuje na konieczność stosowania terapii wielokierunkowej oraz szeroko rozumianej profilaktyki i obserwacji grup o wysokim ryzyku zachorowania, aby móc odpowiednio szybko rozpocząć leczenie celowane.

HIGHLIGHTS

The complexity of the processes in the pathogenesis of AMD indicates the need for use multi-therapy and prophylaxis of the wider observation groups at high risk to timely meet a targeted treatment.

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia centralnego. Proces chorobowy obejmuje region plamkowy siatkówki i prowadzi do znacznego pogorszenia ostrości wzroku, a co za tym idzie – również jakości życia. Chory traci możliwość wykonywania dotychczasowego zawodu, czytania, oglądania telewizji czy prowadzenia samochodu. Schorzenie to jest wyraźnie powiązane z procesami starzenia się i degeneracji tkanek, zazwyczaj pojawia się po 50. r.ż.

Dopiero kilka lat temu wprowadzono środki farmakologiczne i inne metody terapeutyczne, które zdecydowanie poprawiły szansę na zachowanie użytecznej ostrości wzroku. Przełomowym odkryciem było klinicznie potwierdzone zahamowanie endotelialnego czynnika wzrostu, powodującego neowaskularyzację, co skutkowało brakiem wzrostu nieprawidłowych naczyń i w efekcie chroniło nie tylko przed spadkiem ostrości wzroku, ale nawet tę funkcję poprawiało. To była prawdziwa rewolucja w okulistyce, która dała pacjentom nadzieję na całkowite wyleczenie. Ale czy leczenie może przywrócić pełną ostrość wzroku? Czy tylko na krótko powstrzymuje ono postęp schorzenia? Wydaje się, że wiedza na temat genetycznego podłoża, patofizjologii, możliwości podawania nowych leków i wykorzystanie wszystkich metod terapeutycznych, łącznie z chirurgią, zastosowane na odpowiednim etapie rozwoju choroby coraz bardziej zbliżają nas do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Ale sukces ten to powstrzymanie postępu choroby, a nie całkowite wyleczenie z odzyskaniem pełnej ostrości wzroku.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, plamka żółta, choroby siatkówki

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

ABSTRACT

Macular degeneration associated with age is a leading cause of central vision loss. The disease process involves macular region of the retina and in the course of disease progression leads to a significant deterioration of visual acuity and thus and quality of life. The patient loses the opportunity to practice their profession yet, reading, watching TV or driving. This condition is significantly associated with aging and degeneration of tissues usually occurs after age of 50 years. Only a few years ago, introduced for the treatment of pharmaceuticals and other therapeutic approaches which substantially improved the prognosis for the behavior of the useful field of vision. The breakthrough discovery was clinically confirmed inhibition endothelial growth factor, causing neovascularization, which resulted in the lack of growth of abnormal vessels and as a result protect not only against the decrease in visual acuity, but even this function improved. It was a real revolution in ophthalmology, which gave patients hope for a full recovery. Is the cure possible? Is it only for a short time the disease does not progress? Spend that knowledge about the genetic basis, pathophysiology, possible use of new drugs and the use of all methods of treatment including surgery used in the appropriate stage of development of the disease we are getting closer to achieving therapeutic success. But this success is to stop disease progression and not a complete cure of the full recovery of visual acuity.

Key words: age-related macular degeneration, macula, retinal diseases

For non-commercial use only

Siatkówka, podobnie jak tkanki ośrodkowego układu nerwowego, nie może się regenerować, dlatego dotychczas stosowane metody lecznicze oferują tylko stabilizację choroby. Zwyrodnienie plamki żółtej (AMD) stało się więc obszarem szeroko zakrojonych badań przynoszących z dnia na dzień nowe odkrycia, tak w zakresie genetyki, patofizjologii schorzenia, klinicznych fenotypów, markerów postępu choroby, jak i nowych schematów leczenia. Obecne sposoby leczenia oferują realną poprawę ostrości wzroku, polepszając funkcje wzrokowe i umożliwiając w pewnym stopniu powrót funkcji neuronalnej sieci siatkówkowej w plamce. Oznacza to, że leczenie AMD musi być ukierunkowane także na inne czynniki zaangażowane w postęp schorzenia, a także na kombinację różnych terapii po identyfikacji różnych faz rozwoju schorzenia za pomocą nowoczesnych badań diagnostycznych. Celem pracy jest prześledzenie możliwości terapeutycznych w kolejnych fazach rozwoju choroby i przedstawienie mogących zajść w przyszłości zmian w podejściu do leczenia AMD.

EPIDEMIOLOGIA AMD

Jakkolwiek dane epidemiologiczne dotyczące AMD pozostają fragmentaryczne i nie do końca uporządkowane, przyjmuje się, że jest ona trzecią przyczyną ślepoty na świecie i pierwszą w państwach wysokouprzemysłowionych [1]. Wyniki pierwszych badań opublikowano w latach 80. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania późnego AMD wahała się od 0,2% do 1,6% w zależności od badania. Odsetek występowania późnych AMD gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem, większość różnic między badaniami była wywołana różnicami w rozkładzie grup wiekowych. Wskaźniki występowania schorzenia obserwowane u osób rasy kaukaskiej w Australii i w Europie są podobne do obserwowanych w Stanach Zjednoczonych, nawet przy uwzględnieniu różnego rozkładu wieku w poszczególnych badaniach. W tym badaniu wiek uczestników zawierał się w przedziale 48–72 lat, a więc z udziału w nim wyłączono najstarsze osoby, u których zaawansowana postać AMD występuje najczęściej.

W badaniach europejskich występowanie AMD mieściło się w przedziale 1,65–3,5%. W celu lepszego porównania badanie przeprowadzono w grupach wiekowych. Analizy tych wyników dokonali Friedman i wsp. [2] i doszli do wniosku, że wskaźniki te nie różniły się wśród ludności krajów uprzemysłowionych rasy białej, w tym w Stanach Zjednoczonych, Australii i Holandii. Podobnie w EUREYE *Study*, które obejmowało 7 krajów europejskich (Norwegię, Estonię, Irlandię, Francję, Włochy, Grecję i Hiszpanię), nie stwierdzono istotnych różnic między mieszkańcami państw uczestniczących w badaniu [3]. Dlatego występowanie zaawansowanej AMD wydaje się podobne w populacjach kaukaskich ze Stanów Zjednoczonych, z Australii i krajów europejskich, pomimo dużych różnic geograficznych i stylu życia.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

W analizie Friedmana i wsp. prawdopodobnie najbardziej wiarygodnie oszacowano wskaźniki rozpowszechnienia AMD w tych krajach, ponieważ objęto nią łącznie ponad 25 000 pacjentów [3]. W tej metaanalizie wskaźniki zachorowania gwałtownie wzrastają z wiekiem: wynoszą mniej niż 0,5% wśród osób w wieku 50–60 lat i do 12% lub do 16% odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet w wieku 80 lat lub więcej. Podczas gdy mężczyzn cechuje zwykle wyższa zachorowalność niż kobiety w młodszych grupach wiekowych (poniżej 80 lat), w najstarszej grupie wiekowej (80 lat lub więcej) AMD występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Może to być spowodowane wyższą śmiertelnością u starzejących się mężczyzn, co prowadzi do naturalnej selekcji w grupie najstarszych pacjentów.

PATOGENEZA AMD

Zmiany związane z wiekiem predysponujące do zwyrodnienia plamki żółtej występują głównie w zewnętrznej warstwie siatkówki, a ściślej w regionie, który obejmuje warstwę fotoreceptorów (PR), nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE), błonę Brucha (bB) oraz choriokapilary. Ta bariera krew–siatkówka, zarówno wewnętrzna, jak i zewnętrzna, ma podstawowe znaczenie dla integralności struktury i optymalizacji funkcji wzrokowej siatkówki [4]. Choriokapilary są skomplikowaną, fenestrowaną siecią naczyń włosowatych o dużym przepływie krwi, który jest niezbędny do utrzymania szybkiego metabolizmu zewnętrznej warstwy siatkówki [5]. Bliżej receptorów znajduje się RPE w postaci spolaryzowanych, prostopadłościennych komórek, które w obszarze plamki są wysokie i wąskie oraz bardzo jednorodne pod względem wielkości i kształtu.

Warstwa RPE przylega do siatkówki sensorycznej, ale nie jest z nią integralnie związana. Komórki RPE pełnią co najmniej 10 znanych funkcji, ale za najważniejsze należy uznać regenerację barwników wzrokowych, transport płynów i jonów między fotoreceptorami i choriokapilarami, powstawanie oraz utrzymywanie matrycy interfotoreceptorowej i błony Brucha oraz fagocytozy zewnętrznych segmentów fotoreceptorów [6]. Szczególna struktura drzewa naczyniowego naczyniówki w plamce zapewnia największy przepływ krwi ze wszystkich tkanek w organizmie. W przebiegu procesów starzenia się choriokapilarów ich światło zmniejsza się przynajmniej o połowę [7]. Przebudowie ulega również bB, głównie z powodu zmiany struktury macierzy zewnątrzkomórkowej i kumulacji złogów. W ciągu życia (od 10. do 90. r.ż.) zwapnienia, złogi lipidów i kolagenu dwukrotnie zwiększają jej grubość. Po 30. r.ż. stężenie lipidów się zwiększa, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia przenikania składników odżywczych przez strukturę bB [8]. Wpływa ono w ten sposób na metabolizm komórek RPE i choriokapilarów, prowadząc do przedwczesnej apoptozy [9]. Zewnątrzkomórkowe złogi wokół bB inicjują stan zapalny, migrację komórek dendrytycznych i uwalnianie cytokin, czynników angiogennych i kompleksów immunologicznych [10]. Liczba komórek RPE z wiekiem spada, stają się one szersze, bardziej płaskie i wyższe. Wewnątrz komórek postępuje kumulacja lipofuscyny, a powyżej 80. r.ż. zanieczyszczenia mogą zajmować więcej niż 20% objętości całej komórki. U młodych osób komórki są brązowe, a wraz ze starzeniem się oka i gromadzeniem granulek lipofuscyny stają się bardziej złotawe, będąc źródłem autofluorescencji dna oka [11]. Głównym składnikiem tego barwnika jest N-retinyloadeno-N-retinyloetanoloamina (A2E) – produkt rozpadu w cyklu wzrokowym [12]. Zaburza on funkcję komórek RPE, prowadząc do ich apoptozy i atrofii geograficznej [13].

Złoża materiału tworzącego druzy są rozmieszczone między zewnątrzkomórkową błoną podstawną RPE a wewnętrzną kolagenową warstwą bB [14]. Mają często rdzeń z glikoprotein, ponadto zawierają fragmenty rozpadłych komórek RPE, krystaliny, apolipoproteiny B i E, białka zapalne, takie jak amyloid P i SS, a także fragmenty kompleksu dopełniacza C5 i C5b-9 [15].

Wraz z upływem lat druzy zmieniają swoją wielkość, barwę i konfigurację. Gdy ich średnica nie przekracza 63 μm, zaliczane są do małych druz, a wówczas nie kwalifikuje się jeszcze obecności takich zmian jako wczesnego AMD [16]. Miękkie druzy są większe od twardych i oddzielają RPE od bB, mają też tendencję do grupowania się i łączenia w druzy olbrzymie. Widoczne są oftalmoskopowo w postaci kropeczek o barwie białej do żółtej już wtedy, gdy ich średnica przekracza 25 μm [6]. Ich wykrycie wymaga regularnej obserwacji rozwoju zmian w oku. Natomiast gdy stają się większe – przekraczają 125 μm i zajmują coraz większy obszar – rośnie ryzyko rozwoju późnego, w pełni rozwiniętego AMD.

Pojawienie się atrofii geograficznej (AG) oznacza schyłkową fazę rozwoju suchej postaci AMD. W obrazie mikroskopowym GA charakteryzuje się obecnością nieprawidłowych komórek RPE o cechach hipotrofii, atrofii, przebarwień, odbarwień, migracji, apoptozy fotoreceptorów, ścieńczenia bB i degeneracji choriokapilarów [36, 37]. Klinicznie pojawiają się owalne obszary odbarwienia (wynik utraty RPE), przez które widoczne są duże naczynia naczyniówki. Utrata komórek RPE prowadzi do stopniowej degradacji fotoreceptorów i znacznego rozrzedzenia siatkówki, które może objąć warstwę splotowatą i wewnętrzną warstwę jądrową. Odczyn proliferacyjny RPE powoduje powstanie hiperpigmentacji na obrzeżu uszkodzonego obszaru. Zanik RPE jest zazwyczaj bardziej zaawansowany niż obliteracja choriokapilarów, ale choriokapilary są najbardziej zwężone w miejscu całkowitej utraty nabłonka barwinkowego [17].

W postaci wysiękowej AMD początkowa faza neowaskularyzacji zachodzi w RPE i w miejscach jego ubytków [18], co powoduje gromadzenie się cieczy bogatej w lipidy pod

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

nabłonkiem barwnikowym lub siatkówką neurosensoryczną. W postaci krwotocznej krew znajduje się w przestrzeni między RPE a siatkówką i niekiedy przedostaje do siatkówki i ciała szklistego. Wzór wzrostu naczyń przypomina wir wodny zaopatrywany przez tętniczki i żyłki kapilarne, które promieniście odprowadzają krew do obwodowych zatok kapilarnych. Początkowo przepływ krwi przez tę sieć jest niezauważalny, a wysięk minimalny lub nieobecny. Jest to okres utajonego nowotwórstwa, a siatkówka i RPE całkowicie go maskują. Stopniowo przepływ rośnie i w przestrzeni między RPE a siatkówką pojawia się płyn, powodując jej odwarstwienie. Nowe naczynia (CNV) wzrastają od naczyniówki, poprzez ubytki w bB przechodzą w przestrzeń między fotoreceptorami a RPE i rosną intensywnie płaszczyznowo wokół plamki. Towarzyszy temu przeciek surowicy lub krwi pod siatkówkę. Udokumentowano także pojawienie się makrofagów [19]. Ich aktywowane postacie – mikroglej, cytokiny i chemokiny – powodują czynne uszkodzenie komórek sąsiadujących i stymulują dalszą angiogenzę [20]. Pojawia się stopniowo inwolucja CNV prowadząca do bliznowacenia, odczynowego rozrostu RPE lub zaniku jąder komórkowych, a w końcu może on całkowicie zastąpić neuroretinalną część siatkówki [21]. Często dochodzi do powstania „tarczy" – zespolenia układu naczyń CNV i naczyniówki wraz z tkanką bliznowatą. W powstawaniu tych zmian uczestniczą także czynnik dopełniacza H, który prowadzi do hamowania zwrotnego alternatywnego szlaku dopełniacza [22], oraz inhibitor przekształcania czynnika wzrostu β (TGF-β) [23] i ARMS 2 [24]. Jednak jego szczególna rola i znaczenie w rozwoju zanikowych i neowaskularnych form AMD są bardzo złożone i nie do końca jeszcze wyjaśnione.

CZYNNIKI GENETYCZNE ROZWOJU AMD

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem jest schorzeniem o złożonej etiologii z demograficznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka (wiek, dieta i palenie tytoniu), ale również z czynnikami ryzyka genetycznego. W rzeczywistości, zamiast pojedynczego genu, istnieje cały szereg genów efektywnie zmiennych, które włączają się w powstanie choroby. Uwzględniając różne reakcje typów genetycznych na czynniki środowiskowe i różną podatność na wpływ czynników zewnętrznych [25], można założyć, że generalnie u pacjentów genetycznie predysponowanych do zachorowania na AMD występuje zwiększone ryzyko jego rozwoju [25]. Częstość występowania schorzenia jest znacznie większa u homozygotycznych niż heterozygotycznych bliźniąt. W kliniczno-kontrolnym badaniu populacyjnym Luo i wsp. [26] szacowali ryzyko zachorowania w rodzinach. Ocena ryzyka wskazuje na zwiększone ryzyko względne (2,95) u rodzeństwa, 1,29 u kuzynów pierwszego stopnia, 1,13 u kuzynów drugiego stopnia, 5,66 u kuzynów i rodziców osób z AMD. Badania genetyczne sprzężeń wykazały, że chromosomy 1q (1q25-31) i 10q (10q26) posiadały geny zaangażowane w rozwój tej patologii [27]. Istnieje wiele typów genetycznych sekwencji zmian w ludzkim genomie w postaci delecji i podstawień (zmiany sekwencji nukleotydów), które występują częściej niż u 1% osób z populacji ogólnej i określane są jako różne allele, w rezultacie zaś powodują zmianę sposobu dziedziczenia [28, 29]. I to właśnie one mogą służyć jako genetyczne markery ryzyka wielu chorób, w tym AMD. Uczyniono ostatnio ogromne postępy w ocenie ryzyka genetycznego i okazało się, że istnieje wiele alleli genetycznych modulujących ryzyko rozwoju AMD.

Układ dopełniacza a AMD

Czynnik dopełniacza H (CFH) jest negatywnym regulatorem alternatywnej ścieżki dopełniacza, co oznacza, że w normalnych warunkach hamuje aktywność alternatywnego układu dopełniacza. Jest kodowany przez gen zlokalizowany w 1q23-32 i jego zaburzenie może prowadzić do nadmiernego zapalnego uszkodzenia tkanki [30]. Dopełniacz jest bardzo ważny dla odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom, lecz jego nadmierna aktywacja może powodować uszkodzenia w pobliżu komórek zdrowych tkanek. Obecnie przyjmuje się, że gen CFH jest ważnym genem podatności, różne warianty i haplotypy (sekwencje DNA zawierające krótkie allele) wiążą się wyraźnie z większym bądź mniejszym ryzykiem wystąpienia AMD. W badaniach sprzężenia AMD z wariantami genu CFH u rasy kaukaskiej najważniejszą rolę odgrywają następujące geny: rs1061170 (CFH Y402H), rs3753394; rs800292; rs1061147; rs380390; rs1329428 [31]. Natomiast u Chińczyków i Japończyków tylko trzy z nich (rs1329498 CFH, rs800292 i rs3753394) były związane z AMD, a ich znaczenie było zróżnicowane w populacjach. W wariancie polimorficznym Y402H genu CFH występuje przestawienie nukleotydów w aksonie 9 (1277), w którym tymina (T) zamieniona na cytozynę (C) (rs1061170) prowadzi do podstawienia w białku w pozycji 402 aminokwasu histydyny (H) zamiast tyrozyny (T). U homozygotycznych osobników CC i heterozygotycznych TC występuje zwiększone do 50% ryzyko zachorowania na AMD [32–34]. Oprócz wspólnego ryzyka haplotyp C posiadający allel CFH Y402H i haplotyp CFH mogą posiadać także dwa inne haplotypy chroniące przed AMD: homozygotyczne delecje CFHR1 lub CFHR3. Klaster genu CFH zawiera także inne powiązane geny: CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 i CFHR5. Oznacza to, że gen CFH znajduje się w tym regionie aktywacji dopełniacza, który obejmuje je wszystkie. Sugeruje to, że geny także związane są z regulacją czynności układu odpornościowego. Częstość obecności homozygotycznego CFHR1 lub delecji CFHR3 wykazuje znaczne różnice między grupami etnicznymi i występuje u 17,3% Afrykanów, 15,9% Afroamerykanów, 6,8% Hisz-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

panów, 4,7% osób rasy kaukaskiej i 2,2% Chińczyków [35]. Jest to zgodne z obserwacjami, że AMD występuje rzadziej u Afroamerykanów niż u osób rasy białej i Chińczyków. Białko CFH1 i CFH3 może konkurować w wiązaniu CFH z C3 dopełniacza, mogąc w ten sposób zakłócać normalną funkcję regulacyjną dopełniacza. Tak więc osoby homozygotyczne pod względem delecji CHR1/CHR3 nie wykazują ekspresji w wytwarzaniu odpowiedniego białka i są w grupie chronionej przed rozwojem AMD [35].

Czynnik dopełniacza B (BF), składnik dopełniacza 2 (C2)

Czynnik B (BF) bierze udział w aktywacji alternatywnego szlaku dopełniacza, składnik C2 zaś aktywuje klasyczną drogę dopełniacza i oba te sąsiadujące geny rozdziela 500 par zasad na chromosomie 6p21.3 w obrębie głównego układu zgodności tkankowej III klasy [36]. Haplotypy BF i C2 mają związek z AMD. W szczególności L9H BF i E3318D w C2 oraz R32Q BF zostały wykryte jako ochronne w rozwoju AMD przez Gold i wsp. [36]. Autorzy postawili hipotezę, że znaczenie haplotypów dla rozwoju AMD związane jest głównie z wariantami BF. Badania wykazały, że przynajmniej jeden z dwóch wariantów genu związanego z AMD (R32Qbf) prowadzi do upośledzenia funkcji dopełniacza BF. W konsekwencji oznacza to, że brak wariantów C2/BF predysponuje pacjentów do rozwoju AMD [36]. Tak więc podobnie jak zaburzenie hamowania CFH-zależnej aktywacji dopełniacza zwiększa ryzyko, tak i zmniejszenie aktywacji dopełniacza przez BF może chronić przed rozwojem AMD.

Składnik dopełniacza 3 (C3)

C3 jest głównym składnikiem kaskady aktywacji dopełniacza i genu mającego niewątpliwy związek z rozwojem AMD. Produkt rozpadu C3a nie tylko został znaleziony w druzach, ale wykazano jego rolę w ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [37]. Warianty R102G i P314L genu C3 znacznie zwiększają ryzyko wczesnego i późnego AMD, ale ryzyko to wydaje się niezależne od CFH Y402H, LOC387715 A69S i palenia tytoniu [38].

Majewski i wsp. [39] sugerują, że gen AMD może się zawierać w chromosomie 10q26. Później to odkrycie potwierdzono w badaniu całego genomu. Ten *locus* genowy zawiera trzy ściśle powiązane geny: PLEKHA1, LOC387715/ARMS2 (związane z wiekiem zwyrodnienie plamki – gen 2 i HTRA1). W 2005 r. Jakobsdottir i wsp. [41] stwierdzili, że najsilniej powiązane były geny LOC387715/ARMS2 i HTRA1, tworząc haplotyp największego ryzyka rozwoju AMD. Brakowało zgody co do *locus* głównego genu podwyższonego ryzyka. Brak zgodności wynikał z małej liczebności grupy biorących udział w badaniach [44]. Związek genu ARMS2 z AMD znajduje potwierdzenie w różnych niezależnych badaniach, szczególnie dotyczących zaawansowanych postaci schorzenia, tzw. wilgotnych i suchych jego postaci [43].

HTRA1 i AMD

Gen HTRA1 znajduje się na chromosomie 10q26.3, bardzo blisko *locus* genu ARMS2 (10q26.13) i ze względu na jego rolę w macierzy zewnątrzkomórkowej homeostazy jego wpływ na aktywność proteazy zewnątrzkomórkowej może sprzyjać postępowi neowaskularyzacji. Wpływa również na wzrost i przeżycie komórek (jako inhibitor TGF-β) [44] poprzez kontrolowanie TGF-β-zależnej podatności neuronów na czas przeżycia [45]. Według Tam i wsp. [46] obecność allelu tytoniowego i HTRA1 zwiększa 5,5-krotnie w populacji ryzyko zachorowania. Oznacza to, że u homozygotycznych palaczy występuje zasadniczo większe ryzyko rozwoju wilgotnego AMD niż u niepalących z obecnym genem ryzyka. Jednak DeAngelis i wsp. [47] nie stwierdzili interakcji między obecnością genu SNP a paleniem tytoniu. Weber i wsp. stwierdzili, że *locus* 10q26 nie jest siedliskiem genu wilgotnej postaci AMD, ale suchej. W kolejnych badaniach nie udało się w pełni potwierdzić otrzymanych wyników [48]. Gen AU64bp (znany ze swych właściwości regulacyjnych mRNA i kodowania syntezy wielu różnych białek) wskazywany jest jako główny czynnik ryzyka AMD [49, 50]. U osób mających jedną kopię genu ryzyka ARMS2 z delecją lub wstawieniem (rekombinacją) występuje 2,8-krotny wzrost ryzyka w porównaniu z 8,1-krotnym wzrostem u osób homozygotycznych. Ich praca również wykazała, że u homozygotycznych pacjentów ekspresja genu ARMS2 nie występuje. Białko ARSM2 obecne jest wewnątrz warstwy fotoreceptorów głównie w mitochondriach w obszarze wewnętrznych segmentów i odgrywa znaczącą rolę w homeostazie mitochondriów. Fritsche i wsp. sugerują, że *locus* 10q26 ma funkcjonalne znaczenie w rozwoju AMD [48]. Jednocześnie prace te nie wykluczają roli genów dopełniacza (CFH, CFB/C2, C3) [42].

Gen apolipoproteiny E (APOE)

Gen apolipoproteiny E znajduje się na chromosomie 19q13.2, jest polimorficzny i ma trzy izoformy (E2, E3 i E4), które są wspólnie kodowane przez różne allele rodowe E3 i SNPs, E2 i E4 [52]. Większość badań faworyzuje rolę ochronną dla APOE4 SNP i apolipoproteiny APOE2 – nieznacznie zwiększającą ryzyko zachorowania [52–54]. Klein i wsp. [55] jako pierwsi zajęli się problemem zróżnicowanej odpowiedzi na lecznicze działanie cynku. Porównywali genotypy CFH i LOC387715 A69S pod względem odpowiedzi terapeutycznej na suplementację przeciwutleniaczy i cynku. Doszli do wniosku, że cynk i przeciwutleniacze silniej ochronnie działają u pacjentów z genami bez ryzyka zachorowania niż u pacjentów z allelami ryzyka.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

Genotyp a reakcja na podanie doszklistkowe bewacyzumabu

Brantley i wsp. [56] przebadali 86 pacjentów z wilgotną postacią AMD, aby ocenić związek między obecnością CFH i LOC387715/ARMS2 a odpowiedzią na leczenie doszklistkowe iniekcją bewacyzumabu. Pacjenci z obecnym genem CFH zdecydowanie lepiej reagowali na podanie leku.

Genotyp a reakcja na terapię fotodynamiczną (PDT)

Goverdhan i wsp. [57] oraz Brantley i wsp. [58] badali związek genotypów CFH i LOC387715 z odpowiedzią na PDT. Nie znaleźli żadnej istotnej zależności statystycznie dla genu LOC387715, natomiast stwierdzili znacznie lepszą odpowiedź na terapię u pacjentów z genami ryzyka CFH niż bez nich. Badania trwają.

ANGIOGENEZA W AMD

Diagnostyka AMD opiera się głównie na objawach pojawiających się w plamce żółtej, niezależnie od ostrości wzroku. Fazy rozwoju sklasyfikowano jako wczesne, gdy widoczne objawy są niepozorne, oraz jako późne, gdy występują wyraźnie widoczne objawy prowadzące do znaczącej utraty ostrości wzroku [59]. Wczesne AMD charakteryzuje się obecnością druz i przebarwień w postaci hiper- i hipopigmentacji. W późnej formie występuje zarówno postać sucha, jak i wilgotna. U tego samego pacjenta można spotkać w jednym oku suchą, a w drugim wilgotną postać schorzenia. Rzadko spotyka się obie formy w jednym oku, z przewagą jednej bądź drugiej. Czasami obserwujemy przejście postaci suchej w wilgotną i na odwrót [60]. Utrata funkcji wzrokowych w AMD jest bardzo złożonym procesem, zapoczątkowanym przez odkładanie się depozytów w zewnętrznych warstwach siatkówki [61]. Są to głównie substancje nierozpuszczalne i zwapnienia, które prowadzą do wzrostu grubości bB oraz do zmniejszenia fenestracji i średnicy choriokapilarów odżywiających RPE i fotoreceptory – stymulując w ten sposób syntezę VEGF [61, 62]. Również wszystkie zmiany towarzyszące starzeniu się siatkówki i RPE tworzą sprzyjające warunki dla nowotworstwa naczyniowego. Dołączają do nich także czynniki genetyczne oraz środowiskowe [63]. Na podstawie ogólnych wzorców wzrostu CNV i w oparciu o anatomiczne położenie nowych naczyń stworzono jasną klasyfikację błon neowaskularnych [64]. Typ 1 oznacza neowaskularyzację obecną między RPE a bB, typ 2 natomiast obecność CNV między RPE a siatkówką neurosensoryczną. Typ 2 wzrostu CNV pojawia się zwykle w jednym lub kilku miejscach jednocześnie, naczynia wrastają przez RPE do zewnętrznej warstwy fotoreceptorów, powodując gwałtowną utratę widzenia centralnego [64]. Yanuzzi zaproponował trzeci typ proliferacji (RAP, *retinal angiomatous proliferation*), w którym naczynia zaczynają wzrastać wewnątrz samej siatkówki [64–65]. Sposoby rozprzestrzeniania się CNV zależą od rodzaju choroby oraz od osobniczych predyspozycji genetycznych, mechanizmów środowiskowych, zmian w bB czy też miejscowej dystrybucji cytokin [64].

W trakcie dynamicznego rozwoju CNV początkowo istnieje równowaga procesów angiogenezy i jej inhibitorów. RPE i fotoreceptory rozpoczynają wytwarzanie VEGF [37]. RPE wytwarza także interleukiny-8 (IL-8) i chemotaktyczne białko 1 (MCP) dla monocytów, które przyciągają monocyty z tych choriokapilar, które leżą wzdłuż zewnętrznej powierzchni błony Brucha [66]. Makrofagi koncentrują się wokół miejsc wrastania naczyń przez błonę Brucha oraz wpływają na czynnik martwicy guza (TNF-α, *tumor necrosis factor*-α) oraz interleukinę-1 (IL-1), które regulują czynnik dopełniacza B (FB). Aktywuje on alternatywną drogę aktywacji dopełniacza w przestrzeni podsiatkówkowej i pobudza komórki RPE do wytwarzania jeszcze większej ilości VEGF, powodując istotną przewagę angiogenezy [66, 67]. Po tym procesie inicjacji CNV poprzez działanie metaloproteinazy (MMP) (wytwarzanej przez komórki EC i makrofagi) rozprzestrzenia się na określony obszar w płaszczyźnie tkanek okolicy plamkowej [68]. W tej fazie aktywnego wzrostu nasila się aktywność angiopoetyny (Ang-1, Ang-2), ERP i EC wytwarzają czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), a RPE wytwarza TGF-β [69]. Wzrost CNV stabilizuje się w momencie osiągnięcia równowagi między aktywnością MMP i aktywnością tkankowych inhibitorów metaloproteinaz, Ang-1 i 2, PEDF i VEGF PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) i VEGF, plazminogenu i fibryny [64, 70]. W tej fazie równowaga przesuwa się w stronę procesów antyangiogenicznych i antyproteolitycznych, osiągając etap inwolucji CNV. Angiogeneza ulega zahamowaniu, a w miejscu chorobowo zmienionych tkanek tworzy się tarczowata blizna [64].

PROFILAKTYKA W AMD

Blisko 1,75 mln osób w Stanach Zjednoczonych powyżej 40. r.ż. cierpi z powodu wysiękowej postaci AMD lub zaniku geograficznego siatkówki; 7 300 000 pacjentów ma zmiany druzowate (≥ 125 μm) w jednym lub w obojgu oczach. W Stanach Zjednoczonych AMD powoduje ok. 46% ciężkich przypadków utraty wzroku (ostrość wzroku 5/50 lub mniej) u pacjentów powyżej 40. r.ż. [71]. Dane z trzech badań populacyjnych – *Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study* i *Blue Mountains Eye Study* – pozwoliły oszacować częstość występowania zaawansowanego AMD na 0–2% u pacjentów w wieku 55–64 lat i do 13% u pacjentów powyżej 85. r.ż. [73]. Ponieważ nie ma pewnego leku na AMD, istotne staje się zapobieganie. W przypadku spadku ostrości wzroku logiczne jest rozpoczynanie działań terapeutycznych właśnie od profilaktyki dalszej progresji, co uzasadniają intensywne poszukiwania metod mogących

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

zapobiec wystąpieniu AMD lub opóźnić jego rozwój do bardziej zaawansowanych, ciężkich postaci.

Głównym czynnikiem ryzyka AMD jest wiek. Wszystkie badania populacyjne potwierdzają, że częstość występowania AMD wzrasta wśród osób rasy białej wraz z wiekiem [72]. Wiek powyżej 75 lat stanowi dodatkowy czynnik ryzyka u kobiet [73]. W kilku badaniach wykazano, że skuteczna kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała, może zmniejszyć ryzyko rozwoju AMD o połowę [74]. Od początku lat 90., kiedy pojawiły się „duże badania populacyjne", formułowano kilka hipotez wokół idei, że suplementy diety, takie jak przeciwutleniacze, witaminy i minerały, mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju AMD. W latach 1992 i 2006 przeprowadzono prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne AREDS (*Eye Agerelated Disease Study*), sponsorowane głównie przez *National Eye Institute* (NEI) z *National Institutes of Health* (NIH). Badanie to miało na celu ocenę aspektów klinicznych, naturalnego przebiegu i czynników ryzyka rozwoju zaćmy i związanego z wiekiem AMD, a także skutków działań antyoksydacyjnych: podawania witamin i minerałów w tych dwóch rodzajach schorzeń narządu wzroku. Zakwalifikowano pacjentów w wieku od 55. do 80. r.ż., bez istotnych schorzeń ogólnych, nieprzyjmujących żadnych leków. Uczestników badania podzielono na grupy według obrazu dna oka, ostrości wzroku oraz wyniku badania okulistycznego [75]. Wyniki wieloletnich obserwacji pozwoliły na określenie dziennego zapotrzebowania na podstawowe elementy diety, dzięki którym możliwe jest zmniejszenie ryzyka rozwoju AMD do minimum [76] (tab. 1).

TABELA 1

Dzienne zapotrzebowanie na podstawowe elementy diety zapobiegające rozwojowi AMD.

Składnik	Dzienne zapotrzebowanie
Witamina C	500 mg
Witamina E	400 IU
β-karoten	15 mg
Tlenek cynku	80 mg
Tlenek miedzi	2 mg
Luteina	10 mg
Zeaksantyna	2 mg
Omega 3 (DHA + EPA)	1 g

ADRES DO KORESPONDENCJI
Dr n. med. Adam Jarmak
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu
95-100 Zgierz, ul. Parzęczewska 35
e-mail: jarmaka@gmail.com

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82(11): 844-851.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al.; Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 564-572.
3. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006; 124(4): 529-535.
4. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. Exp Eye Res 2004; 78(3): 715-721.
5. Rizzolo LJ. Development and role of tight junctions in the retinal pigment epithelium. Int Rev Cytol 2007; 258: 195-234.
6. de Jong PT. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1474-1485.
7. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35(6): 2857-2864.
8. Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, et al. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease. Exp Eye Res 1996; 62(5): 565-572.
9. Gilmore AP. Cell Death Differ 2005; 12(suppl. 2): 1473-1477.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

10. Guymer RH, Bird AC, Hageman GS. Cytoarchitecture of choroidal capillary endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(6): 1660-1666.
11. Feeney L. Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1978; 17(7): 583-600.
12. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. Exp Eye Res 2005; 80(5): 595-606.
13. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, et al. Age-related macular degeneration. Lancet 2008; 372(9652): 1835-1845.
14. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2009; 28(1): 1-18.
15. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, et al. Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. J Cell Physiol 2009; 220(1): 119-128.
16. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1997; 104(1): 7-21.
17. McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, et al. Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43(6): 1986-1993.
18. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 2004; 137(3): 496-503.
19. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, et al. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2001; 20 (3): 385-414.
20. Chen J, Connor KM, Smith LE. Overstaying their welcome: defective CX3CR1 microglia eyed in macular degeneration. J Clin Invest 2007; 117(10): 2758-2762.
21. Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. Retina 2002; 22(4): 471-477.
22. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005; 308(5720): 385-389.
23. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. Science 2006; 314(5801): 992-993.
24. Allikmets R, Dean M. Bringing age-related macular degeneration into focus. Nat Genet 2008; 40(7): 820-821.
25. Seddon JM, Francis PJ, George S, et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. JAMA 2007; 297(16): 1793-800.
26. Luo L, Harmon J, Yang X, et al. Familial aggregation of age-related macular degeneration in the Utah population. Vision Res 2008; 48(3): 494-500.
27. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. Hum Mol Genet 2005; 14(15): 2257-2264.
28. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2006; 51(2): 137-152.
29. Tuo J, Bojanowski CM, Chan CC. Genetic factors of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2004; 23(2): 229-249.
30. Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, et al. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(46): 17456-17461.
31. Tuo J, Ning B, Bojanowski CM, et al. Synergic effect of polymorphisms in ERCC6 5' flanking region and complement factor H on age-related macular degeneration predisposition. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(24): 9256-9261.
32. Chen LJ, Liu DT, Tam PO, et al. Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. Mol Vis 2006; 12: 1536-1542.
33. Zareparsi S, Branham KE, Li M. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet 2005; 77(1): 149-153.
34. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. Hum Mol Genet 2006; 15(18): 2784-2790.
35. Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, et al.; AMD Clinical Study Group. Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. Ann Med 2006; 38(8): 592-604.
36. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al.; AMD Genetics Clinical Study Group. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet 2006; 38(4): 458-462.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

37. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(7): 2328-2333.
38. Despriet DD, van Duijn CM, Oostra BA. Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology 2009; 116(3): 474-480.e2.
39. Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, et al. Age-related macular degeneration – a genome scan in extended families. Am J Hum Genet 2003; 73(3): 540-550.
40. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. Am J Hum Genet 2004; 75(2): 174-189.
41. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, et al. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. Am J Hum Genet 2005; 77(3): 389-407.
42. Allikmets R, Dean M. Bringing age-related macular degeneration into focus. Nat Genet 2008; 40(7): 820-821.
43. Wang JJ, Ross RJ, Tuo J, et al. The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. Ophthalmology 2008; 115(4): 693-699.
44. Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, et al. HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by TGF β family proteins. Development 2004; 131(5): 1041-1053.
45. Launay S, Maubert E, Lebeurrier N, et al. HtrA1-dependent proteolysis of TGF-beta controls both neuronal maturation and developmental survival. Cell Death Differ 2008; 15(9): 1408-1416.
46. Tam PO, Ng TK, Liu DT, et al. HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49(6): 2357-2365.
47. Deangelis MM, Ji F, Adams S, et al. Alleles in the HtrA serine peptidase 1 gene alter the risk of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2008; 115(7): 1209-1215.e7.
48. Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. Nat Genet 2008; 40(7): 892-896.
49. Barreau C, Paillard L, Osborne HB. AU-rich elements and associated factors: are there unifying principles? Nucleic Acids Res 2006; 33(22): 7138-7150.
50. Khabar KS. The AU-rich transcriptome: more than interferons and cytokines, and its role in disease. J Interferon Cytokine Res 2005; 25(1): 1-10.
51. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2009; 28(1): 1-18.
52. Schmidt S, Klaver C, Saunders A. A pooled case-control study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age-related maculopathy. Ophthalmic Genet 2002; 23(4): 209-223.
53. Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, et al. Apolipoprotein (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration (AMD). Hum Mutat 2006; 27(4): 337-342.
54. Zareparsi S, Reddick AC, Branham KE, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(5): 1306-1310.
55. Klein ML, Francis PJ, Rosner B, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age--related macular degeneration. Ophthalmology 2008; 115(6): 1019-1025.
56. Brantley MA Jr., Fang AM, King JM. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. Ophthalmology 2007; 114(12): 2168-2173.
57. Goverdhan SV, Hannan S, Newsom RB. An analysis of the CFH Y402H genotype in AMD patients and controls from the UK, and response to PDT treatment. Eye (London) 2008; 22(6): 849-854.
58. Brantley MA Jr., Edelstein SL, King JM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. Eye (London) 2009; 23(3): 626-631.
59. Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. Prog Retin Eye Res 2006; 25(3): 249-276.
60. de Jong PT. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1474-1485.
61. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. Curr Opin Ophthalmol 2007; 18(6): 502-508.
62. Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem 2007; 102(4): 840-847.
63. Seddon JM, Francis PJ, George S, et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. JAMA 2007; 297(16): 1793-1800.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14

64. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 2004; 137(3): 496-503.
65. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. Retina 2008; 28(3): 375-384.
66. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, et al. Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. J Cell Physiol 2009; 220(1): 119-128.
67. Oh H, Takagi H, Takagi C, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40(9): 1891-1898.
68. Steen B, Sejersen S, Berglin L, et al. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in choroidal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39(11): 2194-2200.
69. Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35(8): 3178-3188.
70. Hangai M, Murata T, Miyawaki N, et al. Angiopoietin-1 upregulation by vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(7): 1617-1625.
71. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 477-485.
72. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. Ophthalmology 2000; 107(8): 1593-1600.
73. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001; 108(4): 697-704.
74. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. Ophthalmology 2004; 111(7): 1280-1287.
75. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS Report No. 1. Control Clin Trials 1999; 20(6): 573-600.
76. 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(10): 1417-1436. Erratum in: 2008; 126(9): 1251.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 14:55,14