

A Moorfields Eye Hospital, London, UK (Chief executive: John Pelly),¹ a Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged, Szemészeti Klinika (igazgató: Kolozsvári Lajos egyetemi tanár)² és a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen, Szemklinika (igazgató: Berta András egyetemi tanár)³ közleménye

Az időskori maculadegeneráció etiológiája

SALLÓ FERENC,¹ CSUTAK ADRIENNE,^{1,3} KOLOZSVÁRI LAJOS,² PETŐ TÜNDE¹

Célkitűzés: A nemzetközi szakirodalom alapján összefoglalni az időskori maculadegeneráció etiológiájának főbb elméleteit.

Módszerek: A PubMed adatbázis és az Association for Research in Vision and Ophthalmology absztrakt adatbázisai alapján a szerzők által legfontosabbnak ítélt, időskori maculadegeneráció kialakulására vonatkozó releváns publikációk ismeretanyagának összefoglaló elemzése.

Eredmények: Az időskori maculadegeneráció kialakulásában irodalmi elemzéseink alapján az életkor és a genetikai adottságok bizonyított rizikófaktorok, a környezeti tényezők közül pedig a dohányzás szerepe egyértelmű. Hypertonia esetén a beteg fokozott belgyógyászati gondozása indokolt, ha az egyik szemet már érintő súlyos AMD jeleit észlelték. A vitaminok és nyomelemek bevitele a természetes, egészséges táplálkozás útján vagy gyógyszeres táplálék-kiegészítők segítségével hatásos lehet a betegség előrehaladásának lassítására, illetve a másik szem védelmére.

Következtetések: Az időskori maculadegeneráció etiológiájának megismerését célzó kutatások napjainkban is folynak. A kórkép kialakulását meghatározó, illetve azt befolyásoló tényezők csak részben ismertek. A gyakorló orvos számára fontos a maculadegeneráció kialakulása szempontjából bizonyítottan káros környezeti faktorok ismerete, hogy az időskorú lakosság részére felelősséggel és tárgyilagosan tudjanak tanácsot adni.

Kulcsszavak: retina, macula, degeneráció, etiológia

Salló F, Csutak A, Kolozsvári L, Pető T: The etiology of age-related maculopathy

Purpose: A review of current major concepts in the etiology of age-related maculopathy (ARM).

Methods: Publications relevant to the etiology of ARM were selected from PubMed, an online service of the US National Library of Medicine and the National Institutes of Health, and the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) abstract database.

Results: Risk factors identified to date include age, genetic traits and smoking. Patients with systemic hypertension and late-stage ARM in one eye are at an increased risk of vision loss, and benefit from close control of their disease. Provision of adequate levels of vitamins and trace elements through the diet or by supplementation may be beneficial in patients with end-stage disease in one eye.

Conclusions: Research into the etiology of ARM is still in progress; the currently available data relating to factors that determine or influence the history of the disease are incomplete. For general practice, emphasis should be placed on familiarity with environmental factors with a proven role in the etiology of ARM. Elimination of these factors may improve the quality of life of ARM patients substantially.

Key words: retina, macula, degeneration, etiology

A fejlett ipari országok vaksági statisztikájában az időskori maculadegeneráció (Age-Related Maculopathy, ARM) vezető helyen áll.^{3,17,18,19} Az életkor előrehaladtával előfordulási gyakorisága fokozódik, melynek mértéke meghaladja a lakosság elöregedési ütemét.⁷ A centrális látás elvesztését eredményező és jogi értelemben vaksághoz vezető végstádiumú ARM prevalenciája 1,2–1,7%.^{15,21,27} A kisebb fokú látásromlást eredményező korai stádiumú ARM a 60–65 év feletti lakosság körülből 10–35%-át érinti, és becslések szerint a kórfolyamat életkori előrehaladásával ezen esetek mintegy 5,4%-a éri el évente a végstádiumot.⁹

A macula lutea anatómiailag a retina hátsó, centrális része, mely xantofilt és kettő vagy több ganglionsejtré-

teget tartalmaz. A látóidegfőtől topográfiailag 4 mm-re temporalisan és 0,8 mm-re lefelé helyezkedik el, az éleslátásért felelős fovea centralist körülvevő 5,5 mm átmérőjű területnek felel meg.¹²

Az ARM klasszifikációjára jelentős tanulmányok tetek kísérletet, pl. Framingham, National Health and Nutrition és Beaver Dam Eye Studies, Gisborne, Copenhagen, Chesapeake Bay és Rotterdam Studies. Definíciójának egységesítése céljából 1995-ben született meg a Nemzetközi Klasszifikáció (International Classification, IC), mely a klinikai gyakorlat irányadó alapja és világszerte használja a legtöbb klinikai és kutatási tanulmány.³

Az IC definíciója szerint az ARM a centrális retina degeneratív rendellenessége az 50 évet elért vagy azt

meghaladó korú egyéneknél. Ez a meghatározás a szemfenéki kép alapján osztályoz és nem veszi figyelembe a látásélességet. Az ARM lefolyását korai és kései szakaszokra osztja. A korai szakot a macula területében található puha drusenek ($\leq 63 \mu\text{m}$, viszonyításképpen: egy átlagos véna átmérője a látóideg fő peremterületén kb. $125 \mu\text{m}$) és a retina pigmentepitheliumának (RPE) hiper- vagy hipopigmentációja jellemzi. A kései szakot két stádiumra osztja, atrophíára és neovascularisatióra. Az atrophíát a macula területében elhelyezkedő éles határu hipopigmentált területek jellemzik klinikailag, mely az RPE látszólagos hiánya (geografikus atrofia – GA). A chorioidealis neovascularisatiót (CNV) a macula területében kialakuló RPE-leválás, vérzés, RPE alatti és/vagy epi-, intraretinalis heg/heges gliazövet, illetve más vascularis retinabetegekkel nem magyarázható kemény exsudátumok jellemzik (1. ábra).^{4,5,13} A klasszifikációt az érújdonképződés osztályozására a Macular Photocoagulation Study (MPS) kutatócsoportja által kidolgozott nomenklatúra egészíti ki.⁵

Célkitűzés

Az ARM etiológiájának áttekintése és összefoglalása a nemzetközi szakirodalom alapján. Tekintettel az elérhető széles körű irodalmi anyagra, nem kívántuk azokat részleteiben, minden igényt kielégítően ismertetni. Célunk az volt, hogy a gyakorló orvos számára feltárjuk, vajon az időskorú lakosság akár egyharmadát érintő, az életminőséget is rontó betegség megelőzésére vagy lefolyásának befolyásolására rendelkezünk-e olyan etiológiai ismeretanyaggal, mely fontos a páciens kezelése és életviteli tanácsadása szempontjából.

Módszer

A United States National Institutes of Health és a National Library of Medicine gondozásában működő PubMed adatbázis 1966–2008 között megjelent publikációinak és az Association for Research in Vision and Ophthalmology 1996–2008 között publikált absztrakt adatbázisának az ARM etiológiájára vonatkozó összefoglaló elemzése, a szerzők által legfontosabbnak ítélt közlemények alapján.

Az ARM etiológiája

Az ARM genetikailag heterogén, multifaktoriális kórkép, mely valószínűleg a hajlamosító gént/géneket hordozó egyéneknél manifesztálódik az életkor és környezeti faktorok hatására.^{16,18} Az életkor jelentőségét az előregedő fejlett ipari társadalmak adatai támasztják alá, miszerint az 50 év feletti populációjukban folyamatosan nő a maculabetegek megjelenési gyakorisága.^{16,18} A környezeti faktorok jelentőségére az ázsiai és a fejlődő országok, pl. Dél-kelet-Ázsia, Japán és India növekvő ARM-előfordulási gyakorisági adatai hívják fel a figyelmet.^{16,18}

Az ARM családi halmozódása egyértelműen bizonyított. Iker- és testvérvizsgálatok során különböző konkordanciaszinteket találtak. Egypetéjű ikrekben 90–100%-os, míg a kétpetéjű ikrekben 48%-os konkordanciaarányt sikerült kimutatni.^{16,18}

Ismertek az etnikai különbségek is, melyek hátterét a mai napig nem sikerült tisztázni. A késői ARM előfordulása az afrikai származású, fekete bőrű populációban kevésbé gyakori, mint a fehérben (MPS, Barbados, Baltimore studies). A fekete populáció relatív „védettsége” egyik lehetséges magyarázata lehet, hogy a retina magasabb melanintartalma miatt a szabad oxigéngyökök eliminálása fokozott, mely védelmet jelenthet az RPE és a Bruch-membrán sérülése ellen.^{16,18} Az ARM előfordulási gyakorisága az ázsiai populációkban^{16,18} szintén kisebb, mint a fehér bőrű populációban és fenotípusában is eltér – poliploid chorioidealis vascularisation (Polypoidal Choroidal Vasularisation – PCV).

A nem szerepére vonatkozó epidemiológiai adatok amellet szólnak, hogy az ARM előfordulása nők körében nagyobb. A Blue Mountains Eye Study adatainak elemzése szerint a neovascularis ARM 5 éves incidenciája nők esetében 1,2%, míg férfiak esetében 0,6%. Népeségalapú átfogó tanulmányok metaanalízise ennél kisebb fokú eltérést mutat ki a két nem között a 75 év feletti populációban, ami valószínűleg az ösztrogének elvesztett protektív hatásának tulajdonítható.¹ Ezt a feltételezést támasztja alá az a megfigyelés, miszerint az ováriumok menopauza előtti eltávolítása, valamint korai menopauza esetén a maculadegeneráció előfordulási gyakorisága nő.²⁶ Ezzel szemben a hormonszubsztitúciós terápiában részesülő betegek csoportjában kisebb a maculadegeneráció, elsősorban a chorioidea-neovascularisatio kialakulásának a veszélye.^{8,20}

Kiterjedt kutatások folynak az ARM-ért felelős gének azonosítása érdekében. A szóba jövő géneket főleg az ARM-hez hasonló klinikai elemeket mutató, ismerten örökletes betegségek körében familiáris aggregációs és génasszociációs (Association Analysis) vizsgálatok, illetve széles körű kapcsolatanalízis (Linkage Analysis) útján keresik.^{10,11,14,29} A genomot átfogó, genetikai szűrővizsgálatok során több tanulmány mutatott ki szignifikáns kapcsolatot a komplementfaktor H (CFH) gén és az ARM között.¹⁴ E szekvencia egyes variánsai, pl. az I62V, Y402H, IVS2 gyakrabban vannak jelen az ARM-betegekben (attributable risk: 50–68%), mint a hasonló korú egészséges egyéneknél (odds ratio, OR=2,46), és a különbség homozigótákban (OR=3,51) még kifejezettebb.¹⁴ A gén más haplotípusai ezzel szemben „protektívek” lehetnek, ezáltal hordozóikban kisebb az ARM manifesztálódásának az esélye (OR=0,44–0,55).¹⁴

A fenti eredményekből kiindulva, a CFB komplementfaktor B (CFB) és a komplement komponens 2 (CC2) gént vizsgálva a CFH génhez hasonlóan találtak „rizikó” és „protektív” haplotípusokat.¹⁰ A CFB és CC2 haplotípusok, valamint a CFH variánsok kombinált elemzése az ARM-betegek mintegy 74%-ában és a kontrollszemlék 56%-ában jelezte előre a betegség klinikai kimenetelét a két lokusz variációinak ismeretében.^{10,14}

Az Apo-lipoprotein E (ApoE) génről egyértelműen kimutatott, hogy különböző alléljeinek jelenléte a betegség kifejlődésének kockázatát befolyásolja, mégpedig úgy, hogy az ε4 allél protektív hatású (OR=0,43), az ε2 allél pedig a betegségre hajlamosít (OR=1,5).¹¹ Ugyanezen protein, az ApoE, a retina drusenében is kimuta-

tott, de a gén jelentőségének vizsgálata populációalapú tanulmányokban még nem történt meg.

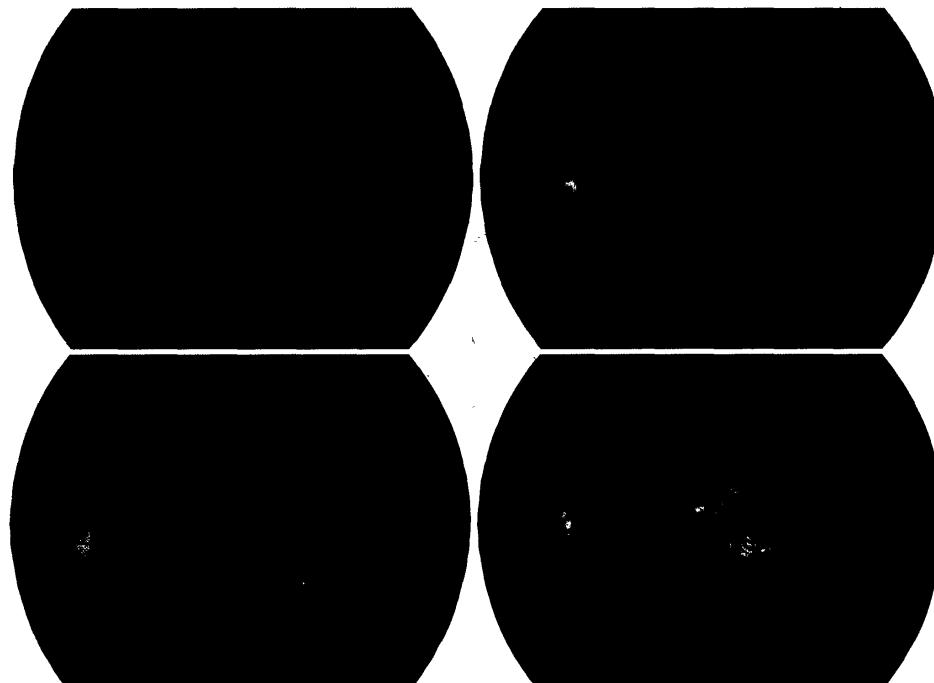
A gyulladási folyamatoknak az ARM patogenezisében játszott szerepe is valószínűsített.^{10,11,14,29} A CFH és a CFB az infektív ágensekkel szembeni immunválaszban jelentős szerepet játszó komplementrendszer alternatív útvonalának regulátorai.^{10,11,14} A 10q26 régió hordozza az ARM rizikógént, mely nagy valószínűséggel a Plekstrin Homology Domain-Containing Protein, Family A, Member 1 (PLEKHA1), más néven Tandem PH Domain-Containing Protein 1 (TAPP1) génnel azonos (OR=5,0) és az ARM által érintett populáció 57%-ában lehet felelős a kórkép manifesztációjáért.¹¹ A gén által kódolt fehérje funkciója egyértelműen még nem tisztázott: *in vitro* kísérletek alapján többek között a lymphocitaaktivációban is szerepet játszik.¹¹

Az ABCR gén ARM-asszociációját feltételezik az autoszomális recesszív Stargardt-betegség, az autoszomális recesszív csap-pálcika disztrófia (Cone-Rod Dystrophy), valamint az autoszomális recesszív retinitis pigmentosa kórképeiben.¹¹

Az ARM kialakulásának megértéséhez további gének vizsgálatai is folynak, azonban feltételezett asszociáci-

ójuk egyértelműen még nem bizonyított: Sorsby-betegség, szöveti metalloproteináz-inhibitor-3 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 – TIMP3 gén); Best-féle vitelliform degeneráció, VMD2 gén; Dojne-betegség, EGF-tartalmú fibulinszerű extracelluláris mátrixfehérje (EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein [EFEMP]) 1 gén; és más öröklődő maculopathiák, Lassú retinadegeneráció (Retinal Degeneration Slow [RDS]) gén vizsgálatok.¹¹ A genetikai vizsgálatok értékét a fenotipizálás hiánya csökkenti.¹¹

A hajlamosító gént/géneket hordozó egyéneknél a kórkép feltehetően az életkor és környezeti faktorok hatására manifesztálódik.^{16,18} A dohányzás az a rizikófaktor, mely a legtöbb tanulmány egybehangzó eredménye szerint hatással van a korai stádiumú ARM kialakulására és a betegség kórlefolását is befolyásolja.^{6,23,24,25} A szérumban az antioxidáns szintjére hatva a macula lutea pigmenttelítettségét és az RPE detoxifikáló képességét befolyásolja.²³ A komplementrendszer és az ARM között felfedezett genetikai összefüggések révén új jelentőséget nyert az a korábbi megfigyelés, miszerint a dohányfüst *in vitro* a komplement C3 gén modifikációja által gátolja a regulátor faktor B elbomlását, ezáltal a komplementrend-



1. ábra. Néhány jelentősebb AMD-fenotípus. A: puha drusenek és RPE-eltérések az idős kori maculadegeneráció korai szakában. B: Nagy, konfluens puha drusenek és RPE hiperpigmentáció. C: Chorioidea-neovascularisatio, subretinalis folyadékkal és vérzéssel. D: Nagy kiterjedésű centrális geografikus atrophia

szer alternatív útvonalának aktivációját okozza. Az ARM kialakulásához így az immunmediált folyamatok útján is hozzájárul.^{6,23,24,25} Mindezen faktorok a macula sejteinek életben maradására hatnak, és hosszú távon hatást gyakorolhatnak az öregedési folyamat sebességére.^{6,23,24,25}

A Beaver Dam, a Rotterdam és a Blue Mountains Eye Studies egyaránt szignifikáns összefüggést találtak a dohányzás és az ARM kialakulása között. Az ARM lézerkezelésének hatásosságát vizsgáló Macular Photocoagulation Study ezt az összefüggést nem tudta kimutatni, valószínűleg azért, mert a lézerkezelést igénylő betegek körében azok dohányzási szokásainak változása már nem befolyásolja a betegség kimenetelét.

Az oxidatív stressz szerepét számos tanulmány felvetette az ARM kialakulásában. Háttérben a chorioidea magas oxigéntelítettsége és a természetes védelem csökkenése a kor előrehaladtával játszhat szerepet.^{2,28}

A lutein-, zeaxantin- és cinkhiány és/vagy a csökkenő melanintartalom által csökkenő cinktároló kapacitás szintén rizikófaktorai lehetnek az ARM manifesztálódásának. Az AREDS tanulmányban az orálisan bevitt cink és antioxidánsok az ARM kifejlődésének valószínűségét 25%-kal csökkentették, és két év cinkszubsztitúciót követően az ARM-re visszavezethető látáscsökkenés kisebb mértékű volt.²²

Roszzal beállított magas vérnyomás és exszudatív típusú késői ARM között nagy esetszámú tanulmányok találtak összefüggést, pl. Beaver Dam Study, Eye Disease Case-Controlled Study, Age-Related Eye Disease Study és a MPS. Az összefüggés háttérben az állhat, hogy a károsodott chorioideakeringés a késői ARM-ben tovább rontja az RPE már egyébként is csökkent megújulási képességét. Feltételezhető, hogy a kezeletlen magas vérnyomás a szem keringését tovább rontva károsítja a megromlott macularis funkciókat.

Cardiovascularis betegség és az ARM rizikófaktorai között egyaránt szerepel az előrehaladott kor, a dohányzás és a magas vérnyomás.²⁵ A stroke-on átesett betegek körében az előrehaladott exszudatív ARM megjelenését a Beaver Dam Study gyakoribbnak találta. Azon betegek körében akik carotisában plakkot mutattak ki, a Rotterdam Eye Study ötször gyakoribb megjelenéssel igazolt súlyos fokú maculadegenerációt.

A Beaver Dam Study alapján a cataractaműtéten átesett betegek esetében négyszer gyakoribb a neovascularis, és háromszor valószínűbb a GA kialakulása 10 évvel a műtétet követően, más tanulmányok azonban ezt nem bizonyították.

Számos egyéb rizikófaktor került górcső alá az elmúlt évek folyamán, például UV-fény-expozíció, kék színű íris, phacosclerosis, hypermetropia, magas plazmalipidszintek, obezitás, gyulladós betegségek, azonban az epidemiológiai kutatások eredményei még igen ellentmondásosak, így ezek ismertetésére nem kívánunk kitérni.

Megbeszélés

Az ARM etiológiájára irányuló kutatások jelentős eredményeik ellenére továbbra is az adatgyűjtés fázisában vannak. A klinikai vizsgálatok kivitelezését nehezíti,

hogy az ARM előrehaladott életkorban manifesztálódik, és a betegek egy része koruknál és képességeiknél fogva nem vagy nehezen vonhatók be ilyen jellegű vizsgálatokba. Utólag, az anamnézisére támaszköve nem térképezhető fel biztonsággal az sem, hogy a páciens élete folyamán a vizsgált rizikófaktoroknak milyen mértékben volt kitéve.¹⁸ Az ARM rizikófaktorai közül a genetikai adottságok, az életkor, a környezeti tényezők közül a dohányzás szerepe bizonyított egyértelműen.^{6,16,18,23,24,25}

A génterápia fejlődésével a kórkép genetikai hátterének megismerése ismét a középpontba került. A többgènes hatásban keresik az okát annak, hogy a betegség oly sok megjelenési formát képes ölteni. A genomikai vizsgálatok eredményei, a prediktív diagnosztikai lehetőségeken túl, irányadók a betegség patogenezisére vonatkozó kutatások számára is.^{10,11,14,29}

Az időskorú lakosság akár egyharmadát is érintő, az életminőséget rontó betegség hatásos terápiajával, mely a végstádiumban bekövetkező centrális látásfunkció elvesztésének gyakoriságát is csökkentené, nem rendelkezünk.^{16,18} A korai stádiumú ARM kialakulásában szerepet játszó környezeti faktorok eliminálása azonban tanácsos.

A gyakorló orvos szempontjából jelenleg a legfontosabb a bizonyított, befolyásolható környezeti faktor, a dohányzás eliminálása, valamint a vitaminokban és nyomelemekben kielégítő diéta beállítása.^{6,23,24,25} Magas vérnyomás esetén az általánosan alkalmazott retinalis és vascularis hipertoniás jelek mellett érdemes vizsgálni a macula állapotát is.²⁵ A hipertoniás beteg fokozott belgyógyászati gondozása indokolt abban az esetben, ha az időskorú maculadegeneráció jelei észleltek, különösen az egyik szemet már érintő súlyos, végstádiumú AMD esetében.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet nyilvánítani *Alan C. Bird* és *Hatvani István* professzoroknak az értékes észrevételeikért és tanácsaikért.

Irodalom

1. Ambati J., Ambati B.K., Yoo S.H., Ianchulev S., Adamis A.P.: Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.
2. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115-134.
3. Bird A.C.: Towards an understanding of age-related macular disease. *Eye* 2003; 17: 457-466.
4. Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B., Chisholm I.H., Coscas G., Davis M.D., de Jong P.T., Klaver C.C., Klein B.E., Klein R., et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-374.
5. Chamberlin J.A., Bressler N.M., Bressler S.B., Elman M.J., Murphy R.P., Flood T.P., Hawkins B.S., Maguire M.G., Fine S.L.: The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. *Ophthalmology* 1989; 96: 1526-1534.

6. Christen W.G., Glynn R.J., Manson J.E., Ajani U.A., Buring J.E.: A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276: 1147-1151.
7. Evans W., Wormald R.: Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 9-14.
8. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk Factors for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
9. Ferris F.L. 3rd, Fine S.L., Hyman L.: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642.
10. Gold B., Merriam J.E., Zernant J. et al.: Variation in factor B (CFB) and complement component 2 (CC2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38: 458-462.
11. Gorin M.B., Breimer J.C., De Jong P.T., Hageman G.S., Klaver C.C., Kuehn M.H., Seddon J.M.: The genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 3: 29.
12. Green W.R.: Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 27.
13. Grossniklaus H.E., Green W.R.: Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 496-503.
14. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V., Hancox L.S., Taiber A.J., Hardisty L.I., Hageman J.L., Stockman H.A., Borchardt J.D., Gehrs K.M., Smith R.J., Silvestri G., Russell S.R., Klaver C.C., Barbazetto L., Chang S., Yannuzzi L.A., Barile G.R., Merriam J.C., Smith R.T., Olsh A.K., Bergeron J., Zernant J., Merriam J.E., Gold B., Dean M., Allikmets R.: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7227-7232.
15. Klaver C.C., Wolfs R.C., Vingerling J.R., Hofman A., de Jong P.T.: Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 653-658.
16. Klein R.: Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 184-187.
17. Klein R., Klein B.E., Linton K.L.: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
18. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R.: The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486-495.
19. Klein R., Wang Q., Klein B.E. Moss S.E., Meuer S.M.: The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 182-191.
20. Lang Y., Lang N., Ben-Ami M., Garzoni H.: The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah* 2002; 141: 287-291.
21. Leibowitz H.M., Krueger D.E., Maunder L.R., Milton R.C., Kini M.M., Kahn H.A., Nickerson R.J., Pool J., Colton T.L., Ganley J.P., Loewenstein J.I., Dawber T.R.: The Framingham Eye Study Monograph. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610.
22. Sackett C.S., Schenning S.: The age-related eye disease study: the results of the clinical trial. *Insight*. 2002 Jan-Mar; 27: 5-7. PMID: 11962062
23. Seddon J.M., Ajani, U.A., Sperduto, R.D. et al.: Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994; 272: 1413-1420.
24. Seddon J.M., Willett W.C., Speizer F.E., Hankinson S.E.: A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276: 1141-1146.
25. Smith W., Mitchell P., Leeder S.R., Wang J.J.: Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583-587.
26. Smith W., Mitchell P., Wang J.J.: Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25: 13-15.
27. Wang J.J., Foran S., Mitchell P.: Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 268-273.
28. Winkler B.S., Boulton M.E., Gottsch J.D., Sternberg P.: Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 3: 32.
29. Yates J.R., Moore A.T.: Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet* 2000; 37: 83-87.

Levelezési cím: Ferenc B. Sallo
 Moorfields Eye Hospital
 162 City Road, EC1V 2PD, London, UK
 E-mail: ferenc.sallo@moorfields.nhs.uk