

(25)

# Ocena częstości występowania czynników ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

## *Risk factors evaluation in age – related macular degeneration*

Anna Białek-Szymańska, Marta Misiuk-Hojło, Kamila Witkowska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

### Summary:

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of irreversible loss of central vision in developing countries. Study of risk factors seems to be more significant because of the lack of effective treatment. Exact recognition especially of modifiable risk factors of AMD development could increase prevention and decrease development and progression. The aim of our study was to evaluate selected modifiable and non-modifiable risk factors of AMD. The examination included 44 AMD patients and 30 healthy subjects in control group. In both groups age, sex, eye color, smoking, UV exposition, blood pressure, cholesterol level, type of diet, family history of AMD and cataract surgeries in anamnesis, were defined. The most significant risk factors of AMD development, in presented study were female gender and UV exposition. They increased a risk accordingly 1.55 and 3 times. Iris color and low vitamin and high fat intake in diet were also essential. There was no dependence on approved risk factor such smoking and AMD appearance.

### Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, czynniki ryzyka.

### Key words:

age-related macular degeneration, risk factors.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD) jest przewlekłą, postępującą chorobą siatkówki centralnej, która odgrywa istotną rolę w widzeniu precyzyjnym, a zatem odpowiada za ostrość wzroku, możliwość dostrzegania szczegółów oglądanych przedmiotów, rozpoznawanie barw oraz poczucie kontrastu.

Choroba ta dotyka najczęściej ludzi po 50. roku życia. W krajach uprzemysłowionych jest ona główną przyczyną nieodwracalnej utraty widzenia centralnego wśród osób powyżej 65. roku życia (1,2).

Pomimo intensywnych badań, dokładana etiologia molekularnych zmian leżących u podstaw rozwoju AMD jest nadal słabo poznana. Uważa się, że zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest chorobą wieloczynnikową, wywołowaną przez szereg czynników genetycznych, endogennych i egzogennych (3).

Wyróżnia się dwie postaci AMD – formę zanikową i neowaskularną. Blisko 80% pacjentów z AMD cierpi na zanikową postać tej choroby, natomiast postać neowaskularna odpowiada za 90% ciężkich zniekształceń widzenia centralnego związanych z AMD (1). Szacuje się, iż obecnie chorobą tą dotkniętych jest około 30 mln ludzi na całym świecie (3). W Polsce na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem choruje około 1,2 mln ludzi. Według danych statystycznych rocznie na świecie stwierdza się około 5 mln nowych przypadków tej choroby, natomiast w Polsce około 120 tys. Jak dotychczas nie dysponujemy w pełni skutecznym leczeniem mogącym zapobiec progresji tej choroby. Dlatego też dużego znaczenia nabiera poznanie czynników ryzyka rozwoju AMD. Dokładne poznanie, zwłaszcza modyfikowalnych czynników ryzyka AMD, może przyczynić się do określenia zachowań prewencyjnych, zmniejszających ryzyko wystąpienia i progresji AMD.

**Celem** naszej pracy jest ocena częstości występowania wybranych modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju AMD.

### Material i metoda

Badaniem objęto 44 pacjentów z AMD: 34 kobiety i 10 mężczyzn w wieku od 53 do 84 lat (średnia wieku  $73,2 \pm 6,3$ ). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych: 15 kobiet i 15 mężczyzn w wieku od 57 do 87 lat (średnia wieku  $70,4 \pm 8,6$ ). U wszystkich badanych osób określano na podstawie ankiety występowanie następujących czynników ryzyka rozwoju AMD: wiek, płeć, kolor oczu, palenie tytoniu, narażenie na promieniowanie UV, poziom ciśnienia tętniczego, poziom cholesterolu, jakość diety pod względem zawartości witamin i tłuszczów, występowanie AMD w rodzinie oraz przebyte operacje usunięcia zaćmy. Rozpoznanie AMD stawiano na podstawie wyniku badania oftalmoskopowego oraz angiografii fluoresceinowej.

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla obu grup zostały wyliczone wartości średnie ( $\bar{x}$ ) i odchylenia standardowe (SD) wieku. Weryfikację hipotezy o równości średnich poszczególnych prób przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA (jednorodność wariancji sprawdzano testem Bartletta). Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem  $\chi^2$  z poprawką Yatesa lub – gdy wartość oczekiwana w komórce była mniejsza od 5 – testem Fishera, obliczając dla zależności istotnych statystycznie względne ryzyko (rr – relative risk) oraz 95% przedział ufności dla rr (CI – confidence interval).  $P \leq 0,05$  uznawano za istotne statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując

komputerowy pakiet programów statystycznych EPIINFO Ver. 3.2 (z dnia 04-02-2004).

### Wyniki

Wykazano istnienie istotnej statystycznie różnicy w liczbie kobiet i mężczyzn chorych na AMD ( $P = 0,0289$ ). W badanej grupie pacjentów ryzyko rozwoju AMD było 1,55 razy większe u kobiet niż u mężczyzn ( $rr = 1,55$ ;  $CI = 1,04 - 2,29$ ). Zaobserwowano również zróżnicowanie częstości występowania jasnego koloru tęczówek (niebieskiego i zielonego) między grupą pacjentów z AMD a grupą kontrolną. Jasny kolor tęczówek odnotowano 1,33 razy częściej u pacjentów z AMD niż u osób z grupy kontrolnej, jednak zależność ta nie osiągnęła wartości istotnej statystycznie ( $P = 0,0772$ ;  $rr = 1,33$ ;  $CI = 0,98 - 1,79$ ). Nie wykazano różnic w częstości występowania samego niebieskiego koloru tęczówek u pacjentów z AMD i osób grupy kontrolnej ( $P = 0,445$ ). Nie wykazano również zależności pomiędzy paleniem tytoniu a występowaniem AMD ( $P = 0,994$ ). Stwierdzono istnienie istotnej statystycznie zależności między ekspozycją na promieniowanie UV a rozwojem AMD ( $P = 0,00739$ ). Narazenie na promieniowanie UV wiązało się z 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju AMD ( $rr = 3,00$ ;  $CI = 1,28 - 7,04$ ). Nie wykazano związku między występowaniem nadciśnienia tętniczego czy wysokiego poziomu cholesterolu a rozwojem AMD. Podobnie zależności takiej nie stwierdzono odnośnie dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku AMD oraz przebytej operacji zaćmy. Zaobserwowano natomiast, iż dieta ubogowitaminowa i bogatotłuszczowa ponad 2,5-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju AMD ( $rr = 2,56$ ;  $CI = 0,94 - 6,95$ ), jednak zależność ta nie osiąga poziomu istotnego statystycznie ( $P = 0,0826$ ).

### Omówienie wyników

Zagadnienie dotyczące określenia różnych czynników ryzyka rozwoju AMD, zwłaszcza tych, na które mamy wpływ bądź rzucających światło na etiologię tej choroby, było i jest podejmowane przez wielu badaczy. Epidemiologiczne badania populacyjne (Framingham, NHANES I, NHANES III, Beaver Dam Eye Study, Barbados Eye Study Group, Blue Mountains Eye Study, Victoria Study, Rotterdam Study, Hisayama Study) pozwoliły wyróżnić wśród czynników ryzyka AMD grupę czynników, które nie podlegają modyfikacji (wiek, płeć, czynniki genetyczne) oraz grupę czynników, na które pacjent ma wpływ i może je modyfikować, tj. styl życia, czynniki sercowo-naczyniowe, socjoekonomiczne czy środowiskowe (4).

Wiadomo, że wiek jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia i rozwoju różnych postaci makulopatii związanych z wiekiem, w tym AMD (1,2,3,5,6). Wyraźny wzrost występowania choroby obserwuje się po 75. roku życia, kiedy prawdopodobieństwo rozwoju starczego zwyrodnienia plamki w okresie pięcioletnim jest sześciokrotnie wyższe niż u osób między 43. a 54. rokiem życia (5). W naszej pracy badaniem objęto osoby w wieku od 53. do 87. roku życia. Obydwie analizowane przez nas grupy odpowiadały sobie wiekowo ( $P = 0,132$ ). W grupie pacjentów z AMD 17 osób przekroczyło 75. rok życia, natomiast w grupie kontrolnej – 9 osób.

W prezentowanym badaniu istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka rozwoju AMD okazała się płeć żeńska. Ryzyko

rozwoju tej choroby było ponad 1,5 razy większe u kobiet niż u mężczyzn ( $rr = 1,55$ ;  $CI = 1,04 - 2,29$ ). Podobne spostrzeżenia poczynił Evans (7), który na podstawie metaanalizy badań populacyjnych wykazał, iż AMD częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże dane z Beaver Dam Eye Study i Rotterdam Study nie potwierdziły różnej częstości występowania AMD w zależności od płci (4). Natomiast w Blue Mountains Eye Study wykazano, iż 5-letnie ryzyko rozwoju neowaskularnej postaci AMD jest u kobiet 2-krotnie wyższe niż u mężczyzn (1,2% vs. 0,6%) (8). Badania eksperymentalne podłoża tej zależności upatrują w zaburzeniu syntezy naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) przez komórki śródbłonka kapilar siatkówki pod wpływem  $17\beta$ - estradiolu (9).

Uważa się, że większe nagromadzenie melaniny może pełnić ochronną rolę, zmniejszając ryzyko rozwoju zwłaszcza bardziej zaawansowanych form AMD (1,2). Wszystkie analizowane przez nas osoby były rasy białej. Jednakże zaobserwowaliśmy zróżnicowanie częstości występowania jasnego koloru tęczówek (niebieskiego i zielonego) między grupą pacjentów z AMD a grupą kontrolną. Jasny kolor tęczówek odnotowano 1,33 razy częściej u pacjentów z AMD niż u osób z grupy kontrolnej, jednak zależność ta nie osiągnęła wartości istotnej statystycznie ( $P = 0,0772$ ;  $rr = 1,33$ ;  $CI = 0,98 - 1,79$ ). Podobne obserwacje poczynił Chaîne (10), wykazując, iż u osób z jasnymi tęczówkami częściej dochodzi do rozwoju starczego zwyrodnienia plamki. Nie stwierdziłyśmy natomiast różnic w częstości występowania samego niebieskiego koloru tęczówek u pacjentów z AMD i osób grupy kontrolnej ( $P = 0,445$ ).

Badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia AMD u członków rodzin osób dotkniętych tą chorobą (badania Seddona: chorobowość członków rodzin osób chorych – 26,9%, dla całej populacji – 11,6%) (11). W naszym badaniu nie stwierdziłyśmy zależności pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AMD a występowaniem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia AMD podlegających modyfikacji za najbardziej istotny uważa się palenie tytoniu. Jest to trzeci w kolejności pod względem siły rakotwórczej, po starszym wieku i pozytywnym wywiadzie rodzinnym w kierunku AMD, czynnik ryzyka AMD. W większości badań populacyjnych dowiedziono istnienia zwiększonej zapadalności na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem w populacji osób palących obecnie i w przeszłości (4,12,13). Wykazano, iż pacjenci palący chorują na AMD sześć razy częściej niż pacjenci niepalący (13). Ponadto pierwsze objawy AMD pojawiają się u nich od 5 do 10 lat wcześniej niż u osób niepalących (12). Przyczyny tych zależności upatruje się we wpływie związków zawartych w dymie tytoniowym na procesy antyoksydacyjne w siatkówce oraz na przepływ krwi w naczyniówce (2). Wzrost ryzyka rozwoju AMD stwierdza się już przy paleniu 10 paczek papierosów rocznie. Rzucenie palenia nie jest od razu jednoznaczne ze zmniejszeniem tego ryzyka. Okazało się bowiem, że ryzyko wystąpienia późnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u osób palących powyżej 20 papierosów dziennie wraca do poziomu charakterystycznego dla osób niepalących dopiero po 20 latach od zaprzestania palenia (13). W naszym badaniu nie wykazałyśmy zależności pomiędzy paleniem tytoniu a występowaniem AMD.

Stwierdziłyśmy, że narażenie na promieniowanie UV aż 3-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju AMD. Zainteresowanie znaczeniem ekspozycji na światło dla rozwoju zwyrodnienia plamki związane z wiekiem rozpoczęło się po opublikowaniu wyników badań na zwierzętach oraz obserwacji na ludziach wykazujących, że nasilone narażenie na jasne światło słoneczne czy też promieniowanie ultrafioletowe może powodować zmiany w nablönku barwnikowym siatkówki podobne do zmian widocznych w AMD (1). Uszkodzenie fotooksydacyjne powodowane przez reaktywne cząsteczki tlenu uważane jest za główną przyczynę rozwoju AMD (2). Kliniczne badania nad znaczeniem tego czynnika dla rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są ograniczone z powodu trudności w pomiarze ekspozycji na światło w okresie życia badanych osób. Badania Beaver Dam Eye Study wykazały jednak, iż osoby noszące kapelusze lub używające okularów przeciwsłonecznych są w mniejszym stopniu narażone na AMD (14). Stwierdzony w tych badaniach związek pomiędzy przebiegiem operacji usunięcia zmętniałej soczewki a rozwojem AMD również potwierdza szkodliwy wpływ nasilonej ekspozycji na światło na nablönki barwnikowy siatkówki (5). W naszym badaniu nie zaobserwowaliśmy związku między przebiegiem operacji zaćmy a występowaniem AMD u badanych osób.

Naczyniowe czynniki ryzyka uważane są za istotne w patogenezie rozwoju AMD. Hyman i wsp. (15) stwierdzili istnienie dodatkowej korelacji pomiędzy częstością występowania neowaskularnej postaci AMD a umiarkowanego i wysokiego stopnia nadciśnieniem tętniczym. W badaniu tym zarówno neowaskularna, jak i sucha postać AMD były istotnie związane z podwyższonym poziomem frakcji HDL cholesterolu w surowicy krwi. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy występowaniem AMD a całkowitym poziomem cholesterolu w surowicy. W naszym badaniu nie wykazałyśmy związku między występowaniem nadciśnieniem tętniczym czy wysokim poziomem cholesterolu a rozwojem AMD. Być może było to spowodowane tym, że nie wyróżniałyśmy stopni ciężkości nadciśnienia tętniczego ani też nie analizowałyśmy poszczególnych frakcji cholesterolu w surowicy badanych osób.

Kolejnym modyfikowalnym, analizowanym przez nas czynnikiem ryzyka rozwoju AMD była jakość diety badanych osób. Zaobserwowaliśmy, że dieta ubogowitaminowa i obfitująca w tłuszcze zwierzęce wiąże się z 2,5-krotnie większą częstością występowania AMD, przy czym zależność ta nie osiągnęła w naszym badaniu poziomu istotności statystycznej. Prospektywne badania opisane przez Cho i wsp. (16) wykazały, że podaż nasyconych kwasów zwierzęcych wykazuje pozytywną korelację z ryzykiem rozwoju AMD, natomiast dieta bogata w kwasy tłuszczowe omega 3 oraz ryby zmniejsza to ryzyko. Nie tylko nadmierne spożywanie pokarmów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol, ale też niedostateczna podaż antyoksydantów sprzyja powstawaniu wolnych rodników tlenowych uszkadzających siatkówkę.

Dane z wielośrodkowego programu klinicznego AREDS (ang. Age-Related Eye Disease Study), badającego wpływ suplementacji określonych witamin i mikroelementów na rozwój AMD, wykazały, że duże dawki witaminy C, E,  $\beta$ -karotenu i cynku wykazują ochronne działanie, zmniejszając ryzyko progresji do zaawansowanej neowaskularnej postaci AMD u pacjentów

z już obecnymi znacznymi zmianami spowodowanymi zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem. Wpływu takiego nie zaobserwowano jednak u pacjentów bez lub z początkowymi zmianami odpowiadającymi AMD (17).

### Wnioski

Wobec dramatycznych dla wzroku konsekwencji rozwoju AMD i braku w pełni skutecznego leczenia przyczynowego dużego znaczenia nabierają wyniki badań populacyjnych zmierzających do określenia różnych, a zwłaszcza modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju AMD. Określenie czynników ryzyka pozwala na modyfikację zachowań osób szczególnie narażonych na wystąpienie AMD.

W prezentowanym badaniu najsilniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju AMD okazały się: płeć żeńska oraz narażenie na promieniowanie UV, które zwiększały badane ryzyko odpowiednio 1,55- i 3-krotnie. Istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju AMD okazały się również jasny kolor tęczy oraz ubogowitaminowa i bogatotłuszczowa dieta. Nie potwierdzono natomiast zależności pomiędzy paleniem tytoniu, uważanym jak dotąd za pewny czynnik ryzyka AMD, a rozwojem AMD.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Hyman L, Neborsky R: *Risk factor for age-related macular degeneration: an update*. *Opin Ophthalmol* 2002, 13, 171-175.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP: *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies*. *Surv Ophthalmol* 2003, 48, 257-293.
3. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM: *Immunological and aetiological aspects of macular degeneration*. *Retinal and Eye Research* 2001, 20(3), 385-414.
4. Smith W, Assink J, Klein R, et al.: *Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents*. *Ophthalmology* 2001, 108, 697-704.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al.: *Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology* 2002, 109, 1767-1769.
6. Vingerling JR et al.: *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. *Ophthalmology* 1995, 102, 205-210.
7. Evans JR: *Risk factors for age-related macular degeneration*. *Prog Retin Eye Res* 2001, 20, 227-253.
8. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W: *Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 2002, 109, 1092-1097.
9. Suzuma I, Mandai M, Takagi H, et al.: *17 $\beta$ -estradiol increases VEGF receptor - 2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40, 2122-2129.
10. Chaine G et al.: *Case-control Study of risk factors for age-related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol* 1998, 82, 996-1002.
11. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD: *Familial aggregation of age-related maculopathy*. *Am J Ophthalmol* 1997, 123, 199-206.
12. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR: *Smoking and the five-year incidence of age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study*. *Arch Ophthalmol* 2002, 120, 1357-1363.

13. Delcourt C et al.: *Smoking and age-related macular degeneration*. The POLA Study Arch Ophthalmol 1998, 116, 1031-1035.
14. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE et al.: *Sunlight and the 5-year incidence of early Age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study*. Arch Ophthalmol 2001, 119, 246-250.
15. Hyman L, Schahcat AP, He Q, et al.: *Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 2000, 117, 351-358.
16. Cho E, Hung S, Willett WC, et al.: *Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration*. Am J Clin Nutr 2001, 73, 209-218.
17. Age-Related Eye Disease Study research Group: *A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8*. Arch Ophthalmol 2001, 119, 1417-1436.

**XXVIII Sympozjon Retinologiczny, PTO, Poznań  
12-14.04.2007 r.**

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2007 r. (959)  
Zakwalifikowano do druku 25.03.2007 r.

**Adres do korespondencji (Reprint to request):**  
lek. med. Anna Białek-Szymańska  
Katedra i Klinika Okulistyki AM we Wrocławiu  
ul. Chałubińskiego 2a  
50-368 Wrocław

## **PLAN IMPREZ POD PATRONATEM PTO – ROK 2007: [www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**

### **ZJAZDY KRAJOWE**

- 25.02.-02.03.07 Kurs Atestacyjny – Łódź
- 17.03.07 Sympozjum Alergologiczne – Łódź
- 12-14.04.07 XXVIII Sympozjon Retinologiczny – Poznań
- 25-27.05.07 Sympozjum Okulistyki Dziecięcej – Augustów
- 31.05.-02.06.07 Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO – Mikołajki
- 20-23.06.07 XLII Zjazd Okulistów Polskich PTO – Bydgoszcz
- 14-15.09.07 II Sympozjum Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii PTO – Międzyzdroje
- 20-22.09.07 VII Sympozjum Sekcji Soczewek Kontaktowych PTO – Warszawa

### **DODATKOWE IMPREZY ZGŁOSZONE DO KALENDARZA ZJAZDOWEGO NIEOBJĘTE PATRONATEM PTO – ROK 2007:**

- 18-19.05.07 VI Łódzkie Spotkania Jaskrowe – Łódź

### **ZJAZDY ZAGRANICZNE – ROK 2007:**

- 28-31.03.07 6th International Glaucoma Symposium Athens, Greece
- 06-10.06.07 2007 Congress of the European Society of Ophthalmology, Vienna, Austria, [www.soe2007.org](http://www.soe2007.org)
- 08-12.09.07 Sympozjum ESCRS Sztokholm, Szwecja
- 13.09.07 Sympozjum DOG Berlin, Niemcy