

(7)

Oczne czynniki ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Część I

Eye's risk factors in age – related macular degeneration (AMD). Part I

Monika Drobek-Słowik¹, Danuta Karczewicz¹, Krzysztof Safrano²

¹Z Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

²Z Zakładu Biochemii Katedry Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. Dariusz Chlubek

Summary:

Purpose: To evaluate the relationship between cataract, past cataract surgery and age-related macular degeneration (AMD).

Material and methods: 281 eyes with AMD diagnosed with fundus fluorescein angiography were included to the study and divided into two groups: with dry (208) and exudative (73) type of AMD. 149 eyes without AMD were controls. We performed ophthalmological examination and questionnaire. We collected data regarding past cataract surgery, exposition to the sun, using of sunglasses and other.

Results: Eyes with AMD were more likely to have cataract and nuclear sclerosis than controls. History of cataract surgery was significantly more frequent in group with exudative AMD compared to controls. Cataract (OR = 1.93), nuclear sclerosis (OR = 3.84) and past cataract surgery (OR = 2.32) were associated with increased risk of age-related macular degeneration in multivariate analyses adjusted for age.

Conclusions: The concomitance of cataract (especially nuclear sclerosis) and age-related macular degeneration may support the theory of common pathogenesis of both pathologies. There is increased risk of exudative type of AMD in eyes after cataract surgery.

Słowa kluczowe:

czynniki ryzyka, zaćma, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, AMD.

Key words:

risk factors, cataract, age-related macular degeneration, AMD.

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) oraz zaćma należą obecnie do najczęstszych przyczyn obniżenia ostrości wzroku u osób starszych. Częstość występowania zmętnienia soczewki i starczego zwyrodnienia plamki istotnie wzrastają w ostatnich latach, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych (1). Patogeneza obu chorób pozostaje wciąż niejasna. Niewątpliwie najistotniejszym wspólnym czynnikiem ryzyka dla obu patologii pozostaje wiek. Zarówno chorobowość, jak i stopień zaawansowania zaćmy i AMD istotnie zwiększają się u osób w wieku podeszłym (2). Zależność pomiędzy występowaniem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem a zaćmą po raz pierwszy opisano w latach siedemdziesiątych (3). Późniejsze badania dowodziły obecności wspólnych czynników ryzyka zaćmy i AMD (stres oksydacyjny, palenie tytoniu, niedobory dietetyczne, ekspozycja na światło, czynniki hormonalne) (2,4,5,6,7).

Postępujący, degeneracyjny charakter zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, często prowadzący do nieodwracalnej ślepoty, i jednocześnie znacznie ograniczone możliwości terapeutyczne sprawiają, że profilaktyka i unikanie czynników ryzyka AMD stają się szczególnie ważne.

Cel

Celem niniejszej pracy jest ocena zależności pomiędzy zmętnieniem soczewki, przebytą operacją zaćmy a występowaniem zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Materiał i metody

Materiał kliniczny stanowiło 281 oczu z AMD oraz 149 oczu bez zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (razem 430 oczu). W badaniu udział wzięło 215 osób w wieku od 48 lat do 94 lat (średnia wieku $70,2 \pm 8,8$ roku) w większości pozostających pod opieką ambulatoryjną pracowni laserowej lub hospitalizowanych na I Oddziale Kliniki Okulistycznej PAM w Szczecinie.

Na podstawie wyniku angiografii fluoresceinowej, którą wykonano przed przystąpieniem do badań, oczy podzielono na poszczególne grupy: grupę z suchym typem AMD (S), wysiękowym typem AMD (W).

W grupie S znalazły się oczy, w których stwierdzono obecność druzów i/ lub zanik nabłonka barwnikowego i/ lub przegrupowania barwnika. Grupę tę stanowiło 208 oczu (48,4%) ze średnią skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) do dali $0,81 \pm 0,3$ i do bliży $0,83 \pm 0,8$. W grupie tej stwierdzono ujemny test Amslera w 72,6% oczu, dodatni – w 23,5% oczu, a w 3,9% oczu test był niemożliwy do wykonania z powodu niskiej ostrości wzroku do bliży.

Do grupy W zakwalifikowano oczy, w których w badaniu angiograficznym wykazano obecność neowaskularyzacji podsiatkówkowej i/ lub krwotocznego albo surowiczego odwarstwienia nabłonka barwnikowego i/ lub blizny włóknisto-naczyniowej. W grupie tej znalazło się 73 oczu (17%) z BCVA do dali $0,23 \pm 0,3$ i do bliży $2,95 \pm 1,4$, test Amslera był ujemny w 13,7%

oczu, dodatni – w 46,6% oczu, a w 39,7% oczu test był niemożliwy do wykonania z powodu niskiej ostrości wzroku do blizy.

Grupę kontrolną K stanowiło 149 oczu (34,6%) bez jakichkolwiek zmian patologicznych na dnie. Średnia BCVA do dali wynosiła $0,97 \pm 0,08$, do blizy zaś $0,51 \pm 0,14$, a test Amslera był w 100% ujemny.

Warunkiem włączenia do badań były przejrzyste ośrodki optyczne w stopniu umożliwiającym ocenę dna oka oraz przeprowadzenie wykonanie angiografii fluoresceinowej. Krótkowzroczność degeneracyjna i patologia w zakresie tylnego odcinka inna niż AMD były czynnikiem dyskwalifikującym. Przeprowadzono badanie ankietowe oraz pełne badanie okulistyczne (ocenić ostrość wzroku do dali i blizy, test Amslera, wartość wady refrakcji za pomocą autorefraktometru po cykloplegii 1% Tropikamidem, przedni odcinek ze szczególnym uwzględnieniem koloru tęczówki, stopnia przezierności soczewki, obwódki starczej rogówki oraz dna oka w obrazie stereoskopowym (w celu oceny zmian degeneracyjnych, wykluczenia innych zmian patologicznych dna oka, oceny stopnia stwardnienia naczyń tętniczych siatkówki).

W analizie statystycznej do oceny częstości występowania poszczególnych wartości zmiennych nominalnych w grupach K, S i W (i w niektórych przypadkach w połączonej grupie AMD S+W) wykorzystano test χ^2 lub, gdy było to możliwe (dla zmiennych dychotomicznych porównywanych między dwiema grupami), dokładny dwustronny test Fishera. Wartości zmiennych ciągłych miały zwykle rozkłady odbiegające od normalnego (test Shapiro-Wilka), dlatego porównywano je pomiędzy grupami pacjentów metodami nieparametrycznymi. Stosowano najpierw ANOVA Kruskala-Wallisa (dla trzech grup), a jeśli wynik był istotny dla porównań między poszczególnymi grupami, stosowano test U Manna-Whitney'a. W celu wyodrębnienia czynników, które w sposób istotny wiązały się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia poszczególnych typów AMD, zastosowano metodę regresji logistycznej.

Wyniki

Spośród 430 przebadanych oczu zmętnienie soczewki rozpoznano w 276 oczach (64,2%). Różnice w częstości występowania zaćmy w oczach zdrowych i w oczach z wysiękowym typem AMD oraz w oczach zdrowych i w oczach z jakimkolwiek typem AMD (S+W) były znamienne statystycznie. W oczach zdrowych znacznie rzadziej rozpoznawano zaćmę niż w oczach z wysiękowym typem AMD oraz w oczach z suchym i wysiękowym typem AMD łącznie (S+W) (52,4% vs 70,5%; $p < 0,0003$). Co więcej, zmętnienie soczewki istotnie częściej towarzyszyło zmianom wysiękowym w porównaniu ze zmianami suchymi. Rozbieżność w występowaniu zaćmy pomiędzy grupami S a K również osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p < 0,007$). Dane te przedstawiono w tabeli I.

Analizowano zależność pomiędzy rodzajem zaćmy (lokalizacja zmętnienia) a poszczególnymi typami starczego zwyrodnienia plamki. Różnice częstości występowania zmętnienia kory oraz tylnej torby soczewki w poszczególnych grupach oczu były nieistotne.

Zaobserwowano natomiast wysoce istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zmętnienia jądra soczewki pomiędzy oczami zdrowymi a oczami z wysiękowym typem

AMD. Znacznie częściej rozpoznawano zmętnienie w tym rejonie soczewki w oczach z wysiękowym typem zwyrodnienia. Zaćma jądrowa istotnie częściej występowała również w oczach ze zmianami suchymi oraz z dowolnymi zmianami zwyrodnieniowymi (S+W) niż w oczach zdrowych. Oceniając częstość przebytej operacji usunięcia zaćmy w poszczególnych grupach, stwierdzono, że oczy z wysiękowym typem AMD istotnie częściej w przeszłości operowane były z powodu zaćmy, w porównaniu z oczami zdrowymi (tab. I). Dane opisujące częstość występowania zaćmy w zależności od lokalizacji zmętnienia oraz częstość przebytej operacji zaćmy przedstawiono w tabeli I.

W analizie metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej, po uwzględnieniu wieku i płci, podjęto próbę oceny, które czynniki należą do czynników niezależnych i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Ponieważ grupy zostały tak dobrane, aby nie różniły się strukturą wieku i płci, oba te czynniki okazały się nieistotne. Wykazano, że obecność zaćmy jądrowej wiąże się z prawie 4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia AMD (OR 3,84). Przebyta operacja zaćmy (OR = 2,32), jak i zaćma bez lokalizacji zmętnienia (OR = 1,93) zwiększają to ryzyko 2-krotnie. Dane te przedstawia tabela II.

Dyskusja

Istnieje wiele doniesień sugerujących związek między zmętnieniem soczewki a AMD. Pierwsze pochodzi z lat siedemdziesiątych, z populacyjnego badania Framingham Eye Study, w którym Sperduto i wsp. zaobserwowali zależność między występowaniem AMD a zaćmą. Wykazali oni obniżenie ryzyka zwyrodnienia plamki u pacjentów ze zmętnieniem jądrowym soczewki, natomiast wzrost chorobowości u pacjentów z zaćmą korową. Ochronną rolę mętniejącego jądra tłumaczono obecnością żółtobrazowych barwników – fluorogenów, które pojawiają się w soczewce w drugiej dekadzie życia. Barwniki te poprzez absorpcję promieniowania krótkofalowego miałyby chronić siatkówkę przed fotochemicznym uszkodzeniem. Doniesienie to jest ujęte w jedynej dostępnej publikacji opisującej negatywną zależność pomiędzy badanymi czynnikami (zaćmą jądrową a AMD) (3).

W naszej pracy wykazano znamienne częstsze występowanie zmętnienia soczewki w oczach z AMD, szczególnie w postaci wysiękowej, w porównaniu z oczami zdrowymi. Biorąc pod uwagę lokalizację zmętnienia, okazało się, że jedynie zaćma jądrowa istotnie częściej dotyczy oczu z AMD niż zdrowych. Wskutek analizy wieloczynnikowej okazało się, że obecność zaćmy (bez lokalizacji zmętnienia) zwiększa prawie 2-krotnie ryzyko wystąpienia AMD, obecność zaś zaćmy jądrowej – 4-krotnie, niezależnie od innych czynników.

Wyniki analogiczne do uzyskanych przez nas przedstawiała West i wsp. w badaniu Maryland Waterman Cheesepeak Study – w badaniu tym zmętnienie jądra soczewki okazało się niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko pojawienia się AMD ponaddwukrotnie (OR = 2,5) (8). Klein i wsp. w Beaver Dam Eye Study dowiedli pozytywnej asocjacji pomiędzy wczesną postacią AMD a zmętnieniem jądra (OR = 1,96) i brak związku pomiędzy zaćmą korową, jądrową i tylną podtorebkową a późnymi postaciami zwyrodnienia plamki (9). Koincydencję zaćmy jądrowej i AMD wykazano również we

Grupy oczu/ Eye groups	K (kontrola/ controls) (n = 149)		S (suche AMD/ dry AMD) (n = 208)		W (wysiękowe AMD/ exudative AMD) (n = 73)		Istotność statystyczna (Statistical significance)
	n	%	n	%	n	%	
Zaćma (Cataract)	78	52,4	139	66,8	59	80,8	(p= 0,0001; Chi ² =18,50) K/W p=0,0001 K/S+W p=0,0003 S/W p=0,03 K/S p=0,006
Zmętnienie kory (Cortical cataract)	31	20,8	49	23,6	19	26	(p= 0,66; Chi ² =0,82) NS
Zmętnienie tylnej torby (Posterior subcapsular cataract)	4	2,7	6	2,9	1	1,4	(p=0,77; Chi ² =0,51) NS
Zmętnienie jądra (Nuclear sclerosis)	6	4	28	13,5	14	19,2	(p= 0,001; Chi ² = 13,49) K/W p=0,0006 K/S p=0,003 K/S+W p=0,0004 S/ W p=0,25
Operacja zaćmy (Cataract surgery)	10	6,7	23	11,1	14	19,2	(p= 0,02; Chi ² = 7,83) K/W p=0,01 K/S+W p=0,05 K/S p=0,20 S/W p=0,11

Tab. I. Częstość występowania zaćmy, zmętnienia kory, zmętnienia tylnej torby, zmętnienia jądra soczewki oraz przebytej operacji zaćmy w oczach zdrowych (K), z suchym (S) oraz z wysiękowym (W) typem AMD.

Tab. I. Frequency of cataract, cortical cataract, subcapsular posterior cataract, nuclear sclerosis and cataract surgery in control eyes (K), with dry (S) and exudative (W) AMD.

NS – nieistotne statystycznie (non-significant)

FRANCE-DMLA study (10). U podstaw pozytywnej zależności między zmętnieniem soczewki a AMD leży przypuszczenie o wspólnym dla obu patologii podłożu patogenetycznym i czynnikach ryzyka, takich jak wiek, czynniki genetyczne, dietetyczne, hormonalne, stres oksydacyjny i antyoksydanty oraz ekspozycja na światło i mechanizm fotochemiczny (2,4,5,6,7).

Tylko część badaczy nie wykazała istotnego związku pomiędzy AMD a zaćmą. W badaniach populacyjnych Visual Impairment Project i Blue Mountains Eye Study nie potwierdzono zależności pomiędzy zwyrodnieniem plamki a jądrowym, korowym bądź tylnym podtorebkowym zmętnieniem soczewki (11,12).

Badana zmienna (Parameter)	Iloraz szans (odds ratio, OR)	Przedział ufności (95% confidence interval, 95% CI)	p
Wiek/ Age	0,98	0,96 – 1,01	0,17
Płeć/ Sex	1,28	0,83 – 1,97	0,25
Zaćma/ Cataract	1,93	1,21– 3,08	0,005
Zaćma jądrowa/ Nuclear sclerosis	3,84	1,54 – 9,60	0,004
Operacja zaćmy/ Past cataract surgery	2,32	1,07 – 5,00	0,03

Tab. II. Analiza regresji logistycznej ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Tab. II. Logistic regression analysis of risk factors of type of AMD.

Kolejnym analizowanym czynnikiem ryzyka była operacja zaćmy. Wykazano, że oczy z wysiękową postacią zwyrodnienia istotnie częściej operowane były z powodu zaćmy w porównaniu z oczami zdrowymi (prawie 20% oczu z wysiękową postacią choroby operowanych było z powodu zaćmy). Oszacowano, że ryzyko pojawienia się AMD w oczach pseudofakijnych było 2-3 razy większe niż w oczach nieoperowanych. Potwierdzenie słuszności tych wyników znaleziono między innymi w histopatologicznych badaniach van der Schaffa i wsp., którzy wykazali zwiększone ryzyko rozwoju wysiękowej formy AMD w oczach po przebytej operacji zaćmy (13). Doniesienia te potwierdziła też Pollack, która badając grupę 47 pacjentów z obuoczną wczesną formą starczego zwyrodnienia plamki i przebytą operacją zaćmy w jednym oku, wykazała, że oko operowane (metodą zewnątrztorbkową) obciążone jest znacznie wyższym ryzykiem rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej w porównaniu z okiem nieoperowanym (14). Zwiększoną częstość występowania wszystkich form AMD w oczach afakijnych lub pseudofakijnych wykazano w badaniach FRANCE-DMLA, natomiast tylko wczesnych postaci starczego zwyrodnienia plamki – w Beaver Dam Eye Study. Z tych ostatnich badań dowiadujemy się również, iż przebyta operacja zaćmy predysponuje do szybszej progresji zmian degeneracyjnych plamki i rozwoju zaawansowanej postaci AMD. Sugerowanymi przez autorów przyczynami większego postępu choroby wskutek przebycia operacji usunięcia zaćmy mogą być śródoperacyjne fototoksyczne uszkodzenie siatkówki lub pooperacyjna reakcja zapalna. Również lepsza wizualizacja siatkówki po usunięciu zaćmy może przyczyniać się do częstszego rozpoznawania wczesnych

zmian degeneracyjnych plamki. Nie bez znaczenia dla rozwoju zmian zwyrodnieniowych w centralnym obszarze siatkówki jest na pewno rodzaj wszczepionej soczewki (obecność filtra UV i filtra pochłaniającego krótkofalowe, wysoko energetyczne światło niebieskie) (9,10,13,15).

Według Armbrecht i wsp. wpływ na progresję AMD może mieć również technika operacyjna. Zabieg wykonany z małego cięcia z użyciem fakoemulsyfikatora jest mniej traumatyczny i wzbudza mniejszą odpowiedź zapalną niż operacja metodą zewnątrztołrebkową. W jednorocznej obserwacji pacjentów z AMD, którym usunięto zaćmę metodą fakoemulsyfikacji, autorka nie odnotowała większej progresji choroby plamki w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (16).

Wyniki naszej pracy wskazują, że występowanie zaćmy częściej dotyczy oczu ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem niż oczu zdrowych. Przeprowadzona operacja zaćmy może zwiększać ryzyko progresji choroby do postaci wysiękowej. Powyższe fakty wskazują na potrzebę objęcia dodatkową obserwacją pacjentów z AMD (szczególnie ze zmianami początkowymi) poddanych operacji usunięcia zaćmy pod kątem progresji zmian zwyrodnieniowych plamki.

Doniesienie to wymaga dalszego potwierdzenia w prospektywnych badaniach oceniających zarówno chorobowość, jak i progresję zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w oczach po operacji zaćmy, oraz wyjaśnienia mechanizmów śród- i pooperacyjnych odpowiedzialnych za ewentualny postęp choroby.

Wnioski

Współistnienie zmętnienia soczewki i starczego zwyrodnienia plamki może potwierdzać hipotezę o wspólnym podłożu patogenetycznym obu patologii.

U osób po operacji zaćmy zwiększa się ryzyko występowania wysiękowej postaci AMD.

Praca została zrealizowana w ramach grantu
2 P05B 147 26 Komitetu Badań Naukowych.

Piśmiennictwo:

- Taylor HR, Keeffe JH: *World blindness: a 21st century perspective*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 261-266.
- Suckett SS: *The age-related eye disease study; the results of the clinical trial*. Insight 2002, 27(1), 5-7.
- Sperduto RD, Hiller R: *Lens opacities and senile maculopathy*. Arch Ophthalmol 1981, 99, 1004-1008.
- Delacourt C, Bristol JP, Leger C, et al.: *Association of antioxidant enzyme with cataract and age-related macular degeneration*. The POLA Study. Ophthalmology 1999, 106, 215-222.
- Delcourt C, Carriere I, Delage M, et al.: *Plasma lutein, zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract*. The POLA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47, 2329-2335.
- Arroyo J: *Age-related eye disease: impact of hormone replacement therapy and reproductive and other risk factors*. Sur Ophthalmol 2003, 48(2), 235-237.
- DeBlack SS: *Cigarette smoking as a risk factor for cataract and age-related macular degeneration: a review of literature*. Optometry 2003, 74(4), 99-110.
- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al.: *Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 1989, 107, 875-879.
- Klein R, Klein B, Wnag O, et al.: *Is age-related maculopathy associated with cataracts?* Arch Ophthalmol 1994, 112, 191-196.
- Chaine G, Hullo A, Soubrane G, et al.: *Case control study of the risk factors for age-related macular degeneration*. Br J Ophthalmol 1998, 82, 996-1002.
- McCarthy C, Mukesh BN, Fu CL, et al.: *Risk factors for age-related maculopathy. The Visual Impairment Project*. Arch Ophthalmol 2001, 119, 1445-1462.
- Wang JJ, Mitchell P, Cumming RG, Lim R: *Cataract and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmic Epidemiol 1999, 6, 317-326.
- Van der Schaft TL, Mooy CM, Bruijn WC, et al.: *Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of intraocular lens*. Br J Ophthalmol 1994, 78, 441-445.
- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, et al.: *Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation*. Ophthalmology 1996, 103, 1546-1554.
- Klein R, Klein B, Jensen S, et al.: *The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy*. Arch Ophthalmol 1998, 116, 506-513.
- Armbrecht AM, Findlay C, Aspinall PA, Hill AR, et al.: *Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration*. J Cataract Refract Surg 2003, 29, 686-693.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.06.2007 r. (972)
Zakwalifikowano do druku 12.12.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):
dr n. med. Monika Drobek-Słowik
Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii
Medycznej w Szczecinie
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin