

*Irmína Jankowska-Lech, Iwona Grabska-Liberek, Aldona Krzyżewska-Niedziałek,
Marta Pietruszyńska

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – choroba starzejących się społeczeństw

Age-related macular degeneration (AMD) – disease of ageing society

Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Iwona Grabska-Liberek, prof. nadzw.

Streszczenie

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia centralnego u osób starszych. Chorobą tą dotkniętych jest około 25 milionów ludzi na całym świecie. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju AMD są: wiek powyżej 50 r.ż., predyspozycje genetyczne oraz palenie papierosów. Zmiany chorobowe rozwijają się w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki oraz przyległych włóscinek naczyniówki, rozpoczynając się w nabłonku barwnikowym. Patogeneza AMD jest wieloczynnikowa i pozostaje wciąż niejasna. Prawdopodobnie na naturalny proces starzenia się siatkówki nakładają się: nasilony stres oksydacyjny, nadmierna aktywacja dopełniacza i rozwijające się przewlekłe zapalenie w przestrzeni podsiatkówkowej. Na przebieg tych procesów mają wpływ czynniki genetyczne, w szczególności geny kodujące regulatory i składowe dopełniacza oraz czynniki środowiskowe, takie jak dieta uboga w antyoksydanty czy palenie tytoniu. Stresowi oksydacyjnemu na poziomie siatkówki sprzyjają panujące tam warunki: intensywny metabolizm tlenowy, stała ekspozycja na światło, obecność fotouczulaczy i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Badania dowodzą, że szczególnie oksydacja kwasu dekozaheksaenowego (DHA) może odgrywać istotną rolę w inicjacji AMD. Powstający w wyniku utleniania DHA karboksyetylopirol (CEP) łączy się z białkami, tworząc immunogenne addukty. Zmodyfikowane przez CEP białka stymulują układ odpornościowy poprzez aktywację dopełniacza. Prowadzi to do rozwoju zapalenia w przestrzeni podsiatkówkowej. Addukty CEP mogą być więc sygnałem zapalnym generowanym przez samą siatkówkę, który za pośrednictwem dopełniacza inicjuje rozwój AMD. W pracy tej przedstawione zostaną aktualne poglądy dotyczące czynników ryzyka oraz patogenyzy AMD.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, AMD, nabłonek barwnikowy siatkówki, stres oksydacyjny, układ dopełniacza, zapalenie, addukty CEP, lipofuscyna, antyoksydanty

Summary

Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness in elderly population. About 25 millions of individuals are affected with AMD. The most consistent risk factors associated with this ocular condition are increasing age, genetic predisposition and cigarette smoking. Lesions develop within the outer retina and adjacent choroidal capillaries, starting in pigment epithelium cells. The pathogenesis of AMD is multifactorial and remains unclear. Probably aging processes are superimposed by increased oxidative stress, excessive activation of complement and chronic inflammation in subretinal space. Genetic factors, particularly genes encoding complement regulators and components seem to play an important role in pathogenesis of AMD. Environmental factors such as low intake of diet antioxidants and tobacco smoking contribute to risk. Oxidative stress in pigment epithelium is hypothesized to be a major contributor to the development of AMD. Intense oxidative metabolism within outer retina, constant exposure to light, presence of photosensitizers and polyunsaturated fatty provide a permissive environment for oxidative damage. Carboxyethylpyrrole (CEP) adducts generated from the oxidative damage of docosahexaenoic acid (DHA) may play a role in initiation of AMD. CEP adducts are antigenic and stimulate immune system which leads to complement-mediated disease during aging. This CEP adduct might be the inflammatory signal from the outer retina that initiates AMD. This paper present the current views on the risk factors and pathogenesis of AMD.

Key words: age-related macular degeneration, AMD, retinal pigment epithelium (RPE), oxidative stress, complement system, inflammation, CEP adducts, lipofuscin, antioxidants

WSTĘP

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest chorobą, której w ostatnich latach poświęcane jest wiele uwagi. AMD prowadzi do utraty widzenia centralnego na skutek zajęcia procesem chorobowym plamki, czyli obszaru siatkówki oka odpowiedzialnego za precyzyjne widzenie. **Choroba ta pojawia się po 50 r.ż. i w krajach wysoko rozwiniętych stanowi ona najważniejszą przyczynę ślepoty prawnej u osób po 65 roku życia** (1, 2). W początkowym okresie rozwoju choroby na dnie oka obserwowane są pojedyncze druzy, przegrupowania barwnika i niewielkie zmiany zanikowe. Pacjenci mogą podawać nieznaczne krzywienie obrazu (metamorfozy), obniżenie kontrastu i pogorszenie widzenia kolorów. Z czasem choroba może rozwinąć się w kierunku zaniku geograficznego (postać niewysiękowa) lub neowaskularyzacji (postać wysiękowa) (3). Stany te określane są jako zaawansowane AMD i powodują znaczne pogorszenie widzenia centralnego. Zanik geograficzny i błona neowaskularna mogą współwystępować u jednego pacjenta, również w tym samym oku. Czas rozwoju zaawansowanej postaci AMD może wahać się od kilku tygodni do kilku lat. Początkowe zmiany zwyrodnieniowe w siatkówce, jak również zaawansowany zanik geograficzny można określić zbiorczą nazwą „postać sucha AMD”. Z kolei postać choroby, gdy obecna jest neowaskularyzacja, określa się jako wysiękowe/mokre AMD. Postać sucha AMD jest postacią częściej pojawiającą się, dotyczy 80-90% wszystkich przypadków. Postać wysiękowa występuje u 10-20% chorych. Ta ostatnia mimo że jest rzadsza, to groźniejsza, ponieważ może w krótkim czasie spowodować znaczne obniżenie ostrości wzroku. Podział ten ma również znaczenie praktyczne, ponieważ dostępne obecnie na świecie leczenie ma zastosowanie jedynie w postaci wysiękowej.

Mimo możliwości leczenia AMD nadal pozostaje schorzeniem mogąącym prowadzić do znacznej dysfunkcji wzroku i obniżenia jakości życia osób starszych. W tej pracy przedstawione zostaną obecne poglądy na temat czynników ryzyka oraz mechanizmu rozwoju AMD.

EPIDEMIOLOGIA

AMD dotkniętych jest około 25 milionów ludzi na całym świecie. W Polsce liczbę chorych szacuje się na 1,2 mln (1). Potrojenie liczby zachorowań ma nastąpić w ciągu najbliższych 25 lat, co oczywiście jest związane z procesem starzenia się społeczeństw. Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań populacyjnych obejmujących osoby rasy białej można stwierdzić, że wskaźnik chorobowości (tj. liczba epizodów choroby, które występują w danej populacji w określonej chwili lub okresie) zawiera się w przedziale od 5,5 do 20,9%, a dla postaci późnej AMD od 0,5 do 1,9%. Chorobowość wzrasta z wiekiem. W grupie osób między 55 a 64 rokiem życia wynosi od 2,8 do 14,4% (postać późna od 0,2 do 0,6%), a powyżej 85 roku życia od 26,6 do 46,5% (postać późna od 11 do 18,5%). Pięcioletnia za-

chorowalność (tj. liczba świeżych epizodów choroby, które wystąpiły w danej populacji w określonym przedziale czasowym) również rośnie z wiekiem. Dla osób między 43 a 54 rokiem życia wynosi 3,6% (postać późna 0%), powyżej 75 roku życia 23,3% (postać późna 3,9%) (1).

CZYNNIKI RYZYKA

W świetle najnowszych badań AMD uznawane jest za chorobę uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną wielogenowo, o późnym początku (podobnie jak choroba Alzheimera), na którą wpływ mają odżywianie i czynniki środowiskowe (2, 4).

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia AMD jest wiek. Wszystkie dotychczas przeprowadzone badania populacyjne wykazały wzrost zachorowalności na tę chorobę wraz z wiekiem (1, 5).

Zachorowalność na zaawansowaną postać AMD jest częstsza wśród osób rasy białej w porównaniu z osobami innych ras, mimo że częstość występowania druzów jest niezależna od rasy. Prawdopodobnie większa ilość melaniny w siatkówce zwiększa możliwości usuwania wolnych rodników tlenowych przez komórki nabłonka barwnikowego, a przez to chroni przed rozwojem zaawansowanego AMD (6).

Znaczenie czynników dziedzicznych jest już od dawna udokumentowane. Podkreśla się fakt zwiększonej częstości występowania starczego zwyrodnienia plamki u członków rodziny osoby chorej. Liczne badania wykazały rodzinne występowanie AMD oraz 100% współwystępowanie tej choroby u bliźniąt homozygotycznych (4).

Badania z ostatnich lat znalazły związek między AMD a niektórymi wariantami genów kodujących czynnik H dopełniacza (7, 8). Rolę w rozwoju AMD odgrywają również geny kodujące czynniki I oraz B oraz składowe dopełniacza 2 i 3 (C3, C2). Nadmierna aktywacja dopełniacza odgrywa rolę w patogenezie zmian zwyrodnieniowych siatkówki związanych z wiekiem. Te obserwacje sugerują, że podobnie jak w przypadku innych związanych z wiekiem schorzeń (np. choroby Alzheimera czy miażdżycy), powstawanie AMD wiąże się z komponentą zapalną.

Związek innych genów, np. kodujących lipazę wątrobową i metaloproteinazę wydaje się mieć również związek z ryzykiem zachorowania na AMD (9, 10).

Znacząca większość badaczy jest zgodna co do tego, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na AMD i wzrasta ono wraz z ilością wypalanych papierosów na dzień. Dopiero po 20 latach od zaprzestania palenia ryzyko zrównuje się z tym, jakie jest u osób nigdy niepalących. Wpływ palenia na siatkówkę oka związany jest prawdopodobnie ze wzmaganiem stresu oksydacyjnego (11-13).

Obecność AMD w jednym oku stanowi ryzyko pojawienia się zmian w drugim oku (ryzyko określane jest dla postaci wysiękowej na 26-42%, dla postaci suchej na 25% – w ciągu 5 lat) (14).

Inne czynniki ryzyka, o mniejszym znaczeniu, których związek z AMD nie został potwierdzony w części

badań populacyjnych, to: nadwzroczność, jasny kolor tęczówek, przebyta operacja zaćmy, schorzenia sercowo-naczyniowe, wysoki wskaźnik BMI, przewlekła ekspozycja na światło widzialne oraz płeć żeńska. Nie potwierdzono jednoznacznie, aby płeć pacjenta wpływała na częstość zachorowania, AMD w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety, jednak u osób po 75 roku życia częściej z powodu AMD chorują kobiety. Wpływ na rozwój AMD mają również złe nawyki żywieniowe oraz związana z tym niska zawartość antyoksydantów w osoczu krwi oraz wysoki poziom cholesterolu (15-17).

Niektóre badania wykazały związek między dużym spożyciem głównych karotenoidów występujących w siatkówce oka, tj. luteiny i zeaksantyny a niższym ryzykiem rozwoju neowaskularnej postaci AMD. Inni autorzy nie znaleźli jednak takiego związku. Karotenoidy oczne pochłaniają promieniowanie krótkofalowe oraz pełnią funkcję „zmiataczy” wolnych rodników, zmniejszając fotochemiczne uszkodzenia DNA komórkowego, lipidów błonowych i białek (18, 19).

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe szeregu omega-3 wchodziły w skład błon komórkowych fotoreceptorów. Głównym źródłem tych kwasów są ryby. W niektórych badaniach znaleziono zależność między wysokim spożyciem ryb a niższym ryzykiem wystąpienia zaawansowanej postaci AMD (20, 21).

PATOMECHANIZM AMD

AMD rozwija się w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego, błony Brucha) oraz przyległych, odżywiających powyższe warstwy komórek włóscinek naczyniówki. Nabłonek barwnikowy siatkówki (nbs) zajmuje centralne miejsce w patogenezie AMD. Jest to pojedyncza warstwa postmitotycznych komórek zawierająca w swoim wnętrzu liczne melanosomy. Nbs wykazuje bardzo intensywny metabolizm. Najważniejsze funkcje tych komórek to: regeneracja pigmentów wzrokowych niezbędnych w procesie odbierania bodźców wzrokowych, utrzymanie dwóch przestrzeni międzykomórkowych: międzyreceptorowej oraz błony Brucha, transport wody i jonów między fotoreceptorami i choriokapilarami oraz fagocytoza „zużytych” zewnętrznych segmentów czopków i pręcików (22). Sfagocytowane fragmenty fotoreceptorów łączą się z lizosomami w obrębie nbs, tworząc fagolizosomy. Substancje obecne w tych fagolizosomach to pigmenty wzrokowe, lipidy błonowe zawierające m.in. fragmenty i metabolity wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz różne związki zaangażowane w proces odbioru bodźców wzrokowych, w tym ich produkty uboczne o potencjale cytotoksycznym (18). Ponieważ podaż wspomnianego materiału przewyższa zdolności enzymów lizosomalnych do ich degradacji, dochodzi do gromadzenia się we wnętrzu fagolizosomów nierozpuszczalnych złogów określanych jako lipofuscyna. Gromadzenie się powyższych złogów zaczyna się już w 2 roku życia. Nasilający się

wraz z wiekiem proces lipofuscynogenezy nie jest cechą charakterystyczną dla komórek RPE, zachodzi on w wielu typach komórek postmitotycznych (np. kardiomiocytach czy neuronach), dlatego też lipofuscyna często nazywana jest „barwnikiem starości”. Jednak lipofuscyna „oczna” różni się od innych pigmentów starości unikatowym składem, dominują tu fotowrażliwe i cytotoksyczne składniki, np. wysoce fotocytotoksyczny bis-retinoid pirymidoniowy, znany pod skrótową nazwą A2E. Materiał z przeładowanych fagolizosomów z czasem wycieka do cytoplazmy i dalej na zewnątrz komórek nabłonka barwnikowego, w kierunku błony Brucha. A2E może powodować uszkodzenie DNA oraz mitochondriów komórek nabłonka barwnikowego i w efekcie apoptozę tych komórek. Ważną cechą A2E jest też zdolność do absorpcji światła widzialnego, szczególnie niebieskiego, co skutkuje fotolizą komórek nabłonka barwnikowego (18, 22). Produkty fotodegradacji składników lipofuscyny mogą też powodować aktywację dopełniacza na powierzchni błony Brucha.

Uszkodzone komórki nabłonka barwnikowego powodują napływ komórki dendrytycznych – DC1 prezentujących antygen. Te ostatnie stanowią duży odsetek masy druzów (22). Druzy są to żółtawe złogi znajdujące się między błoną Brucha a warstwą komórek nabłonka barwnikowego. Są to jedne z pierwszych widocznych oftalmoskopowo zmian charakterystycznych dla AMD. W składzie druzów znaleziono również różne lipidy i białka o typowej lokalizacji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej, białka osocza oraz związane z aktywnością układu odpornościowego, głównie układu dopełniacza. Skład druzów sugeruje, że na proces powstawania zmian chorobowych w AMD ma wpływ stan zapalny w przestrzeni podsiatkówkowej (23, 24). Niektóre z substancji wchodzących w skład druzów powodują lokalną aktywację dopełniacza. Jedną z takich substancji jest amyloid-B, prawdopodobnie związany ze spożywaniem dużej ilości cholesterolu. Inny składnik druzów – 7-ketocholesterol, jest silnym inicjatorem zapalenia. 7-ketocholesterol jest utlenioną formą cholesterolu i powstaje w nieenzymatycznej reakcji tego ostatniego z wolnym rodnikiem tlenowym (25).

Zapalenie chroni przed niebezpiecznymi bodźcami, przywraca normalną homeostazę tkanek. W AMD mamy do czynienia ze stanem zapalnym bez objawów klasycznego zapalenia, tzw. „parainflammation”. Jest to tkankowa odpowiedź adaptacyjna na czynniki stresowe. Takimi czynnikami stresowymi są składniki lipofuscyny i druz. Dochodzi do przewlekłego lokalnego zapalenia w siatkówce, zmian w aktywacji układu dopełniacza, naciekania siatkówki makrofagami, limfocytami T i komórkami tucznymi z krwi (18, 26).

Wszystkie opisane powyżej procesy powodują ostatecznie śmierć komórek nabłonka barwnikowego oraz w dalszej kolejności całkowicie zależnych od nich fotoreceptorów. Towarzyszący temu zanik choriokapilar dopełnia obrazu atrofii geograficznej, czyli zaawansowanej suchej postaci AMD.

W wysiękowej postaci AMD według niektórych badań utrata włóściwek naczyńki prawdopodobnie jest pierwszym uszkodzeniem w obrębie kompleksu fotoreceptory/nbs/błona Brucha/choriokapilary (27). Może być to spowodowane zwężeniem dużych naczyń naczyńki i zmniejszeniem przez to dopływu krwi do choriokapilar. Ponadto przewlekły stan zapalny w otoczeniu włóściwek z gromadzeniem składników dopełniacza oraz CRP stwarza toksyczne środowisko, co powoduje ich dysfunkcję i zanikanie, a w dalszej kolejności niedotlenienie komórek nabłonka barwnikowego. Niedotlenione komórki nbs produkują następnie śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń – VEGF. Dochodzi do miejscowej przewagi czynników proangiogennych nad antyangiogennymi. VEGF stymuluje wzrost nowych naczyń z choriokapilar i w efekcie powstanie błony neowaskularnej. Przeciek składników osocza z błony neowaskularnej, formowanie blizny oraz brak składników odżywczych powodują ostatecznie śmierć fotoreceptorów (27).

ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO W POWSTAWANIU AMD

Dużą rolę w złożonym mechanizmie powstawania zmian starczych w plamce żółtej przypisuje się działaniu stresu oksydacyjnego, czyli zaburzeniu równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania. W stresie oksydacyjnym więcej wolnych rodników tlenowych powstaje niż jest usuwanych bądź neutralizowanych. Wolny rodnik to atom lub cząsteczka mająca jeden lub więcej niesparowanych elektronów na orbicie walencyjnej. Wolne rodniki charakteryzują się dużą reaktywnością i szybko wchodzi w reakcje z wieloma różnymi cząsteczkami przez pozbycie się pojedynczego elektronu lub przyłączenia drugiego elektronu od innej cząsteczki (28, 29). Wśród wolnych rodników ważną grupę stanowią wolne rodniki tlenowe (WRT), do których zalicza się anionorodnik ponadtlenkowy i rodnik hydroksylowy. WRT należą do szerszej grupy wysoce reaktywnych związków, tzw. reaktywnych form tlenu (RFT). Przykładem takiej reaktywnej cząsteczki jest nadtlenek wodoru, łatwo ulegający rozpadowi np. do rodnika hydroksylowego. Konsekwencją działania reaktywnych form tlenu jest uszkodzenie składników komórkowych, tj. lipidów błonowych, białek, węglowodanów oraz kwasów nukleinowych w komórkach nabłonka barwnikowego oraz fotoreceptorach siatkówki (18, 30, 31).

Oko jest w dużym stopniu narażone na niszczący wpływ wolnych rodników tlenowych ze względu na wysokie ciśnienie parcjale tlenu w zewnętrznych warstwach siatkówki oraz stałą ekspozycję na światło – szczególnie wysokoenergetyczne krótkofalowe widmo niebieskie. Obecność tlenu i fotonu jest wystarczającym warunkiem do powstawania rodników. Dodatkowo reakcje fotochemiczne zachodzące w warstwie fotoreceptorów „produkują” bardzo wiele nadreaktywnych form tlenu. Duża aktywność fagocytarna komórek nabłonka barwnikowego siatkówki w stosunku do

zewnętrznych segmentów fotoreceptorów jest również źródłem stresu oksydacyjnego – tzw. wybuchu oddechowego (ang. *respiratory burst*). Stres oksydacyjny jest wzmagany również przez gromadzącą się wraz z wiekiem lipofuscynę. Badania wykazały, że składnik lipofuscyny – A2E, przy jednoczesnej ekspozycji na światło niebieskie uczestniczy w dalszym promowaniu tworzenia wolnych rodników tlenowych (32, 33). Dodatkowo w obecności lipofuscyny i jednoczesnej ekspozycji na światło zmniejsza się aktywność enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej – SOD, peroksydazy i reduktazy glutationowej) w komórkach nabłonka barwnikowego (33).

Jak wspomniano wyżej, reaktywne formy tlenu reagują z lipidami, białkami, węglowodanami i kwasami nukleinowymi, uszkadzając je. Uszkodzenia białek przez RFT mogą dotyczyć zarówno białek strukturalnych, jak i enzymatycznych. Oksydacja powoduje utratę aktywności biologicznej białka. RFT w reakcji z cukrami, np. kwasem hialuronowym, rozrywają wiązania glikozydowe, co prowadzi do depolimeryzacji wielocukru. Skutkiem tego jest np. zmiana właściwości roztworów zawierających ten kwas. Uszkodzenie reszt cukrowych glikolipidów i glikoprotein na powierzchni komórek powoduje zmianę właściwości antygenowych tych cząsteczek, a tym samym komórek, co może indukować wytworzenie przeciwciał przeciw własnym komórkom organizmu (28, 33). Mutacje DNA w wyniku utleniania kwasów nukleinowych prowadzą do gromadzenia się nieprawidłowych białek w komórkach. Biologicznym skutkiem peroksydacji fosfolipidów błonowych jest zmiana właściwości fizycznych błon komórkowych. Obniżenie hydrofobowości błony, wzrost przepuszczalności dla jonów wodoru, zmiany potencjałów błonowych oraz zahamowanie aktywności białek transportujących prowadzą do utraty integralności błon wewnątrzkomórkowych i błony cytoplazmatycznej, a następnie do śmierci komórki (28, 33). Błony komórkowe fotoreceptorów zawierają bardzo dużo wielonienasyconych kwasów tłuszczowych – szczególnie kwasu dekozaheksaenowego (DHA). Kwas ten ma największą liczbę wiązań podwójnych spośród kwasów nienasyconych. Peroksydacja kwasów tłuszczowych jest tym większa, im więcej dany związek zawiera podwójnych wiązań C=C w łańcuchu węglowodorowym.

Wydaje się, że oksydacja kwasu DHA może odgrywać istotną rolę w inicjacji AMD. W wyniku utleniania DHA powstaje karboksyetylopirol (CEP). CEP łączy się z białkami, tj. z grupą aminową aminokwasów lizyny, cystyny i histydyny, tworząc immunogenne addukty/koniugaty. Stężenie adduktów CEP wzrasta u wszystkich ludzi wraz z wiekiem zarówno w siatkówce, jak i w osoczu. Zostały one również wykryte w druzach. Wydaje się, że są one zaangażowane w rozwój AMD, ponieważ ich stężenie w surowicy pacjentów z AMD jest znacznie wyższe niż u zdrowych osób w tej samej grupie wiekowej. Zmodyfikowane przez CEP białka mają właściwości antygenowe i stymulują układ odpornościowy do produkcji przeciwciał przeciwko nim.

U osób z prawidłowym systemem ochrony przeciwko uszkodzeniom oksydacyjnym tylko niewielka ilość CEP jest wytwarzana. W sytuacji jednak, gdy system antyoksydacyjny jest osłabiony (np. przez palenie tytoniu), duża ilość CEP jest generowana, powodując pobudzenie układu dopełniacza i zwiększoną odpowiedź zapalną w siatkówce (szczególnie u osób z zaburzeniami hamowania układu dopełniacza). W takiej sytuacji ryzyko rozwoju zaawansowanej postaci AMD jest znacznie podwyższone. Addukty CEP mogą być więc sygnałem zapalnym generowanym przez siatkówkę, który za pośrednictwem dopełniacza inicjuje rozwój AMD (34, 35).

Aktywność reaktywnych form tlenu w organizmach żywych przyczyniła się do wykształcenia w procesie ewolucji licznych mechanizmów obronnych, również w siatkówce. Ich zadaniem jest utrzymanie komórkowej homeostazy w procesach oksydacyjno-redukcyjnych. W komórkach nabłonka barwnikowego oraz fotoreceptorach stwierdzono obecność białek enzymatycznych rozkładających RFT. Do enzymów tych należą: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza oraz peroksydaza glutationowa (36, 37). Inne składowe systemu antyoksydacyjnego to witamina C, E, karotenoidy oraz mikroelementy (cynk i selen) warunkujące prawidłowe działanie enzymów antyoksydacyjnych. Naturalną barierą chroniącą tylny biegun siatkówki jest przedreceptorowy filtr utworzony przez karotenoidy – luteinę i zeaksantynę. Karotenoidy te „zmiatają” wolne rodni-

ki oraz pochłaniają rodnikogenne światło niebieskie. Ochronne działanie karotenoidów polega na prewencji, czyli niedopuszczeniu do reakcji reaktywnych form tlenu ze związkami podatnymi na ich działanie (np. fosfolipidami błony komórkowej). W oczach ze zwyrodnieniem plamki stwierdza się istotnie mniejsze stężenie karotenoidów w siatkówce (38). Organizm człowieka nie ma zdolności syntetyzowania wymienionych związków i mikroelementów. Są one jedynie pochodzenia dietetycznego (33). Badania dowiodły, że dieta uboga w antyoksydanty (witaminy C, E, karotenoidy, cynk) oraz małe osoczowe stężenia substancji o działaniu antyoksydacyjnym sprzyjają rozwojowi zwyrodnienia plamki (39).

PODSUMOWANIE

AMD jest chorobą zewnętrznych warstw siatkówki w jej obszarze centralnym, czyli plamce. Dotyka osoby po 50 roku życia. W swej rozwiniętej postaci powoduje dużą dysfunkcję wzroku, mogą skutkować prawą ślepotą. Etiologia AMD jest wieloczynnikowa. Czynniki genetyczne są modyfikowane przez wpływ środowiska i żywienia. Na naturalny proces starzenia się siatkówki nakładają się mechanizmy odgrywające kluczową rolę w powstawaniu AMD, tj. wzmożony stres oksydacyjny, nadmierna aktywacja dopełniacza, zapalenie oraz powstawanie neowaskularyzacji. Procesy te prowadzą ostatecznie do zaniku komórek nabłonka barwnikowego i fotoreceptorów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kałużny BJ: Epidemiologia starczego zwyrodnienia plamki. *Okulistyka* 2002; 2: 5-8.
2. Gorin MB, Breitner JC, De Jong PT et al.: The genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 3: 5-29.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39(5): 367-374 (ISSN: 0039-6257).
4. Myers SM: A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 775-844.
5. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
6. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B et al.: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 564-572 (ISSN: 0003-9950).
7. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ et al.: Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308(5720): 421-424 (ISSN: 1095-9203).
8. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S et al.: Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308(5720): 419-421 (ISSN: 1095-9203).
9. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R et al.: Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Apr 20; 107(16): 7395-7400.
10. Chen W, Stambolian D, Edwards AO et al.: Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Apr 20; 107(16): 7401-7406.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 103-110.
12. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE et al.: A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996 Oct 9; 276(14): 1141-1146 (ISSN: 0098-7484).
13. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE et al.: A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996 Oct 9; 276(14): 1147-1151 (ISSN: 0098-7484).
14. Macular Photocoagulation Study Group: Five year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(9): 1189-1199.
15. Kałużny BJ, Kałużny JJ: Czynniki ryzyka i profilaktyka starczego zwyrodnienia plamki. *Okulistyka* 2002; 2: 9-14.
16. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE: Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(4): 514-518 (ISSN: 0003-9950).
17. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE et al.: The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5): 671-679 (ISSN: 0003-9950).
18. Wiktorowska-Owczarek A, Nowak JZ: Patogeneza i profilaktyka AMD: rola stresu oksydacyjnego i antyoksydantów. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2010; 64: 333-334, e-ISSN 1732-2693.
19. Bian Q, Gao S, Zhou J et al.: Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2012 Jun 23: 1298-1307.

20. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY et al.: Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(6): 826-833 (ISSN: 1538-3601).
21. Seddon JM, George S, Rosner B: Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(7): 995-1001 (ISSN: 0003-9950).
22. Paulus TVM de Jong: Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474-1485.
23. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al.: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002 Sep; 134(3): 411-431.
24. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E et al.: Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Feb 14; 103(7): 2328-2333 [Epub 2006 Feb 1].
25. Sparrow JR, Ueda K, Zhou J: Complement dysregulation in AMD: RPE-Bruch's membrane-choroid. *Mol Aspects Med* 2012 Aug; 33(4): 436-445 [Epub 2012 Apr 5].
26. Buschini E, Piras A, Nuzzi R et al.: Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol* 2011 Sep 15; 95(1): 14-25 [Epub 2011 Jun 28].
27. Bhutto I, Luttly G: Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012 Aug; 33(4): 295-317 [Epub 2012 Apr 21].
28. Bartosz G: Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.
29. Beatty S, Koh H, Phil M et al.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115-134.
30. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD et al.: Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 32.
31. Yu BP: Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74: 139-162.
32. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA: The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Jun; 41(7): 1981-1989.
33. Drobek-Słowik M, Karczewicz D, Safronow K: Potencjalny udział stresu oksydacyjnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2007; 61: 28-37, e-ISSN 1732-2693.
34. Hollyfield JG: Age-related macular degeneration: the molecular link between oxidative damage, tissue-specific inflammation and outer retinal disease: the Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Mar; 51(3): 1275-1281.
35. Ebrahem Q, Renganathan K, Sears J et al.: Carboxyethylpyrrole oxidative protein modifications stimulate neovascularization: Implications for age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Sept 5; 103(36): 13480-13484 [Epub 2006 August 25].
36. Atalla LR, Sevanian A, Rao NA: Immunohistochemical localization of peroxidative enzymes in ocular tissue. *CLAO J* 1990; 16 (suppl. 1): S30-S33.
37. Rao NA, Thaete LG, Delmage JM et al.: Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1778-1781.
38. Skłodowska A, Szaflik J: AMD – profilaktyka i leczenie. *Okulistyka* 2007; 8 specjalne wydanie internetowe.
39. 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 degenerations and vision loss. *AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-1436.

otrzymano/received: 22.09.2013
zaakceptowano/accepted: 04.11.2013

Adres/address:
*Irmína Jankowska-Lech
Klinika Okulistyki CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 629-71-09
e-mail: kl.okulistyki@szpital-orlowskiego.pl