

(17)

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako lokalna manifestacja miażdżycy – nowe spojrzenie na patogenezę

Age-related macular degeneration as a local manifestation of atherosclerosis – a novel insight into pathogenesis

Anna Machalińska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, prof. nadzw. PUM w Szczecinie

Streszczenie:

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego pogorszenia widzenia centralnego u osób po 50. roku życia. Wiele doniesień potwierdza w sposób pośredni lub bezpośredni patofizjologiczny związek miażdżycy naczyń i zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wskazują na częstą koincydencję obydwu schorzeń. Należy podkreślić fakt, że zmiany w błonie wewnętrznej naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy wykazują wiele podobieństw do zmian patologicznych obserwowanych w obrębie błony Brucha u pacjentów z tym schorzeniem. Zarówno w druzach, jak i w blaszce miażdżycowej wykazano akumulację złogów lipidowych, podobne cechy stwierdzono w macierzy pozakomórkowej. Szczególną uwagę zwraca to, że w patogenezie obu schorzeń biorą udział czynniki zapalne, w tym układ dopełniacza. Można zatem wnioskować, że miażdżycy naczyń krwionośnych i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem są różnymi manifestacjami tej samej choroby, którą indukuje patologiczna odpowiedź komórek i tkanek na uszkodzenie wywołane stresem oksydacyjnym i niedokrwieniem. W prezentowanej pracy podjęto próbę kompleksowego ujęcia patogenezy zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, wskazując, że istnieje wspólny mechanizm patofizjologiczny, który leży u podstaw rozwoju i tego schorzenia, i niedokrwiennych chorób naczyniowych innych narządów (serca, mózgu, itp.). Wobec małej efektywności stosowanych dotychczas metod leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem i wynikającej stąd potrzeby ustawicznego poszukiwania nowych strategii terapeutycznych szczegółowe poznanie wszystkich mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża rozwoju tej ciężkiej choroby oczu jest niezwykle ważne.

Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – AMD, miażdżycy, błona Brucha, układ dopełniacza.

Summary:

Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible visual impairment and disability among the elderly in developed countries. There is compelling evidence that atherosclerosis and age-related macular degeneration share a similar pathogenic process. The association between atherosclerosis and age-related macular degeneration has been inferred from histological, biochemical and epidemiological studies. Many published data indicate that drusen are similar in molecular composition to plaques in atherosclerosis. Furthermore, a great body of evidence has emerged over the past decade that implicates the chronic inflammatory processes in the pathogenesis and progression of both disorders. We speculate that vascular atherosclerosis and age-related macular degeneration may represent different manifestations of the same disease induced by a pathologic tissue response to the damage caused by oxidative stress and local ischemia. In this review, we characterise in detail a strong association between age-related macular degeneration and atherosclerosis development, and we postulate the hypothesis that age-related macular degeneration is a local manifestation of a systemic disease. This provides a new approach for understanding the aspects of pathogenesis and might improve the prevention and treatment of both diseases which both result from ageing of the human body.

Key words:

age-related macular degeneration – AMD, atherosclerosis – AS, Bruch's membrane, complement system.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) jest jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego pogorszenia widzenia centralnego u osób po 50. roku życia. Powstanie choroby łączy się z procesami starzenia nabłonka barwnikowego oraz jego niewydolnością w zakresie utylizacji i degradacji produktów przemiany fotoreceptorów. Najogólniej ujmując, dysfunkcja komórek nabłonka barwnikowego może być spowodowana defektami genetycznymi, stresem oksydacyjnym

bądź niedokrwieniem tylnego bieguna, przy jednoczesnej aktywacji czynników zapalnych i stymulacji angiogenezy. Choć prowadzą się liczne badania i stawia wiele różnych hipotez, do tej pory patogeneza AMD nie została jednoznacznie określona (1).

Miażdżycy jest ogólnoustrojową chorobą naczyń tętniczych. Postępujący charakter tego schorzenia prowadzi do zwężenia światła tętnic i zmniejszenia ich elastyczności. Skutkuje to upośledzeniem przepływu krwi i w rezultacie niedokrwieniem tk-

nek i narządów. Powikłania miażdżycy są głównym problemem zdrowotnym na świecie.

Wiele doniesień potwierdza w sposób pośredni lub bezpośrednio patofizjologiczny związek miażdżycy naczyń i AMD. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wskazują na częstą koincydencję obydwu schorzeń. Należy podkreślić fakt, że zmiany w błonie wewnętrznej naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy wykazują wiele podobieństw do zmian patologicznych, które są obserwowane w obrębie błony Brucha (BB) u chorych na AMD. Zarówno w druzach, jak i w blaszce miażdżycowej wykazano akumulację złogów lipidowych – podobne cechy stwierdzono w macierzy pozakomórkowej (2). Szczególną uwagę zwraca to, że w patogenie obu schorzeń biorą udział czynniki zapalne, w tym układ dopełniacza (3). Ponadto istotnym objawem towarzyszącym obu schorzeniom jest neowaskularyzacja naczyńkowa (choroidal neovascularization – CNV), pochodząca z naczyń typu *vasa vasorum* w przypadku sklerotyzacji naczyniowej w przebiegu miażdżycy i z naczyń naczyniówki w przebiegu AMD.

Cel

Celem pracy jest próba dokonania syntezy dotychczasowych doniesień z zakresu patogenyzy AMD w aspekcie równoległego rozwoju ogólnoustrojowych zmian miażdżycowych.

Badania epidemiologiczne

Kliniczne i epidemiologiczne badania bezspornie dowodzą udziału naczyniowych czynników ryzyka, takich jak wiek czy palenie papierosów, w rozwoju AMD. Niektórzy autorzy wymieniają także nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, otyłość, zaburzenia tolerancji glukozy czy siedzący tryb życia jako schorzenia/nieprawidłowości, które również mogą korelować z zachorowalnością na AMD (4). W szeroko zakrojonych, prospektywnych badaniach wykazano, że zmiany na dnie oka – zarówno wczesne (5), jak i zaawansowane (6), stanowią istotny i niezależny czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Podobny związek wykazano w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego (7). Stwierdzono także zależność odwrotną. U pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca po przebytych zawałach serca czy udarze mózgu ryzyko rozwoju druz okazało się istotnie wyższe (8). Niedawno opublikowane doniesienia dowodzą, że rozwój AMD może poprzedzać wystąpienie incydentów naczyniowych, które zagrażają życiu. Wykazano, że zaawansowana postać AMD 10-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu oraz 5-krotnie z powodu choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z ryzykiem zgonu z powodu tych samych chorób u pacjentów bez zmian na dnie oka (9). Interesujące wydaje się spostrzeżenie dokonane na podstawie prospektywnej, 14-letniej obserwacji, że zmiany na dnie oka charakterystyczne dla AMD istotnie wpływały na wzrost śmiertelności. Zależność taką zaobserwowano u kobiet, nie stwierdzono jej natomiast w grupie badanych mężczyzn (10).

Wyniki badań, w których oceniano, jak współwystępowanie chorób naczyniowych u pacjentów z AMD wpływa na rozwój tego schorzenia, nie są jednak jednoznaczne. Podczas gdy większość autorów opisuje, że wyraźnie rozwijające się zmiany na dnie oka u chorych na AMD zwiększają zapadalność na chorobę niedokrwienną serca, pojedyncze doniesienia innych autorów

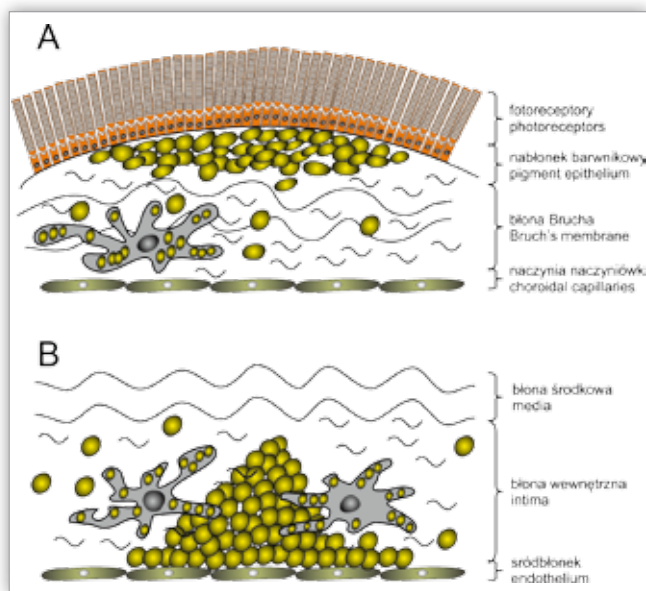
nie potwierdzają takiej zależności. Nguyen-Khoa i wsp. w swoich badaniach wykazali, że u pacjentów z wysiękową postacią AMD wskaźnik hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu był wręcz niższy od tego, który odnotowano u pacjentów z tymi samymi schorzeniami, ale bez zmian na dnie oka (11). Wielu autorów tłumaczy tę rozbieżność tym, że powikłania takie jak udar mózgu czy zawał mięśnia sercowego są skutkiem ostrych incydentów zakrzepowych, miażdżycą natomiast często może się objawiać w sposób subkliniczny – wówczas manifestuje się jedynie sklerotyzacją tętnic, wewnątrznaczyniowymi zwężeniami czy obecnością blaszek miażdżycowych, które zostały uwidocznione w badaniu ultrasonograficznym. Innym wykładnikiem miażdżycy, odzwierciedlającym zmiany w obrębie naczyń obwodowych, jest tzw. wskaźnik łokciowo-ramienny (ankle-brachial index – ABI), który wyraża stosunek ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy łokciowej do ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramiennej. Prospektywne badania przeprowadzone w ramach Rotterdam Eye Study jednoznacznie wykazały, że obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólniej zwiększa ryzyko wystąpienia zaawansowanej postaci AMD prawie 5-krotnie, natomiast istotne obniżenie wskaźnika ABI, będącego wykładnikiem zaburzenia przepływu w obrębie naczyń obwodowych, 2,5-krotnie (12). Podobne wyniki uzyskali inni autorzy (13). Niemniej jednak precyzyjną ocenę zaawansowania zmian naczyniowych może utrudniać to, że miażdżycą naczyń jest chorobą przewlekłą, o zróżnicowanym obrazie klinicznym, często przebiegającą w sposób nieswoisty, może to znacząco utrudniać jej wczesne rozpoznanie. Dotychczas zgromadzone dane epidemiologiczne wskazują jednak bezspornie, że pomimo wielu rozbieżności wynikających zarówno z różnic w obrębie samych grup pacjentów rekrutowanych do badań, jak i z zakresu zastosowanych metod badawczych zmianom degeneracyjnym w przebiegu AMD towarzyszą różnego stopnia ogniska miażdżycowe rozsiane w naczyniach tętniczych.

Charakterystyka histopatologiczna

Coraz więcej danych wskazuje, że zmiany w błonie wewnętrznej naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy wykazują wiele podobieństw do zmian patologicznych obserwowanych w obrębie błony Brucha u pacjentów z AMD (2).

Postępujące odkładanie się złogów lipidowych w wewnętrznej warstwie ściany tętnicy, które przekraczają uszkodzoną barierę śródbłonkową, to, jak się wskazuje, wczesny etap formowania się blaszki miażdżycowej. Akumulacja materiału lipidowego aktywuje makrofagi, które stopniowo tracą pierwotne cechy i przeistaczają się w komórki piankowate. Prowadzi to do wtórnej proliferacji komórek mięśniówki gładkiej, nadmiernej produkcji kolagenu oraz białek macierzy pozakomórkowej i w konsekwencji przyczynia się do pogrubienia i stwardnienia ściany tętnicy, a także utraty jej elastyczności.

Zbliżona struktura i charakterystyka morfologiczna stanowią, że odpowiednikiem wewnętrznej ściany tętnicy może być błona Brucha, która oddziela aktywny metabolicznie obszar nabłonka barwnikowego od naczyń włosowatych naczyniówki (ryc. 1.). Pełni ona nadrzędną rolę w utrzymaniu homeostazy zewnętrznych warstw siatkówki. Zmiany w jej strukturze, obserwowane w związku ze starzeniem się organizmu, mogą istotnie przyczynić się do zaburzenia metabolizmu fotoreceptorów i w konse-



Ryc. 1. Podobieństwa histopatologiczne AMD i miażdżycy. Złogi lipidowe (żółte pola) zlokalizowane między błoną Brucha a nabłonkiem barwnikowym w przebiegu AMD (panel A) oraz w obrębie błony wewnętrznej ściany naczyniowej (intima) w przebiegu miażdżycy (panel B). W obu zmianach patologicznych widoczne są aktywowane makrofagi.

Fig. 1. Histopathological similarities between AMD and atherosclerosis. Abnormal lipid deposits (yellow circles) are localised between Bruch's membrane and the retinal pigment epithelium in the course of AMD (Panel A) or within the vessel's intima in atherosclerosis (Panel B). Activated macrophages are present in both settings.

kwencji prowadzić do uruchomienia sekwencji zdarzeń inicjujących rozwój zmian degeneracyjnych siatkówki. Postępująca z wiekiem akumulacja tłuszczów, materiałów resztkowych i kolagenu powoduje znacznego stopnia pogrubienie BB oraz przyczynia się do odkładania różnego typu depozytów w jej obrębie. Analizy histologiczne ludzkich gałek ocznych pozyskanych od dzieci oraz ludzi w podeszłym wieku wykazały, że grubość BB w plamce wzrasta o ponad 135% na przestrzeni 10 dekad (14). Analogicznie grubość ściany tętnicy szyjnej wspólnej, oceniana między 20. a 90. rokiem życia, wzrasta 2–3-krotnie (2). Dowiedziano, że u starszych osób istotnie zmniejsza się także rozpuszczalność kolagenu w obrębie BB (50–60% na przestrzeni 9 dekad), może to powodować spadek jej elastyczności i sprzyjać usztywnieniu (14). Gruba i sztywna BB wykazuje istotnie zmienione właściwości hydrodynamiczne, to w obecności hydrofobowych złogów, które znacznie utrudniają wymianę płynu między nabłonkiem barwnikowym siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE) a naczyniówką, predysponuje do lokalnych surowiczych odwarstwień RPE, objawu patognomicznego dla AMD. Wykazano, że u pacjentów z wysiękową postacią AMD błona Brucha jest znacznie bardziej zmineralizowana niż u osób zdrowych, a jej struktura jest fragmentaryczna i nieciągła (14). Analogiczne zaburzenia obserwowane są w ścianie naczyń tętnicznych.

Badania z zastosowaniem mikroskopu elektronowego pozwoliły wyróżnić dwa typy ziarnistości obecnych w zmienionej BB. Depozyty blaszkowo-podstawne (basal laminar deposits), zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie komórek RPE, stanowią skupiska zagęszczonego materiału bogatego w kolagen. Depozyty liniowo-podstawne (basal linear deposits) są

umiejscowione nieco głębiej i odpowiadają druzom miękkim (1). Teorie na temat pochodzenia gromadzonego w BB materiału nie są w pełni wyjaśnione. Niektórzy autorzy wychodzą z założenia, że stanowią one efekt niewydolności komórek RPE i powstają w wyniku narastającego z wiekiem upośledzenia ich czynności fagocytarnej. Wiele jednak wskazuje, że pogrubienie BB następuje w wyniku odkładania się białek i lipidów pochodzenia osocznego, napływających bezpośrednio z naczyń włosowatych naczyniówki. Powyższe obserwacje znajdują potwierdzenie w doniesieniach opisujących związek między poziomem cholesterolu i trójglicerydów w osoczu a procesem formowania się druz. W tym kontekście – jak się wydaje – istotne jest to, że substancje farmakologiczne obniżające poziom krążących lipidów we krwi zmniejszają ryzyko wystąpienia AMD (15).

Akumulacja lipidów i białek macierzy pozakomórkowej może się przyczyniać do zaburzenia przepływu substancji odżywczych i tlenu przez pogrubiałą i zmienioną BB. Zmniejszona perfuzja tlenu skutkuje lokalnym niedokrwieniem komórek RPE oraz znaczącym upośledzeniem ich metabolizmu, prowadzi to do stopniowego zaniku zewnętrznych warstw siatkówki (1). Omówione zmiany patologiczne mogą skutkować uruchomieniem kompensacyjnych mechanizmów naprawczych związanych z wydzielaniem cytokin proangiogennych przez komórki RPE. W takich warunkach dochodzi do powstania nowych naczyń w ogniskach niedokrwienia i rozwoju neowaskularyzacji naczyniówkowej. Szczególną uwagę zwraca fakt, że podobny obraz obserwuje się w zmienionych miażdżycowo naczyniach. Charakterystycznym przejawem progresji miażdżycy jest bowiem patologiczna neowaskularyzacja blaszki miażdżycowej, wywodząca się z siatki naczyń odżywczych przydanki. Wskazuje się, że sprzyja ona krwawieniom do ściany naczynia, wtórnej niestabilności blaszki miażdżycowej i tworzeniu się rozległych zakrzepów.

Podsumowując, całokształt zmian patologicznych obserwowanych w błonie Brucha i przylegających warstwach siatkówki i naczyniówki wykazuje wyraźną analogię do obserwowanego wraz z wiekiem pogrubienia i stwardnienia ścian naczyń tętnicznych. Co więcej, niezależnie od patognomicznych zmian w obrębie BB również same tętnice zaopatrujące gałkę oczną mogą podlegać typowym zmianom miażdżycowym. Istnieje wiele doniesień wykazujących zależność między progresją AMD a upośledzeniem przepływu w łożysku tętnicy ocznej i krążeniu siatkówkowym zaopatrującym obszar tylnego bieguna oka. Nieprawidłowości w przepływie krwi w naczyniach naczyniówki i siatkówki oceniane były z zastosowaniem różnych metod diagnostycznych. Związek między stwardnieniem naczyń a AMD potwierdzono ponadto w wieloosrodkowych badaniach oceniających morfologię naczyń siatkówki. W rozszerzonej kohorcie kilku tysięcy pacjentów wykazano istnienie zależności między stadium zaawansowania choroby a obecnością lokalnych zwężeń naczyń tętnicznych oraz objawów ucisku na skrzyżowaniach tętniczko-żylnych (16). Można zatem wnioskować, że zmiany w obrębie ściany naczyń tętnicznych towarzyszą rozwojowi AMD, a progresją obu zmian patologicznych zawiadują podobne procesy patogenetyczne.

AMD i miażdżycy jako schorzenia o podłożu zapalnym

W ujęciu tradycyjnym miażdżycy definiowana jest jako progresywna dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zwykle związana

z obecnością pierwotnych zaburzeń metabolicznych, m.in. podwyższonym poziomem lipidów krążących w osoczu. Doniesienia z ostatnich lat jednoznacznie wskazują, że zaawansowane zmiany patologiczne w obrębie ścian tętnic, zwłaszcza pod postacią powikłanych blaszek miażdżycowych, charakteryzuje współistnienie odczynu zapalnego. Proces miażdżycowy postrzegany jest zatem aktualnie jako przewlekły, heterogeny proces zapalno-immunologiczny, będący skutkiem długotrwałej odpowiedzi obronnej na czynniki uszkodzające ścianę naczyń (17).

Podobnie jak w przypadku patogenyzy miażdżycy coraz więcej danych dowodzi istnienia przewlekłego procesu zapalnego u podłoża rozwoju AMD (3). W badaniach histologicznych wykazano, że zarówno druzy, jak i błony podsiatkówkowe rozwijające się w przebiegu wysiękowej postaci AMD zawierają liczne komórki zapalne, w tym granulocyty, limfocyty, makrofagi czy komórki dendrytyczne. Co ciekawe, poziom proangiogenego czynnika VEGF, oceniany w zmienionej chorobowo siatkówce, jest proporcjonalny do zawartości makrofagów w tkance (18). W badaniach doświadczalnych potwierdzono kluczową rolę komórek zapalnych w rozwoju CNV. Dowiedziono ponadto, że farmakologiczna supresja zarówno makrofagów, jak i granulocytów hamuje rozwój naczyń krwionośnych w siatkówce, a także przyczynia się do znaczącego spadku produkcji VEGF (19). Warto zwrócić uwagę na to, że miejscowy stan zapalny w zmienionej chorobowo siatkówce oka znajduje odzwierciedlenie w ogólnoustrojowej aktywacji układu odpornościowego. Istnieją doniesienia wykazujące wzrost stężenia białka ostrej fazy – CRP – oraz interleukiny-6 we krwi obwodowej u chorych na AMD (20). Na podstawie tych obserwacji można zatem wnioskować o ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej organizmu, towarzyszącej miejscowym ogniskom w obrębie siatkówki oka. Szczególną uwagę zwraca fakt, że zarówno białko CRP, jak i IL-6 należą do ustalonych markerów procesu miażdżycowego, które są przydatne w określaniu zagrożenia wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Coraz więcej danych wskazuje na nadrzędną rolę układu dopełniacza w inicjowaniu miejscowej odpowiedzi zapalnej w przebiegu zarówno AMD, jak i chorób o podłożu miażdżycowym. W świetle ostatnich doniesień układ dopełniacza jest – jak się wydaje – krytycznym czynnikiem w patofizjologicznej sekwencji zdarzeń prowadzących do progresji wymienionych schorzeń (21). Zwraca uwagę fakt, że zarówno w blaszkach miażdżycowych, jak i w obrębie zmienionej BB w przebiegu AMD obecne są składowe dopełniacza. Ten istotny element stanowi dodatkowe potwierdzenie wspólnego podłoża patofizjologicznego tych zmian. Na uwagę zasługuje również fakt, że ryzyko rozwoju zarówno AMD, jak i zmian miażdżycowych wzrasta u pacjentów obciążonych polimorfizmem genu białka H układu dopełniacza. Dowiedziono, że opisana mutacja znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia AMD: 2–4-krotnie w przypadku heterozygot oraz 5–7-krotnie w odniesieniu do homozygot. Ponadto pacjenci będący homozygotycznymi nosicielami nieprawidłowego genu prawie dwa razy częściej zapadają na chorobę niedokrwienną pod postacią zawału mięśnia sercowego. Znacznie częściej w tej grupie pacjentów obserwuje się także inne powikłania naczyniowe, w tym udar mózgu (22). W licznych modelach zwierzęcych dowiedziono, że wyłączenie genów kodujących składowe dopełniacza lub ich farmakologiczne zablokowanie hamują nie tylko

rozwój neowaskularyzacji w przebiegu AMD, lecz także rozwój blaszki miażdżycowej w naczyniach tętniczych (17, 21). Ponadto wiele danych wskazuje, że zarówno AMD, jak i chorobom o podłożu miażdżycowym towarzyszą nie tylko miejscowe pobudzenie układu dopełniacza, ale także jego ogólnoustrojowa aktywacja. Dowiedziono, że podwyższony poziom białek układu dopełniacza we krwi znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zawału serca czy nadciśnienia tętniczego. Wzrost stężenia składowych dopełniacza w osoczu obserwowano także w przebiegu AMD. W naszych badaniach potwierdziliśmy podwyższony poziom składowej C3a dopełniacza w osoczu u pacjentów z wysiękową postacią tej choroby. Co więcej, wykazaliśmy, że poziom analizowanego czynnika we krwi obwodowej u pacjentów z udokumentowaną miażdżycą był istotnie wyższy niż u pacjentów nieobciążonych tą chorobą (23). Należy podkreślić fakt, że wyniki badań zespołu, do którego należę, są pierwszym kompleksowym doniesieniem, w którym oceniono ogólnoustrojową aktywację układu dopełniacza u pacjentów z AMD w konfiguracji ze współtowarzyszącymi mu schorzeniami o tle miażdżycowym takimi jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu itp. Wiele wskazuje więc, że prawidłowa regulacja kaskady układu dopełniacza odgrywa istotną rolę nie tylko w rozwoju AMD, lecz także w utrzymaniu homeostazy naczyniowej.

Na obecnym etapie wiedzy wydaje się zatem, że procesy zapalne zarówno na poziomie lokalnym, jak i o charakterze uogólnionym odgrywają ważną rolę w progresji AMD i chorób naczyniowych.

Podsumowanie

Niniejsza praca stanowi próbę kompleksowego ujęcia patogenyzy AMD. Przedstawione dane wyraźnie wskazują na istnienie wspólnego mechanizmu patofizjologicznego leżącego u podstaw rozwoju AMD i niedokrwiennych chorób naczyniowych innych narządów (serca, mózgu, itp.). Można zatem wnioskować, że miażdżycy naczyń krwionośnych i AMD stanowią różne manifestacje tej samej choroby indukowanej patologiczną odpowiedzią komórek i tkanek na uszkodzenie wywołane stresem oksydacyjnym i niedokrwieniem. Wobec małej efektywności stosowanych dotychczas metod leczenia AMD i wynikającego z niej ustawicznego poszukiwania nowych strategii terapeutycznych szczególnie poznanie wszystkich mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża rozwoju tej ciężkiej choroby oczu wydaje się niezwykle ważne.

Piśmiennictwo:

1. Ambati J., Ambati B.K., Yoo S.H., Ianchulev S., Adamis A.P.: *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies*. Surv. Ophthalmol. 2003; 48: 257–293.
2. Sivaprasad S., Bailey T.A., Chong V.N.: *Bruch's membrane and the vascular intima: is there a common basis for age-related changes and disease?* Clin. Experiment. Ophthalmol. 2005; 33: 518–523.
3. Donoso L.A., Kim D., Frost A., Callahan A., Hageman G.: *The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Surv. Ophthalmol. 2006; 51: 137–152.
4. Connell P.P., Keane P.A., O'Neill E.C., Altaie R.W., Loane E., Neelam K. i wsp.: *Risk factors for age-related maculopathy*. J. Ophthalmol. 2009; 1–39.

5. Wong T.Y., Klein R., Sun C., Mitchell P., Couper D.J., Lai H. i wsp.: *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Age-related macular degeneration and risk for stroke*. *Ann. Intern. Med.* 2006; 18: 98–106.
6. Hu C.C., Ho J.D., Lin H.C.: *Neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke: a 5-year population-based follow-up study*. *Stroke* 2010; 41: 613–617.
7. Sun C., Klein R., Wong T.Y.: *Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study*. *Ophthalmology* 2009; 116: 1913–1919.
8. Tan J.S., Mitchell P., Smith W., Wang J.J.: *Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 2007; 114: 1143–1150.
9. Tan J.S., Wang J.J., Liew G., Rochtchina E., Mitchell P.: *Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke*. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 509–512.
10. Buch H., Vinding T., La Cour M., Jensen G.B., Prause J.U., Nielsen N.V.: *Age-related maculopathy: a risk indicator for poorer survival in women: the Copenhagen City Eye Study*. *Ophthalmology* 2005; 112: 305–312.
11. Nguyen-Khoa B.A., Goehring E.L., Werther W., Gower E.W., Do D.V., Jones J.K.: *Hospitalized cardiovascular diseases in neovascular age-related macular degeneration*. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126: 1280–1286.
12. Klein R., Clegg L., Cooper L.S., Hubbard L.D., Klein B.E., King W.N. i wsp.: *Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 1203–1210.
13. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., Cotch M.F., Wong T.Y., Liu K. i wsp.: *Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration in a multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis*. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 534–543.
14. Spraul C.W., Lang G.E., Grossniklaus H.E., Lang G.K.: *Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes*. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 44: 10–32.
15. McGwin G. Jr., Xie A., Owsley C.: *The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration*. *Ophthalmology* 2005; 112: 488–494.
16. Liew G., Kaushik S., Rochtchina E., Tan A.G., Mitchell P., Wang J.J.: *Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 2006; 113: 1481–1487.
17. Niculescu F., Rus H.: *The role of complement activation in atherosclerosis*. *Immunol. Res.* 2004; 30: 73–80.
18. Espinosa-Heidmann D.G., Suner I.J., Hernandez E.P., Monroy D., Csaky K.G., Cousins S.W.: *Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization*. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2003; 44: 3586–3592.
19. Zhou J., Pham L., Zhang N., He S., Gamulescu M.A., Spee C. i wsp.: *Neutrophils promote experimental choroidal neovascularization*. *Mol. Vis.* 2005; 16: 414–424.
20. Vine A.K., Stader J., Branham K., Musch D.C., Swaroop A.: *Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration*. *Ophthalmology* 2005; 112: 2076–2080.
21. Bora N.S., Jha P., Bora P.S.: *The role of complement in ocular pathology*. *Semin. Immunopathol.* 2008; 30: 85–95.
22. Kardys I., Klaver C.C., Despret D.D., Bergen A.A., Uitterlinden A.G., Hofman A. i wsp.: *A common polymorphism in the complement factor H gene is associated with increased risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 18: 1568–1575.
23. Machalińska A., Dzieziejko V., Mozolewska-Piotrowska K., Karczewicz D., Wiszniewska B., Machaliński B.: *Elevated plasma levels of C3a complement compound in the exudative form of age-related macular degeneration*. *Ophthalmic. Res.* 2009; 42: 54–59.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.01.2011 r. (1265)
Zakwalifikowano do druku 30.09.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr hab. n. med. Anna Machalińska
Klinika Okulistyki PUM
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
e-mail: annam@pum.edu.pl