

Veiksniai, lemiantys amžinę geltonosios dėmės degeneraciją: dabartinis požiūris*

Rasa Liutkevičienė¹, Vaiva Lesauskaitė², Virginija Ašmonienė³, Dalia Žaliūnienė¹, Vytautas Jašinskas¹

¹Kauno medicinos universiteto Akių ligų klinika, ²Kauno medicinos universiteto Kardiologijos instituto Kardialinės patologijos klinika, ³Kauno medicinos universiteto Biomedicininių tyrimų instituto Neuromokslų laboratorija

Raktažodžiai: amžinė geltonosios dėmės degeneracija, rizikos veiksniai, genas, neovaskulizacija, matrikso metalo proteinazės.

Santrauka. Amžinė geltonosios dėmės degeneracija – tai geltonosios dėmės pažeidimas, sąlygojantis negrįžtamą centrinio matymo praradimą. Tai dažniausia vyresnių nei 60 metų žmonių aklumo priežastis. Deja, iki šiol nėra visiškai aiškios ligos etiologija bei patogenezė. Manoma, kad amžinė geltonosios dėmės degeneracija yra daugiaveiksnių etiologijos liga, kurios pasireiškimą lemia tiek aplinkos, tiek žmogaus organizmo ypatybių bei genetinių veiksnių sąsaja.

Straipsnyje trumpai apžvelgiami rizikos veiksniai bei jų vaidmuo amžinės geltonosios dėmės degeneracijos patogenezėje, tokie kaip paciento amžius, lytis, rūkymas, rainelės spalva, mitybos įpročiai, kūno masės indeksas, oksidacinis stresas, genetiniai veiksniai (komplemento H faktorius, apolipoproteinas E ir kiti). Aptarta gyslainės neovaskulizacijos patogenezė, kurioje lemiamas vaidmuo priskiriamas hipoksijai, uždegiminiam procesui bei proteolizinių fermentų veiklai. Didelis dėmesys skiriamas matrikso metalo proteinazėms, ypač matrikso metalo proteinazėms 2 bei 9, atitinkamai želatinazėms A ir B bei matrikso metalo proteinazės 9 geniniam polimorfizmui.

Įvadas

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – tai geltonosios dėmės pažeidimas, sąlygojantis negrįžtamą centrinio matymo praradimą. Visada pažeidžiamos abi akys, tačiau jų pažeidimai gali būti nevienodo intensyvumo. Tai dažniausia išsivysčiusių pasaulio šalių gyventojų aklumo priežastis ir pagrindinė priežastis, sukianti vyresnių nei 60 metų žmonių aklumą (1). Daugiau kaip 30 proc. vyresnių nei 75 metų žmonių nustatoma AGDD, iš jų 6–8 proc. ligos požymiai progresuoja ir gali sąlygoti regėjimo netekimą (2). Epidemiologinių tyrimų, atliktų Australijoje, Europoje ir Šiaurės Amerikoje, duomenimis, AGDD paplitimas svyruoja nuo 0,2 proc. 55–64 metų pacientų grupėje ir didėja iki 13 proc. vyresnių nei 85 metų grupės pacientų (3). Retais atvejais liga gali pasireikšti jaunesniems nei 40 metų žmonėms.

Jungtinės Karalystės 2003 m. aklųjų registro duomenimis, 50 proc. aklųjų nustatyta AGDD (4). Lietuvos valstybinės medicininės socialinės ekspertizės komisijos duomenimis, 2002 m. Lietuvoje tarp pirminio regėjimo neįgalumo priežasčių AGDD sudarė 13,8 proc. ir yra antrojoje vietoje po glaukomos.

Numatoma, kad išsivysčiusiose pasaulio šalyse nuo 1980 iki 2020 m. senyvo amžiaus žmonių populiacija padidės 186 proc., besivystančiose šalyse – 356 proc. (5). Nustatyta, kad amžiaus ilgėjimas yra natūralus AGDD rizikos veiksnys, todėl prognozuojama, kad toks vyresnio amžiaus žmonių skaičiaus augimas sąlygos dažnesnį aklumą. Atsižvelgiant į tai, Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) teigia, kad 2020 m. pasaulyje dėl visų akių ligų bus net 54 milijonai aklųjų, vyresnių nei 60 metų (5).

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūros šaltiniuose įvardytus veiksniai, lemiančius AGDD bei atskleisti šiuolaikinį požiūrį į AGDD patogenezę.

Tinklainės pokyčiai sergant AGDD

Geltonosios dėmės degeneraciniai pokyčiai pasireiškia: drūzų formavimusi, tinklainės pigmentinio epitelio pokyčiais, tinklainės pigmentinio epitelio ir gyslainės choriokapiliarinio sluoksnio, Brucho membranos pažeidimu, centrinės duobutės geografine atrofija, eksudacine geltonosios dėmės degeneracija su gyslainės neovaskulizacija, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka arba submakuliniais disciforminiais

Adresas susirašinti: R. Liutkevičienė, KMU Akių ligų klinika, Eivenių 2, 50009 Kaunas. El. paštas: rliutkeviciene@gmail.com

Correspondence to R. Liutkevičienė, Department of Ophthalmology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: rliutkeviciene@gmail.com

* The full-length article in English can be found at <http://medicina.kmu.lt>

Medicina (Kaunas) 2010; 46(2)

randiniais pokyčiais. Drūzos – tai koloidinių medžiagų (lipidų, fosfolipidų, kolageno) sankaupos, panašios į hialiną. Jos kaupiasi tinklainėje, tarp Brucho membranos ir pigmentinio epitelio. Šis procesas susijęs su tinklainės pigmentinio epitelio ląstelių ir fotoreceptorių progresuojančia degeneracija (6). Drūzos sutrikdo deguonies apykaitą ir nulemia fotoreceptorių degeneraciją, o regėjimo funkcijų pažeidimas koreliuoja su pažeistų fotoreceptorių kiekiu. Geltonosios dėmės centre yra didžiausias fotoreceptorių kiekis, čia dominuoja kolbelės, o ją supančios *parafovea* srityje vyrauja lazdelės. Pradinių stadijų metu daugiausia pažeidžiami fotoreceptoriniai, esantys *parafovea* srityje.

Drūzos skirstomos į kietąsias ir minkštąsias. Kietosios drūzos gali sukelti pigmentinio epitelio ir choriokapiliarinio sluoksnio (toje vietoje, kur yra drūza) atrofiją. Minkštosios drūzos gali susilieti ir sukelti eksudacinę pigmentinio epitelio, o vėliau ir neuroepitelio atšoką. Procesui progresuojant, įauga naujos kraujagyslės, kurios nulemia proceso perėjimą į eksudacinę hemoraginę stadiją.

AGDD jungia pokyčius, vykstančius organizmui senstant kartu su prisidėjusiais patologiniais pokyčiais, svarbiais šios ligos patogenezėje: patogeniniu oksidaciniu stresu, uždegimu, užląstelinės terpės pokyčiais, pakitusia tinklainės pigmentinio epitelio biologine veikla bei genetiniais veiksniais (7).

AGDD rizikos veiksniai

AGDD yra daugiaveiksniškos etiologijos liga, kurios pasireiškimą lemia tiek aplinkos bei rizikos veiksniai, tiek genetiniai. Lentelėje pateikiami įvairių tyrėjų analizuoti veiksniai, galintys turėti įtaką AGDD pasireiškimui. Daugelio tyrėjų nuomone, rizikos veiksniai negali būti vertinami kaip neabejotinai AGDD sukeliančios priežastys. Epidemiologinės studijos AGDD įtraukia į paveldimų ligų sąrašą, nes pastebėta, kad šeimos nariams yra didesnė rizika susirgti AGDD (8, 9). Remiantis dvynių metodu bei sergančiųjų genealoginio medžio analize, nustatytas akivaizdus genetinis polinkis sirgti AGDD (10). J. M. Seddon ir bendraaut. taip pat nustatė, kad tarp giminių ši liga paplitusi žymiai dažniau nei kontrolinėje grupėje (11). Panašų tyrimą atliko C. C. Klaver ir bendraaut. ir nustatė, kad AGDD tikimybė brolių ir seserų, kurie serga AGDD, palikuonims gerokai didesnė palyginus su kontroline grupe (12). Šių studijų duomenimis, svarbiausias ligą lemiantis veiksnys yra paveldimumas, tačiau ne mažiau reikšmingi yra ir aplinkos veiksniai.

AGDD patogenezė – genetiniai veiksniai

G. S. Hageman ir bendraaut. išskėlė hipotezę, kad uždegimas ir kiti imuninio atsako veiksniai gali būti svarbūs skatinant tinklainės drūzų formavimąsi ir AGDD pasireiškimą (30). Šią hipotezę patvirtino kitų tyrėjų darbai (34). Histologiškai ištyrus sergančiųjų AGDD tinklainę ir gyslainę, nustatyti komplemento sistemos komponentai tiek drūzose, tiek pačioje gyslainėje (30). Galimas AGDD patogenezės sąsajas su uždegimu patvirtino ir genetiniai tyrimai. Atlikus sergančiųjų AGDD ir kontrolinės grupės asmenų visuminį genomo tyrimą, nustatytas komplemento H faktoriaus geno haplotipas, didinantis riziką susirgti AGDD (35). Komplemento H faktorius yra kraujo plazmos glikoproteinas, kuris svarbus reguliuojant komplemento sistemos aktyvumą ir apsaugojant savas ląsteles bei audinius nuo pažeidimų, vykstant šios sistemos aktyvinimui (36).

Japonijos mokslininkų N. Gatoh ir bendraaut. 2006 m. atlikto tyrimo duomenimis, komplemento H faktoriaus genas (1q32) nėra pagrindinis genas, sąlygojantis AGDD japonų populiacijoje (37).

B. Gold ir bendraaut. ištyrė dvi nepriklausomas kohortas, kurias sudarė: 900 pacientų, sergančių AGDD, ir 400 kontrolinės grupės asmenų dviejų komplemento sistemos faktorių genetines pažaidas, t. y. genetinius faktoriaus B (BF) (6p21.3) ir antrojo komplemento faktoriaus (C2) (6p21.3) variantus (38). Faktorius B (BF) yra vienas svarbesnių alternatyviojo komplemento sistemos aktyvinimo kelio faktorių. Kitas – C2 yra pradinis įprasto komplemento sistemos aktyvinimo kelio faktorius. Haplotipų analizė parodė statistiškai patikimai vieną „rizikos“ (H1) ir du „apsauginius“ haplotipus. BF geno variantas L9H ir C2 (H10) variantas E318D, taip pat kaip C2 variantas 10-ajame introne ir BF (H7) variantas R32Q lemia mažesnę AGDD riziką (šansų santykis atitinkamai – 0,45 ir 0,36) (38). Kiti tyrėjai taip pat patvirtino komplemento faktoriaus B (BF), C2 bei trečiojo komplemento faktoriaus (C3) genetinių pažaidų ryšį su rizika susirgti AGDD (39, 40).

Apolipoproteino E genas (Apo E) taip pat yra susijęs su AGDD. Apo E koduoja plazmos baltymą, dalyvaujantį cholesterolio ir kitų lipidų apykaitoje (41), taip pat aptinkamas ir drūzose (42, 43). Žinomos trys pagrindinės jo izoformos, besiskiriančios tik viena aminorūgštimi dviejose pirminės baltymo struktūros vietose, bei savo funkcija – tai Apo E2 (Cys 112, Cys 158), Apo E3 (Cys 112, Arg 158) ir Apo E4 (Arg 112, Arg 158), kurias atitinkamai koduoja trys aleliai: epsilon 2, epsilon 3, epsilon 4, (19 chromosoma) (41). Dauguma studijų patvirtina ApoE epsilon 4 alelį

Lentelė. Tirti veiksniai, galintys turėti įtakos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos pasireiškimui

Veiksniai	Poveikis	Literatūra
Amžius	Pagrindinis AGDD pasireiškimui ir progresavimo rizikos veiksnys. Kuo vyresnis žmogus, tuo didesnė AGDD rizika. 10 proc. pacientų 66–74 metų ir 30 proc. pacientų 75–85 metų diagnozuojama AGDD	13
Lytis	AGDD rizika moterims yra didesnė nei vyrams	14
Šeiminių polinkis	Kuo daugiau žmonių šeimoje serga AGDD, tuo didesnė rizika susirgti šia liga kitiems šeimos nariams	8, 9
Rainelės spalva	Kuo šviesesnė rainelė, tuo didesnė rizika susirgti AGDD	15
Rasė/etninė kilmė	AGDD dažniau diagnozuojama baltaodžiams nei juodaodžiams. Mikroskopiniai tyrimai rodo topografinį lipofuscino pasiskirstymą ir padidėjusį jo susikaupimą užpakaliniame akies poliuje ir geltonojoje dėmėje bei atvirkštinių ryši tarp tinklainės pigmentinio epitelio lipofuscino ir melanino koncentracijos. Šis atvirkštinis ryšys yra didesnis baltaodžių akyse nei juodaodžių ir atitinka duomenis tyrimų, kurie parodė, kad AGDD prasideda anksčiau ir dažniau tose akyse, kuriose mažesnė pigmentacija	15, 16
Saulės šviesa	Tyrimų duomenys prieštaringi, viena studija teigia, kad saulės šviesa neturi įtakos AGDD atsiradimui, tačiau kita studija teigia, jog aukštos energijos matoma šviesa turi įtakos AGDD atsiradimui	17, 18
Rūkymas	Du kartus padidina AGDD riziką, o tikimybė susirgti šia liga tiesiogiai priklauso nuo surūkytų cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės. Manoma, kad rūkymas mažina antioksidantų koncentraciją serume, pažeidžia gyslainės kraujotaką, didina geltonosios dėmės oksidacinį pažeidimą ir taip didina AGDD riziką	19
Padidėjęs arterinis kraujo spaudimas	Padidėjęs arterinis kraujo spaudimas 1,5 karto didina eksudacinės AGDD tikimybę	20
Kūno masės indeksas	Nustatyta, kad nutukę asmenys du kartus dažniau serga AGDD	21
Mitybos įpročiai	Didelis riebalų, ypač gyvulinės kilmės, vartojimas yra susijęs su padidėjusia AGDD rizika tiek vyrams, tiek moterims. Žuvies produktų (bent du kartus per savaitę), bet kurios rūšies riešutų vartojimas mažina AGDD tikimybę	21, 22
Oksidacinis stresas	Teigiama, jog, sergant AGDD, tinklainės pigmentinio epitelio lizosomose kaupiasi mažo molekulinio svorio fototoksiniai, oksidaciniai melanino oligomerai, kurie gali būti iš dalies atsakingi už „virškinimo“ greičio mažėjimą išorinio fotoreceptorių segmento tinklainės pigmentiniame epitelyje. Sumažėjęs išorinio fotoreceptorių segmento „virškinimo“ greitis yra siejamas su lipofuscino formavimusi bei AGDD	23
Antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste	Maža vitamino C, E, karotinoidų, cinko ir kitų antioksidantų koncentracija kraujyje ir maiste gali turėti įtakos AGDD	24
Uždegimo žymenų kiekio padidėjimas kraujyje	AGDD susijusi su padidėjusiu leukocitų, fibrinogeno, oksiduoto mažo tankio lipoproteinų, cholesterolio ir C reaktyviojo baltymo kiekiu. C reaktyviojo baltymo ir homocisteino koncentracijos padidėjimas kraujyje yra būdingas šiai ligai	25–28
Uždegimas	Drūzų baltymų sudėtyje esantys imunoglobulinai bei komplemento faktorių komponentai yra siejami su imuninio komplekso nusėdimu (pvz., C5b-9 kompleksas), vadinamaisiais ūminės uždegimo fazės baltymais (pvz., amiloido P komponentu ir α 1-antitripsinu), imuninį atsaką moduluojamaisiais baltymais (pvz., vitronektinu, klusterinu, Apo E, membranos baltymo faktoriu, komplemento receptoriu 1), pagrindinio audinių suderinamumo komplekso II klasės antigenais ir HLA-DR bei ląstelių diferenciacijos antigenais. Vėlesnės stadijos AGDD sąsajas su uždegiminiu procesu rodo gyslainėje randamos daugiabranduolės gigantinės ląstelės bei leukocitai	7, 29, 30
Katarakta	Tikėtinas ryšys tarp senėjimo proceso, pasireiškiančio kataraktos formavimusi su daline branduolio skleroze ir AGDD. Vieni tyrėjai nenustatė ryšio tarp lęšiuko drumstčių ir AGDD, o kiti nustatė ryšį tarp lęšiuko branduolio sklerozės ir AGDD, tretį nurodė, kad sergantiesiems AGDD dažniau randama lęšiuko branduolio sklerozė nei kortikalinės drumstys	17, 31, 32
Kataraktos operacija	Akyse, kurioms buvo atlikta kataraktos operacija, dažniau nei neoperuotose akyse progresavo AGDD ir per penkerius stebėsenos metus pasireiškė vėlyvoji AGDD	31
Vienos akies AGDD	Didina antrosios akies AGDD tikimybę 87 proc. 82 proc. pokyčių antrojoje akyje atsiranda per ketverius metus	33

kaip „apsauginį“ geno variantą, kuris mažina riziką susirgti AGDD (43, 44), taip pat ir vėlyvąja forma (44), taip pat mažinantį riziką susirgti individams, kurių šeimos anamnezėje yra AGDD (45). Epsilon 2 alelis, priešingai – siejamas su didesne AGDD rizika (44, 46). E. H. Souied ir bendraaut. pateikė dvi skirtingas hipotezes, aiškinančias Apo E4 apsauginius mechanizmus formuojantis AGDD. Apo E4 priešingai nei Apo E2 ir 3, neturi disulfidinių tiltelių, todėl, būdamas mažesnio dydžio, gali būti lengviau pernešamas per bazinę membraną. Kitas mechanizmas: Apo E4 pasižymi teigiamu krūviu, kuris mažina bazinės membranos hidrofobiškumą ir sąlygoja geresnį nuosėdų pasišalinimą (44). Pažymėtina, kad ApoE epsilon 4 alelis yra susijęs su hipercholesterolemija ir didesne išeminės širdies ligos rizika, o epsilon 2 alelis yra vertinamas kaip apsauginis šios ligos veiksnys (46).

Gyslainės neovaskulizacija

Dabar vyrauja nuomonė, kad, norint slopinti AGDD procesą, reikia užblokuoti neoangiogenezės grandinę. Manoma, kad pagrindiniai angiogenezę skatinantys veiksniai yra kraujagyslių endotelio augimo faktorius ir fibroblastų augimo faktorius (46). Angiogenezę stabdo: pigmentinio epitelio faktorius, angiostatinas, endostatinas ir kt. Tinklainės hipoksija yra pagrindinis veiksnys, skatinantis neovaskulizaciją. Atsiradus audinių išemijai, didėja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus sekrecija ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus R2 raiška. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius skatina vazodilataciją, didina kraujagyslių pralaidumą ir proteazių aktyvumą. Taip sudaromos sąlygos kraujagyslių tinklo plėtrai į gretimus audinius ir šio kraujagyslinio tinklo remodeliavimuisi (47). Formuojantis naujiems kapiliarams, svarbus tarpląstelinio jungiamojo audinio ir bazinės membranos irimas. Aktyvuotos endotelio ląstelės atpalaiduoja matrikso metalo proteinazes (MMP), kurios, ardydamos bazinę ląstelės membraną, sudaro sąlygas kapiliarams įaugti po tinklaine ir tarp tinklainės sluoksnių. Iš tokių kraujagyslių dažnai kraujuoja, jų sienelės praleidžia skysčius, auga fibrozinis audinys, tinklainė paburksta, blogėja regėjimas. MMP – tai proteoliziniai fermentai, kurie skaido ir modifikuoja beveik visus užląstelinio matrikso komponentus, dalyvauja patologinėje ir fiziologinėje audinių remodeliacijoje (48). Nustatyti 24 skirtingi genai, koduojantys MMP šeimai priklausančių proteazių ekspresiją (49). AGDD etiopatogenezeje didžiausias dėmesys skiriamas MMP-2 ir MMP-9, dar vadinamomis atitinkamai želatinazėmis A ir B, dėl jų ge-

bėjimo *in vitro* skaidyti želatiną (heterogeninį vandenyje tirpių baltymų mišinį, išgautą kolageno dalinės hidrolizės metu). Pacientams, sergantiems AGDD, nustatytas MMP-9 koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje, o tai turi įtakos gyslainės neovaskulizacijos atsiradimui (50). Atlikus pacientų, sergančių AGDD, chirurginiu būdu pašalintos subfoveolinės fibrovaskulinės membranos tyrimą, nustatyta MMP-9 raiška membranos kraštuose ir po tinklainės pigmentinio epitelio ląstelėmis (51). K.Y. Chau ir bendraaut. nustatė, kad sveikų asmenų, sergančiųjų AGDD bei eksudacine AGDD tiriamųjų grupėse, kraujo plazmos MMP-2 koncentracija reikšmingai nesiskyrė, tačiau skyrėsi kraujo plazmos MMP-9 koncentracijos, atitinkamai – 265 ± 134 ng/ml, 659 ± 315 ng/ml ir 740 ± 494 ng/ml ($p=0,008$) (52).

Taigi, AGDD yra būdingas MMP-9 raiškos padidėjimas. Nustatyta, kad MMP-9 citozino-adenino (CA) sekų skaičius promotoriaus regione lemia transkripcijos aktyvumą, t. y. šio geno raišką (53). Pelių mezangiumo ląstelių tyrimai parodė, kad 24 CA sekų pasikartojimas MMP-9 promotoriaus srityje lemia net iki 20 kartų didesnę MMP-9 raišką lyginant su 20 CA pasikartojimu (54). Todėl pastaraisiais metais vis didesnis dėmesys skiriamas MMP-9 mikrosatelitų CA 13–27 sekų promotoriaus regione polimorfizmo sąsajai su eksudacine AGDD. Trieste universitetinėje akių ligų klinikoje (Italija), 2003 m. atlikto tyrimo duomenimis, ilgesni MMP-9 promotoriaus mikrosatelitai susiję su sergančiųjų AGDD gyslainės neovaskulizacija (55). Aleliai su 22 ar daugiau pasikartojimų dažniau aptinkami AGDD pacientų grupėje. Nustatyta, kad asmenų, turinčių bent vieną alelį su ≥ 22 pasikartojimais, rizika susirgti AGDD padidėja dukart. Šis polimorfizmas nėra ligos priežastis, bet didina MMP-9 raišką, o tai gali skatinti kraujagyslių pralaidumą bei gyslainės neovaskulizaciją (55). Nerasta skirtumo tarp pagrindinių AGDD sąlygojančių veiksnių (lytis, amžius, cukrinis diabetas, rūkymas ir dislipidemija) ir MMP-9 polimorfizmo. Vienintelė sąsaja su rizikos veiksniais buvo stipri linijinė koreliacija tarp ilgesnių mikrosatelitų ir padidėjusio KMI (55).

AGDD yra daugiaveiksnių etiologijos liga, kurios pasireiškimą lemia ne tik genetiniai, bet ir aplinkos, ir rizikos veiksniai. Apibendrinus galima teigti, kad svarbiausi patogeneziniai mechanizmai, turintys įtakos AGDD pasireiškimui, yra: drūzų formavimasis, lokalus uždegimas ir neovaskulizacija. Deja, nepaisant moksle naudojamų pažangiausių technologijų, iki šiol nėra visiškai aišku, kas turi įtakos AGDD pradinėms ir vėlesnėms stadijoms.

Factors determining age-related macular degeneration: a current view

Rasa Liutkevičienė¹, Vaiva Lesauskaitė², Virginija Ašmonienė³, Dalia Žaliūnienė¹, Vytautas Jašinskas¹

¹Department of Ophthalmology, Kaunas University of Medicine,

²Department of Cardiac Pathology, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine,

³Laboratory of Neuroscience, Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: age-related macular degeneration; risk factors; gene; neovascularization; matrix metalloproteinases.

Summary. Age-related macular degeneration affects the macula and is the leading cause of significant and irreversible central visual loss. It is the most common cause of visual loss in people older than 60 years. The pathogenesis of age-related macular degeneration is complex and not completely understood. It is thought that age-related macular degeneration has a multifactorial etiology, the development of which may be caused by interrelation of environmental and genetic factors and body characteristics. In this article, risk factors such as age, gender, cigarette smoking, color of the iris, nutrition, body mass index, oxidative stress, and genetic factors (complement factor H gene, Apo E gene, and others) are reviewed. Here, choroidal neovascularization process, in which hypoxia, inflammatory process, and proteolytic enzymes play a determinant role, is discussed. Considerable attention is paid to genetic polymorphism of matrix metalloproteinases, especially to matrix metalloproteinases 2 and 9, respectively gelatinases A and B, also to matrix metalloproteinase 9.

Literatūra

- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:486-95.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:564-72.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108:697-704.
- Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, Rudnicka AR. How big is the burden of visual loss caused by age-related macular degeneration in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:312-7.
- Foster A. Vision 2020: the cataract challenge. *J Comm Eye Health* 2000;13(34):17-9.
- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291-306.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4): 598-614.
- Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998(3);26:203-6.
- Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(3): 171-5.
- Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:775-843.
- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2): 199-206.
- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):1646-51.
- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;11(7):1280-7.
- Busch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(4):409-18.
- Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:109-17.
- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fith KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:145-52.
- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmology* 1989;107(6):875-9.
- Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):750-7.
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19(9):935-44.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(4):636-43.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report No. 19. *Ophthalmology* 2005;112: 533-9.
- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, Gensler GR, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and

- age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):671-9.
23. Sarangarajan R, Apte SP. Melanin aggregation and polymerization: possible implications in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2005;37(3):136-41.
 24. Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM, Hung S, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 2001;11(5):328-36.
 25. Shankar A, Wang JJ, Rohtchina E, Yu MC, Kefford R, Mitchell P. Association between circulating white blood cell count and cancer mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006;166(2):188-94.
 26. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular factors, and age-related maculopathy: Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):583-7.
 27. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291(6):704-10.
 28. Wine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(12):2076-80.
 29. Johnson L, Ozaki S, Staples M, Erickson P, Anderson D. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70:441-9.
 30. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):705-32.
 31. Klein BE, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmology* 1998;116:219-25.
 32. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Study Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
 33. Gudnadottir GS, Magnusson KP, Stefansson E, Jonasson F, Helgadottir G, Sigurdsson H. The time pattern of bilateral exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(3):333-6.
 34. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73(6):887-96.
 35. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):385-9.
 36. De Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151(1):1-13.
 37. Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renaault V, Kuroiwa S, Monet M, et al. No association between complement gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet* 2006;120(1):139-43.
 38. Gold B, Meriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38(4):458-62.
 39. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007;39(10):1200-1.
 40. Francis PJ, Zhang H, DeWan A, Hoh J, Klein ML. Joint effects of polymorphisms in the HTRA1, LOC387715/ARMS2, and CFH genes on AMD in a Caucasian population. *Mol Vis* 2008;14:1395-400.
 41. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507-37.
 42. Dithmar S, Curcio CA, Le NA, Brown S, Grossniklaus HE. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2035-42.
 43. Klaver CC, Kliften M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobde DE, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):200-6.
 44. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353-9.
 45. Davignon J, Cohn JS, Mabile L, Bernier L. Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clin Chim Acta* 1999;28(1-2):115-43.
 46. Lee SH, Schloss GJ, Swain JL. Maintenance of vascular integrity in the embryo requires signaling through the fibroblast growth factor receptor. *J Biol Chem* 2006;275(43):33679-87.
 47. Švagždys S, Lesauskaitė V. Matrikso metalo proteinazės: piktybinių navikų augimo ir plitimo mechanizmai. (Matrix metalloproteinases: the mechanisms of invasion and metastatic development of malignant tumours.) *Medicinos teorija ir praktika* 2007;13(2):132-8.
 48. Lesauskaitė V, Šinkūnaitė G, Benetis R, Grabauskas V, Vaškelytė J, et al. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and dilatative pathology of ascending thoracic aorta. *Medicina (Kaunas)* 2008;44(5):386-91.
 49. Puente XS, Sanchez LM, Overall CM, Lopez-Otin C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat Rev Genet* 2003;4(7):544-58.
 50. Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *Faseb J* 1999;13:781-92.
 51. De La Paz MA, Itoh Y, Toth CA, Nagase H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1256-60.
 52. Chau KY, Sivprasad S, Patel N, Danaldson TA, Luther PJ, Chong NV. Plasma levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 in age-related macular degeneration. *J Hum Hypertens* 2003;17(2):119-24.
 53. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol* 2000;19:623-9.
 54. Fornoni A, Wang Y, Lenz O, Striker LJ, Striker GE. Association of a decreased number of d(CA) repeats in the matrix metalloproteinase-9 promoter with glomerulosclerosis susceptibility in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2068-76.
 55. Fiotti N, Pedio M, Battaglia Parodi M, Atamura N, Uxa L, et al. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration. *Genet Med* 2007;4:272-7.

Straipsnis gautas 2009 09 01, priimtas 2010 02 05

Received 1 September 2009, accepted 5 February 2010