

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Age-related macular degeneration

Vaida Punytė¹, Karolina Slapšytė¹, Danielius Umbrasas^{1,2}

¹ Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine

² Lithuanian University of Health Sciences, Neuroscience Institute

Abstract

Age related macular degeneration (AMD) is a condition, characterized by irreversible loss of central vision and progressing degeneration of photoreceptors in the macula. AMD is the third leading cause of blindness in the world. The prevalence of this disease is greatly increased in people older than 75 years old. Pathogenesis of AMD is not entirely clear but it is generally agreed that important factors for AMD development are accumulation of drusen, oxidative stress and mutations in the complement system. Clinically AMD is classified into early AMD (characterized by small to medium-sized drusen and changes in retinal pigments), intermediate and advanced AMD (characterized by large-sized drusen). Advanced AMD is further classified into exudative (wet) and non-exudative (dry) AMD. Patients who have AMD feel progressing or acute decrease in visual acuity, metamorphopsias and scotomas. Currently there is no effective treatment for dry AMD. To prevent the progression of dry AMD to wet AMD, it is recommended to take supplements of antioxidants and minerals (carotenoids, vitamin C, vitamin E, zinc and copper). Intraocular injections of vascular endothelial growth factor inhibitors are an effective treatment of wet AMD. The sooner treatment is applied, the better results are achieved. In this article we review epidemiology, pathogenesis, risk factors, symptoms, diagnosis, treatment and prevention of AMD.

Keywords: age-related macular degeneration, risk factors, diagnostic, treatment, lutein, zeaxanthin, oxidative stress.

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija

Vaida Punytė¹, Karolina Slapšytė¹, Danielius Umbrasas^{1,2}

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija

² Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų Institutas

Santrauka

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – tai liga, kuriai būdingas negrįžtamas centrinio regėjimo praradimas ir progresuojanti fotoreceptorių degeneracija geltonosios dėmės srityje. AGDD yra trečioje vietoje tarp ligų, sukeliančių aklumą. Sergamumams itin padidėja asmenims, vyresniems nei 75 metai. Ligos patogenezė nėra visiškai aiški, tačiau, daugiausia duomenų yra apie drūzų kaupimąsi, oksidacinį stresą bei mutacijas komplemento sistemoje. Kliniškai liga yra klasifikuojama į ankstyvąją (būdingos mažos ar vidutinio dydžio drūzos bei tinklainės pigmentiniai pokyčiai), tarpinę ir pažengusią (būdingos didelės drūzos) stadijas. Pažengusi AGDD dar yra skirstoma į eksudacinę (šlapią) ir neeksudacinę (sausą) formas. Pacientai, sergantys AGDD, jaučia progresuojantį ar staiga suprastėjusį regėjimo aštrumą, metamorfopsijas bei skotomas. Šiuo metu sausos AGDD formos veiksmingo gydymo nėra. Siekiant sustabdyti sausos formos perėjimą į eksudacinę yra rekomenduojama papildomai vartoti antioksidantus bei mineralus (karotenoidus, vitaminą C, vitaminą E, cinką ir varį). Kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitorių injekcijos į stikakūnį yra efektyvus gydymo būdas eksudacinei AGDD formai. Kuo anksčiau gydymas yra pradamas taikyti, tuo geresni rezultatai yra pasiekiami. Šiame straipsnyje apžvelgiame AGDD epidemiologiją, patogenezę, rizikos faktorius, kliniką, diagnostiką, gydymą bei profilaktiką.

Raktiniai žodžiai: amžinė geltonosios dėmės degeneracija, rizikos veiksniai, diagnostika, gydymas, liuteinas, zeaksantinas, oksidacinis stresas.

Įvadas

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD)- tai liga, kuri pažeidžia centrinę tinklainės dalį, geltonąją dėmę ir sukelia laipsnišką centrinio regėjimo praradimą. Ankstyvoms AGDD stadijoms yra būdingas drūzų formavimasis ir tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) pažeidimas. Vėlyva AGDD yra skirstoma į eksudacinę (dar žinomą, kaip šlapią) ir neeksudacinę (dar žinomą, kaip sausą) formas. Esant vėlyvai AGDD yra prarandamas centrinis regėjimo aštrumas, dėl ko atsiranda sunkus regėjimo sutrikimas arba aklumas, kuris daro didelę įtaką gyvenimo kokybei bei funkciniam savarankiškumui. Manoma, kad 2020 metais visame pasaulyje bus 200 mljn. žmonių sergančių AGDD, o iki 2040 metų - sergančiųjų skaičius padidės iki 300 mljn. Taigi ši liga kelia didelę visuomenės problemą, turinčią reikšmingų socialinių bei ekonominių padarinių. Nors AGDD yra viena labiausiai paplitusių sunkių bei negrįžtamų regėjimo sutrikimų priežasčių, pradėtas gydymas kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) inhibitorių injekcijomis sumažino pacientų skaičių su sunkiu regėjimo sutrikimu ar aklumu [1].

Epidemiologija

Tarp aklumo priežasčių AGDD yra trečioje vietoje po kataraktos ir glaukomos. Dauguma sergančiųjų yra išsivysčiusių pasaulio šalių gyventojai. Asmenims iki 55 metų ši liga yra reta, tačiau sergamumas didėja nuo 75 metų. Paplitimas įvairiose etninėse grupėse bei rasėse skiriasi. Taip pat pažengusios AGDD sergamumas didėja su kiekvienu dešimtmečiu nuo 50 metų, o didžiausias - stebimas asmenims virš 80 metų [2].

Patogenezė

Tinklainė patiria daugybę pokyčių dėl natūralaus senėjimo proceso. AGDD yra liga, kuriai yra būdingi patologiniai TPE ir Bruch'o membranos pokyčiai. AGDD patogenezė nėra visiškai suprantama. Tačiau tyrimai rodo, kad svarbiausi ligos išsivystymą veikiantys veiksniai yra drūzų kaupimasis, oksidacinis stresas ir mutacijos komplekto sistemoje [3].

TPE palaiko fotoreceptorių funkciją, pašalindamas metaboles atliekas ir pernešdamas jas per Bruch'o membraną į gyslainės kraujagysles. Senstant TPE ląstelėms, jose kaupiasi drūzos, kurios yra fotoreceptorių nepilno metabolizmo produktai. Struktūriniai pokyčiai vyksta ir Bruch'o membranoje, dėl ko sutrinka jos laidumas [3].

Ankstyvose AGDD stadijose vyksta drūzų ir geltonų lipidų atsidėjimas po TPE bei viduje tinklainės Bruch'o membranos [4]. Kietos drūzos dažniausiai yra susijusios su natūraliu akies senėjimu, o minkštos drūzos yra būdingos AGDD [3]. Akių dugno apžiūros metu šios drūzos yra matomos, kaip šviesiai geltonos nuosėdos tinklainės paviršiuje. Drūzos ir TPE nelygumai nekoreliuoja su suprastėjusiu regėjimu ir regėjimas gali išlikti nesutrikęs iki geografinės atrofijos išsivystymo. Kliniškai geografinė atrofija pasireiškia, kaip gerai apibrėžtos tinklainės išplonėjimo vietos su sutrūkinėjusiais kraštais, per kuriuos yra matomos gyslainės kraujagyslės. Daliai pacientų (iki 18%) šie ankstyvi pokyčiai gali progresuoti iki šlapios AGDD. Jei yra nustatomos didelės drūzos bei pigmento pokyčiai, tai yra rizika, kad liga progresuos [4].

Šlapiai AGDD yra būdingas skysčio kaupimasis tinklainės viduje ir naujų patologinių kraujagyslių formavimasis gyslainėje. Šios patologinės kraujagyslės yra susijusios su tinklainės storėjimu ir skysčio kaupimusi tinklainės viduje. Šie pokyčiai sukelia neteisingą fotoreceptorių išsidėstymą ir degeneracinius pokyčius susijusius su ląstelių žūtimi ar fibroze. Šlapiai AGDD yra būdingos kraujosruvos,

eksudatai ir geltonosios dėmės sustorėjimas dėl susiformavusios edemos. Jeigu šlapia AGDD nėra gydoma, tuomet formuojasi fibroziniai pakitimai bei difuziniai randai [4]. Randų susiformavimas yra galutinė šlapios AGDD stadija [3]. Visi šie pokyčiai yra pavaizduoti 1 paveikslėlyje [4].

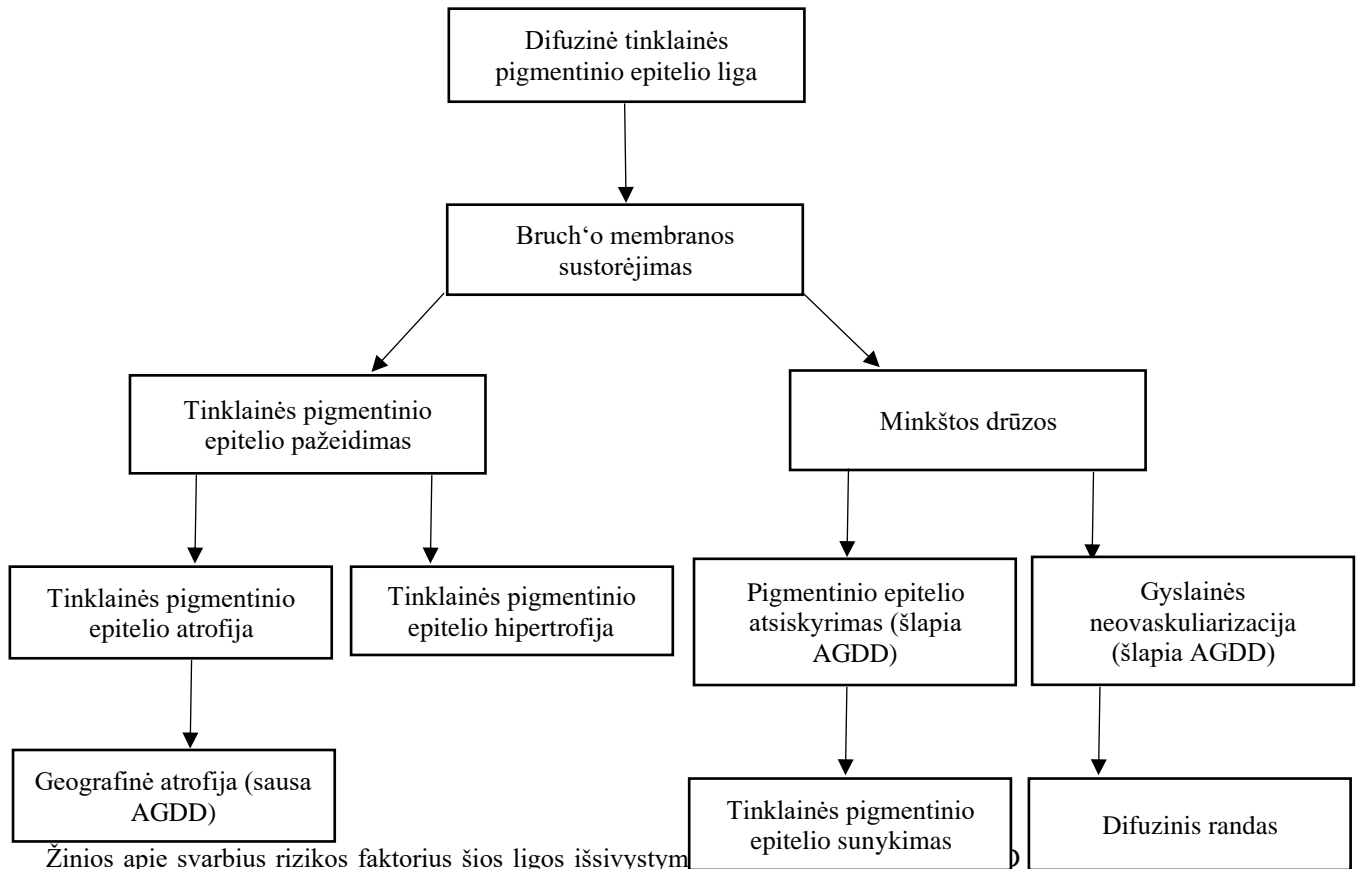
Oksidacinis stresas yra vienas iš plačiausiai aprašytų veiksnių, prisidedančių ne tik prie AGDD patogenezės, tačiau ir daugumos kitų, su amžiumi susijusių, ligų, tokių kaip Alzheimerio ir Parkinsono ligos [5]. Oksidacinis stresas yra susijęs su dauguma negenetinių AGDD rizikos faktorių: rūkymu, akinių nuo saulės nenešiojimu, nutukimu ir kt. Pirmasis tyrimas, kuriame buvo pateikti svarūs įrodymai, kad šis fenomenas yra svarbus etiologinis veiksnys, buvo AREDS (angl. *Age-related Eye Disease Study*) tyrimas, kuriame dalyvavo 3600 AGDD pacientų. Tyrimas buvo pradėtas 1990 metais, o pacientų būklė stebima vidutiniškai 6,3 metus. Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad vartojant dideles antioksidantų (vitaminų C, E, β -karoteno bei cinko) dozes reikšmingai sulėtėja AGDD progresavimas [6]. Paskelbus šio tyrimo rezultatus, padidėjo mokslininkų susidomėjimas oksidacinio streso poveikiu akies audiniams ir dėl to buvo publikuota daugybė straipsnių, aprašančių konkrečius oksidacinio pažeidimo molekulinis mechanizmus.

Pirminis oksidacijos taikinytis yra fotoreceptorių membranose esantys lipidai, tiksliau jų struktūroje esančios polinesočiosios riebalų rūgštys [7]. TPE ląstelės turi nuolat atnaujinti savo membranų lipidus, todėl tinklainėje yra santykinai didelis kiekis lipidų

metabolizmo produktų [8]. Šis audinys yra pastoviai veikiamas saulės šviesa, taip pat didelis kiekis tinklainėje sunaudojamo deguonies sudaro palankias sąlygas lipidų fotooksidacijai. Oksiduoti membranų lipidai dažnai įgauna antigenų savybių, todėl pritraukia nepageidaujamą imuninių ląstelių dėmesį, kurios sukelia vietinį uždegimą [9]. Tinklainėje esančių lipoproteinų oksidacija taip pat generuoja uždegimą skatinančius cholesterolio darinius – oksisterolius, kurie citotoksiškai veikia fotoreceptorius bei TPE ląsteles [10]. Oksiduotų lipidų degradacijos produktai (pavyzdžiui, malonildialdehidai) gali modifikuoti ir ląstelinius bei užląstelinius baltymus juos taip pat paverčiant uždegimą skatinančiais veiksniais [7]. Įdomu paminėti, kad dėl oksidacinio streso yra pažeidžiama ir mitochondrijų DNR – tai ne tik gali pažeisti mitochondrijų struktūras, kurios gamins dar daugiau reaktyvių deguonies junginių (angl. *reactive oxygen species*), tačiau ir sustiprinti uždegimą skatinantį signalą tinklainėje [11]. Apibendrinant, galima pasakyti, kad oksidacinis stresas tinklainėje pažeidžia svarbias struktūrines bei funkcines makromolekules (lipidus, baltymus bei nukleorūgštis), o pažeistos makromolekulės veikia kaip uždegimą skatinantys signalai.

Nustatyta genetinė mutacija susijusi su AGDD išsivystymu yra komplemento faktoriaus H gene. Daug šio geno polimorfizmo mutacijų yra nustatyta pacientams sergantiems ankstyva AGDD. Tolimesni genetiniai tyrimai siekia atrasti komplemento sistemą veikiančius procesus ir taip panaikinti tinklainei daromą žalą [12].

1 paveikslėlis. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos patofiziologija



Žinios apie svarbius rizikos faktorius šios ligos išsivystymui asmenims. Rizikos veiksniai yra aptarti 1 lentelėje [13-15].

1 lentelė. Amžinės geltonosios dėmės degeneracijos rizikos veiksniai

Rizikos faktorius	Poveikis
Amžius	AGDD sergamumas didėja su amžiumi
Lytis	Dažniau serga moterys nei vyrai
Rūkymas	Rūkantiems susirgti AGDD rizika padidėja iki 2 kartų. Taip pat rūkantiems neeksudacinė AGDD forma yra 3 kartus dažnesnė nei nerūkantiems
Aukštas arterinis kraujo spaudimas	1,5 karto padidina riziką susirgti eksudacine AGDD
Nutukimas	2 kartais didina AGDD išsivystymą. Pastebėta, kad didelis riebalų, ypač gyvulinės kilmės, vartojimas susijęs su dažnesniu AGDD išsivystymu
Genetika	Pastebėta, kad genetiniai faktoriai turi įtakos jaunų žmonių ankstyvai AGDD
Mityba	Mažesnis antioksidantų, tokių kaip β -karotenas, vitaminas C, vitaminas E, cinko suvartojimas yra susijęs su didesniu vyresnio amžiaus žmonių AGDD sergamumu
Rainelės spalva	Dažniau serga turintys šviesią rainelę
Saulės poveikis	Pastebėta, kad didelis saulės spindulių kiekis skatina AGDD išsivystymą

Klasifikacija ir klinika

AGDD yra skirstoma į dvi formas: sausąją ir šlapiąją. Sausajai AGDD yra būdingos geltonos riebalų sankaupos (drūzos) ir TPE pažeidimai. Šlapiajai AGDD formai yra būdingas naujų kraujagyslių formavimasis (neovaskuliarizacija) iš gyslainės gilesnių sluoksnių į tinklainę. Nepaisant šios klasifikacijos oftalmologai turi ir kitą klasifikaciją, paremtą ligos poveikiu regėjimo aštrumui: ankstyva (nėra arba nežymus poveikis regėjimui), tarpinė ir pažengusi AGDD (reikšmingas poveikis regėjimo aštrumui). Ankstyvai AGDD, dar kitaip vadinamai sausąją ligos forma, yra būdingos mažos arba vidutinio dydžio drūzos bei minimalus poveikis regėjimo aštrumui ar poveikio visai nėra. Todėl ši ligos stadija gali būti diagnozuota tik atsitiktinio oftalmologinio ištyrimo metu [16]. Tarpinė AGDD taip pat yra sausoji ligos forma. Jai yra būdingos vidutinės ar pavienės didelės drūzos. Pažengusi AGDD gali būti sausa arba šlapia. Pažengusios AGDD sausos formos sukeltas regėjimo sutrikimas atsiranda dėl geografinės atrofijos. Geografinė atrofija yra gyslainės sluoksnių degeneracija, dėl kurios sutrinka maistinių medžiagų tiekimas tinklainės fotoreceptorių ląstelėms. Visi šlapios AGDD formos atvejai yra laikomi pažengusia liga. Taigi ankstyva diagnostika yra svarbi siekiant išsaugoti centrinį regėjimą, kadangi eksudacinės AGDD atveju taikomas gydymas lemia geresnius regėjimo rezultatus [17].

Anksčiausiai pastebimi sausos AGDD formos sergančiųjų pacientų simptomai yra iškreiptas vaizdas skaitant, vairuojant ar žiūrint televizorių (metamorfopsijos), matomas tamsus taškas (skotoma) centriniame regėjimo lauke bei sutrikęs žmonių veidų atpažinimas. Jeigu yra pažeista tik viena akis, akivaizdžių simptomų gali nebūti tol, kol nebus užmerkta sveikoji akis [1]. Esant progresuojančiai geografinėi atrofijai yra būdingas centrinio regėjimo aštrumo sumažėjimas ir skotomų atsiradimas, išsivystantis per daugelį metų. Priešingai, esant šlapiai AGDD formai yra būdingi ūminiai centrinio regėjimo sutrikimai, vaizdų iškraipymai bei skotomos. Įtariant šlapią AGDD formą reikalinga skubi oftalmologo

konsultacija dėl detalaus ištyrimo ir gydymo [4]. Priklausomai nuo regėjimo aštrumo pablogėjimo bei kitų atsiradusių simptomų išsivystymo laiko yra sprendžiamas oftalmologo konsultacijos skubumas. Jeigu simptomai išsivystė per 1 savaitę, tai skiriama skubi oftalmologo konsultacija, o jeigu per mėnesį ar daugiau – planinė konsultacija [17].

Diagnostika

Svarbu atpažinti AGDD simptomus, kurie turėtų įspėti gydytoją nukreipti pacientą oftalmologo konsultacijai išsamiam ištyrimui bei ankstyvam gydymui. Metamorfopsijos yra pagrindinis simptomas nustatant šią ligą, todėl yra naudojamas Amslerio tinklelis. Sergant AGDD pacientas vietoje tiesių linijų mato iškraipytas [18].

Optinė koherentinė tomografija (OKT) ir akių dugno fluorescencinė angiografija yra svarbiausi tyrimai pacientams, sergantiems AGDD. OKT leidžia matyti detalų tinklainės bei visų jos sluoksnių vaizdą, skysčių kaupimąsi po tinklaine ar tinklainės pigmentiniu epitelium. Tinklainės sluoksnių storio matavimas suteikia galimybę stebėti ligos aktyvumą ir atsaką į gydymą. Taip pat didelis šio tyrimo privalumas yra tai, kad tyrimas nėra invazinis, yra greitas bei lengvai prieinamas, todėl suteikia galimybę lengvai diagnostikai. Tinklainės sustorėjimą ar edemą matomą OKT gali sukelti ne tik AGDD, bet ir kitos su amžiumi nesusijusios ligos, tai yra: diabetinė retinopatija, centrinė serozinė retinopatija ar tinklainės makroaneurizmos. Todėl akių dugno fluorescencinė angiografija leidžia diferencijuoti šias ligas. Atliekant šį tyrimą į veną yra suleidžiama kontrastinė medžiaga – fluoresceino izotiocianatas ir daromos akių dugno nuotraukos. Tyrimas leidžia nustatyti tikslią pažeidimo vietą, tinklainės kraujotaką ir neovaskulinės proliferacijos savybes [4].

Akių dugno autofluorescencija yra diagnostinis vaizdinis tyrimas naudojamas siekiant nustatyti pakitimus susijusius su lipofuscino metabolizmu. Lipofuscinas – tai metabolinių atliekų produktas

randamas daugelyje organų, tarp jų ir akyse, kurio kiekiai padidėja sergant AGDD. Taip pat šis tyrimas yra naudingas nustatant geografinės atrofijos laipsnį bei progresavimą [13].

Gydymas ir profilaktika

Šiuo metu sausos formos AGDD gydymo nėra ir taikomos tik profilaktinės priemonės [4]. Rekomenduojama nepradėti arba greitai mesti rūkymą. Taip pat laikytis dietos praturtintos antioksidantais, tokiais kaip β -karotenas, vitaminas C, vitaminas E ir cinkas [13]. AREDS tyrimo metu nustatyta, kad vartojant antioksidantus bei mineralus didelėmis dozėmis (15 mg β -karoteno, 500 mg vitamino C, 400 mg vitamino E, 8 mg cinko ir 2 mg vario) yra atitolinamas sausos formos AGDD perėjimas į šlapią pacientams, kurie prarado regėjimą viena akimi dėl šlapios AGDD ir kitoje akyje turi ankstyvą šios ligos formą [4]. Prieš pradėdami AREDS rekomenduojamų antioksidantų vartojimą pacientai turėtų pasikonsultuoti su gydytoju dėl galimų vartojimo kontraindikacijų. Rūkantys pacientai turėtų žinoti, kad didesnės β -karoteno dozės jiems didina plaučių vėžio išsivystymo galimybę. Siekiant užblokuoti ultravioletinius spindulius bei mėlynąją šviesą patariama dėvėti tinkamus saulės akinius lauke [13].

Lokalizuatą antioksidacinę apsaugą tinklainei suteikia vadinamieji tinklainės pigmentai – liuteinas, zeaksantinas bei meso-zeaksantinas [19]. Šie junginiai yra karotenoidų klasės atstovai, kurių žmogaus organizmas nesintezuoja (išskyrus meso-zeaksantiną, kuris susidaro tinklainėje iš liuteino [20,21]), todėl žmogui jų reikia gauti su maistu arba maisto papildais. Didžiausios šių junginių koncentracijos yra randamos tinklainės geltonojoje dėmėje ir būtent tinklainės pigmentai suteikia šiam regionui būdingą geltoną spalvą [22]. Liuteinas, zeaksantinas bei meso-zeaksantinas yra labai panašūs savo struktūra ir funkcija, tačiau jų pasiskirstymas tinklainėje nėra homogeniškas: zeaksantinas dominuoja centrinėje geltonosios dėmės dalyje, o liuteinas – periferinėje. Šie pigmentai turi dvi funkcijas: filtruoti didelės energijos mėlyną šviesą bei neutralizuoti reaktyvius deguonies junginius [19]. Mėlynos šviesos bangos tinklainėje taip pat padidina reaktyviųjų deguonies junginių koncentraciją, todėl fiziologiškai mėlynos

šviesos filtravimą galima priskirti prie antioksidacinių efektų [23]. Atlikdami šias dvi funkcijas tinklainės pigmentai saugo tinklainės ląstelių struktūrą nuo oksidacinių pažeidimų, todėl mažina imuninių ląstelių infiltraciją į tinklainę bei tuo pačiu - uždegimą.

Šiuo metu tinklainės pigmentų vartojimas yra pripažintas kaip veiksminga priemonė, sulėtinti AGDD progresavimą. AREDS2 tyrimo metu, kuriame pacientams, sergantiems ankstyva AGDD forma buvo skiriama AREDS2 antioksidantų formuluotė (vitaminai C ir E, cinkas, varis, liuteinas bei zeaksantinas) buvo pastebėta ir aprašyta, kad šios formuluotės vartojimas sulėtina AGDD progresavimą 26 %. Taip pat buvo pastebėta, kad formuluotė su liuteinu ir zeaksantinu vietoj β -karoteno (kuris buvo įtrauktas į pirmąją AREDS formuluotę) sumažina AGDD progresavimą į vėlyvą stadiją 18 %, o progresavimą į neovaskulinę AGDD – 22 % lyginant su grupe, kuri vartojo pirmąją AREDS formuluotę. β -karoteno pakeitimas į liuteiną ir zeaksantiną ne tik turi teigiamą efektą stabdant AGDD progresavimą, tačiau taip pat sumažina ir nuo β -karoteno priklausomą plaučių vėžio išsivystymo riziką [].

Šlapios AGDD formos vienas iš gydymo būdų yra fotokoaguliacija. Naudojant lazerį termiškai yra pašalinama neovaskulinė membrana. Šio gydymo tikslas yra sustabdyti gyslainės neovaskuliarizacijos augimą. Taip pat yra naudojama fotodinaminė terapija. Gydymo metu į veną yra suleidžiamos fotosensibilizuojančios medžiagos, kurios yra aktyvuojamos fotonų. Dėl sukeliama fotocheminio poveikio yra paveikiami audiniai taikiniai [25]. Dar vienas šlapios AGDD gydymo būdas - KEAF inhibitorių injekcijos [4]. Vaistai yra švirkščiami į stiklakūnį [25]. Dažniausiai injekcijos yra atliekamos kas 4 savaites, o įprasta švirkščiamo vaisto dozė yra 0,05 ml [13]. KEAF didina kraujagyslių pralaidumą, skatina uždegiminį atsaką bei angiogenezę [25]. Dėl šių procesų sumažėja gyslainės neovaskulinės membranos aktyvumas bei skysčio sankaupos, esančios viduje tinklainės ar po ja, ir kraujosruvos, esančios po tinklaine. Šiuo metu injekcijoms naudojami vaistai yra afiberceptas, bevacizumabas ir ranibizumabas [16].

Apibendrinimas

AGDD yra viena iš labiausiai paplitusių vyresnio amžiaus žmonių sutrikusio regėjimo priežasčių, kuri sutrikdo kasdienę bei profesinę veiklą. Liga yra diagnozuojama nustatius tinklainės pokyčių. Pacientai, sergantys AGDD, turėtų laikytis AREDS mitybos plano, praturtino vitaminais, antioksidantais bei mineralais, kad sulėtintų ligos progresavimą. Šlapia AGDD forma yra gydoma KEAF inhibitorių injekcijomis. Kuo anksčiau yra pradamas gydymas, tuo geresni gydymo rezultatai yra pasiekiami.

Literatūros sąrašas:

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong T. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. Volume 392, Issue 10153, 29 September–5 October 2018, Pages 1147–1159
2. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 59(2): 74–77.
3. Cunningham J. Recognizing age-related macular degeneration in primary care. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(3), 18–22.
4. Ong B.B., Ah-Fat F.G. Age-related macular degeneration. *British Journal of Hospital Medicine* Vol. 77, No. 2.
5. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*. 2015 Dec;24(4):325-40.
6. 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 Oct;119(10):1417-36.
7. Shaw PX, Stiles T, Douglas C, Ho D, Fan W, Du H, Xiao X. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196-221.
8. Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology (Bethesda)*. 2010 Feb;25(1):8-15.
9. Shaw PX, Zhang L, Zhang M, et al. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(34):13757–13762. doi:10.1073/pnas.1121309109
10. Joffre C, Leclere L, Buteau B, Martine L, Cabaret S, Malvitte L, Acar N, Lizard G, Bron A, Creuzot-Garcher C, et al. Oxysterols induced inflammation and oxidation in primary porcine retinal pigment epithelial cells. *Current eye research*. 2007;32:271–280.
11. Dib B, Lin H, Maidana DE, Tian B, Miller JB, Bouzika P, Miller JW, Vavvas DG. Mitochondrial DNA has a pro-inflammatory role in AMD. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1853:2897–2906.
12. Whitmore, S. S., Sohn, E. H., Chirco, K. R., Drack, A. V., Stone, E. M., Tucker, B. A., Mullins, R.F. (2015). Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: Implications for pathophysiology and therapy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 45, 1–29.
13. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care Clin Office Pract* 42 (2015) 377–391.
14. Busch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in 14-year followup study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005; 83(4): 409–18.
15. 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.
16. Lim L, Mitchell P, Seddon J, Holz G, Wong T. Age-related macular degeneration. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9827, 5–11 May 2012, Pages 1678.
17. Marra K. V., Wagley S, Kuperwaser M, Campo R, Arroyo J.G. Care of Older Adults:

- Role of Primary Care Physicians in the Treatment of Cataracts and Macular Degeneration. *Clinical Management of the Geriatric Patients*. 64:369-377, 2016.
18. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno J. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1579–1587.
 19. Jia YP, Sun L, Yu HS, Liang LP, Li W, Ding H, Song XB, Zhang LJ. The Pharmacological Effects of Lutein and Zeaxanthin on Visual Disorders and Cognition Diseases. *Molecules*. 2017 Apr 20;22(4):610.
 20. Bhosale P, Serban B, Zhao DY, Bernstein PS. Identification and metabolic transformations of carotenoids in ocular tissues of the Japanese quail *Coturnix japonica*. *Biochemistry*. 2007 Aug 7;46(31):9050-7.
 21. Khachik F, de Moura FF, Chew EY, Douglass LW, Ferris FL 3rd, Kim J, Thompson DJ. The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5234-42.
 22. Arnold C, Winter L, Fröhlich K, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, Böhm V. Macular xanthophylls and ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in age-related macular degeneration: a randomized trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 May; 131(5):564-72.
 23. Zhao ZC, Zhou Y, Tan G, Li J. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018 Dec 18;11(12):1999-2003.
 24. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar;132(3):272-7.
 25. Schmidt-Erfurth U, Richard G, Augustin A, William G, Bandello F. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2007; 85: 486–494.