

Időskori maculadegeneráció mint az érbetegség/szisztémás érbetegség része: adalékok a patogenezishez

Fischer Tamás dr.

Szakmai ajánlás: A dolgozatot dr. Süveges Ildikó szemészprofesszornak ajánlom.

A szem struktúráit vérrel ellátó érendothelium működészavarának kulcsfontosságú a szerepe az időskori maculadegeneráció létrejöttében, és indirekt bizonyítékok arra utalnak, hogy az időskori maculadegeneráció érbetegség, végső soron az egész érrendszer megbetegedésének a része. Az ártalmak, a rizikófaktorok oxidatív stresszhez vezetnek, ami aktiválja az endothelt, és szövetkárosodás alakul ki. Az erek, így a szem érhártyájában, a chorioideában lévő erek falát is számos ismétlődő és/vagy elhúzódó inger éri, amelyek mechanikai, fizikai, kémiai, mikrobiológiai, immunológiai, illetve genetikai eredetűek lehetnek. Bármilyen hosszan tartó/ismétlődő ártalom, amely működésbe hozza a védekezés láncreakcióját, gyulladást vált ki. Az ártalmas behatás eliminálásának sikertelensége endothelműködés-zavart, ér/szövet károsodást, időskori maculadegenerációt eredményez(het). Mindezek a tények arra utalnak, hogy az időskori maculadegeneráció érbetegség, az egész érrendszer megbetegedésének a része. Ami a kockázati tényezők jelenlétében kialakuló endotheldiszfunkció és következményes időskori maculadegeneráció kiküszöbölésének, megelőzésének, illetve megszüntetésének stratégiáját illeti, számos jótékony nem gyógyszeres és farmakológiai intervenció áll rendelkezésre: joggal várható, hogy az endotheldiszfunkció helyreállítása megakadályozza az érbántalom és így az időskori maculadegeneráció kialakulását vagy csökkenti a már kialakult elváltozást. *Orv. Hetil., 2015, 156(9), 358–365.*

Kulcsszavak: időskori maculadegeneráció, endotheldiszfunkció, oxidatív stressz, kockázati tényező, prevenció, preventív terápia

The age-related macular degeneration as a vascular disease/part of systemic vasculopathy: contributions to its pathogenesis

The wall of blood vessels including those in choroids may be harmed by several repeated and/or prolonged mechanical, physical, chemical, microbiological, immunologic, and genetic impacts (risk factors), which may trigger a protracted response, the so-called host defense response. As a consequence, pathological changes resulting in vascular injury (e. g. atherosclerosis, age-related macular degeneration) may be evolved. Risk factors can also act directly on the endothelium through an increased production of reactive oxygen species promoting an endothelial activation, which leads to endothelial dysfunction, the onset of vascular disease. Thus, endothelial dysfunction is a link between the harmful stimulus and vascular injury; any kind of harmful stimuli may trigger the defensive chain that results in inflammation that may lead to vascular injury. It has been shown that even early age-related macular degeneration is associated with the presence of diffuse arterial disease and patients with early age-related macular degeneration demonstrate signs of systemic and retinal vascular alterations. Chronic inflammation, a feature of AMD, is tightly linked to diseases associated with ED: AMD is accompanied by a general inflammatory response, in the form of complement system activation, similar to that observed in degenerative vascular diseases such as atherosclerosis. All these facts indicate that age-related macular degeneration may be a vascular disease (or part of a systemic vasculopathy). This recognition could have therapeutic implications because restoration of endothelial dysfunction may prevent the development or improve vascular disease resulting in prevention or improvement of age-related macular degeneration as well.

Keywords: age-related macular degeneration, endothelial dysfunction, oxidative stress, risk factors, prevention, preventive therapy

Fischer, T. [The age-related macular degeneration as a vascular disease/part of systemic vasculopathy: contributions to its pathogenesis]. *Orv. Hetil., 2015, 156(9), 358–365.*

(Beérkezett: 2014. november 3.; elfogadva: 2015. január 3.)

Rövidítések

AGE = előrehaladt glikációs végtermékek; AMD = időskori maculadegeneráció; CRP = C-reaktív protein; ED = endotheldiszfunkció; ET-1 = endothelin-1; NF-kappaB = nukleáris faktor-kappa-B; PARP = poli-(ADP-ribóz)-polimeráz; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; ROS = reaktívoxigén-forma; VEGF = vascularis endothelnövekedési faktor

Indirekt bizonyítékok léteznek arra nézve, hogy az endotheldiszfunkció (ED) döntő szerepet játszik (mind az atherosclerosis, mind) az időskori maculadegeneráció (AMD) patogenezisében [1, 2], és ez a tény a terápia, a preventív terápia és a prevenció szempontjából is nagy jelentőségű.

Az ED-nek az AMD kialakulásában és súlyosbodásában játszott döntő szerepére utaló indirekt bizonyítékok közül a következő adatok érdemelnek említést:

a) A von Willebrand-faktor emelkedése endothelműködés-zavarra utal, az ED szurrogátuma: AMD-ben a von Willebrand-faktor szérum szintje szignifikánsan magasabb [3, 4] és ennek a ténynek igen nagy a preventív terápiás jelentősége [5, 6, 7].

b)–c) Az ED (b) fennállását jelentő, *fibrinogén* és/vagy (c) *I-es típusú plazminogénaktivátor-inhibitor* szérum szintje emelkedett AMD-s betegekben [8], az atherosclerosisban szenvedő betegekhez észleltékhez hasonlóan.

d) Pozitív kapcsolat áll fenn az *ED szolúbilis markerei* és az AMD két fő ismertetőjegye, a *drusenképződés* és a *neovascularisatio* között.

e) A szérumban felszaporodott *endothel progenitor sejtek* súlyos vascularis bántalmat/zavart tükröznek [2]. A keringő endothel progenitor sejtek nem csupán az endothel megújulásához járulnak hozzá, hanem a retina helyi ischaemiája területén végbemenő érújdonképződés folyamatában is fontos szerepet játszanak: az exsudatív AMD-ben szenvedő betegek vérében az EPC-szám jelentősen emelkedett [7].

f) A *keringő endothelialis sejtek* az endothel aktiválódásának, illetve működészavarának a markerei [7]: AMD-s betegek perifériás vérében a keringő endothelialis sejtek száma emelkedett. Felszaporodásuk a chorioidealis erek súlyos zavarát jelzi, egyértelműen mutatja az endothelnek az AMD-t kísérő elváltozását [7].

g)–i) A (g) *monocyta kemotaktikus protein-1*, a (h) *szolúbilis intercelluláris adhéziós molekula-1* és a (i) *szolúbilis vascularis sejtadhéziós molekula-1* koncentrációja szignifikánsan megemelkedik exsudatív AMD-ben.

A megemelkedett celluláris adhéziós molekulák által szabályozott folyamat az endothel sejtjeinek az arteriolák ellazulásában megnyilvánuló működészavarát eredményezi [8] (a chorioidea arterioláiban is). A szolúbilis intercelluláris adhéziós molekula-1 szintjének emelkedése a keringésben az endothel funkciózavarát és a leukocytákkal való fokozott interakcióját jelzi, aminek követke-

ménye a célsejtek aktiválása és a gyulladáshoz vezető aktivitás beindulása.

j) Magas *C-reaktív protein (CRP)* -szérum szintje ED fennállására utal: az emelkedett CRP-szint az ED szurrogátuma, az ED-t tükrözi [9]. A krónikus gyulladást jelző CRP-szint szignifikánsan magasabb a mérsékelt és előrehaladt AMD-s betegekben.

k) Az *endothelmikrorészecskék (mikropartikelumok)* az endotheldiszfunkció használható indikátorai, kóreltani szerepük van az érkárosodás, angiogenezis kialakulásában is [10]: az endothelmikrorészecskék szintje fokozott cardiovascularis, renalis, cerebralis és metabolikus kórfolyamatokban, valamint AMD-ben [11].

l) Az *előrehaladt glikációs végtermékek (AGE-k)* szérum szintje az ED fennállásakor megemelkedik [12]; az AMD az AGE-k felszaporodásával jár.

m) AMD-s betegekben a *lipidperoxidáció* fokozott: a szabad gyökök hatására keletkező lipidperoxidációs termékek az endothelsejtek károsodását, illetve működészavarát váltják ki [13, 14].

n) Az AMD-ben észlelhető érhártya csökkent keringési paraméterei, a *chorioidea microvascularis diszfunkciója* ok-okozati kapcsolatban vannak az AMD kialakulásával [15]. Elsősorban a chorioidea azon területei felett alakul ki drusen, ahol a kapillárisok lumenje elzáródott [16].

o) Az *endothelin (ET) -1* szérum szintje emelkedett ED-ben, vascularis diszfunkcióval járó betegségekben. Neovascularis AMD-s betegekben a plazma átlagos ET-1-szintje szignifikánsan magasabb a kontrollokhoz képest (a chorioidea vascularis diszregulációja!) [17]: az emelkedett plazma-ET-1-szint egyben az AMD fontos kockázati tényezője.

p) Az AMD-t a különböző stádiumokban *diffúz artériás merevség* kíséri [18]: összefüggést mutattak ki az artériák fokozott merevsége és az ED között [19].

r) A nedves típusú AMD-s betegekben a kontrollokhoz képest *szignifikánsan megnőtt az oxidált LDL-koleszterin-koncentráció*, ami endotheldiszfunkciót eredményez [20].

Mindezek arra utalnak, hogy az *AMD szisztémás érbetegség lokális megnyilvánulása* [21].

A véregek (a chorioidea ereit is beleszámítva) belső felületét, az intimát számos ismétlődő, illetve elhúzódó mechanikai, fizikai, kémiai, mikrobiológiai, immunológiai, illetve genetikai eredetű ártalom (veszélyeztető tényező, kockázati faktor) érheti, amelyekkel szemben elhúzódó válaszreakció alakul ki az ártalom kiküszöbölése érdekében. Mivel az endotheldiszfunkció általános természetű, és az emberi érrendszer egységes egész, egylényegű, a fent leírt jelenségek a szem ereire (érhártya, retina) is vonatkoznak [22]. Az AMD lényegében az érhártya betegsége, de a retina ereinek a működészavara is kimutatható, ami arra utal, hogy ebben a betegségben az erek kóros érintettsége általánosabb [23].

Kockázati tényezők szerepe az időskori maculadegeneráció patogenezisében

Ha alaposan elemezzük az AMD kockázati tényezőinek tekintett állapotokat (1. táblázat) – ezek közé tartozik az AMD családi halmozódása [24], az öregedés/öregség [25], az AMD-re hajlamosító, komplementtel kapcsolatos genetikai polimorfizmus [26], a dohányzás [27], az elhízás, illetve a kórosan nagyobb testtömegindex [27], a hipertonia, magasabb szisztolés-diasztolés és átlagos artériás vérnyomás [27], a praeclampsia [28], a fibrinogén emelkedett szintje [29], a hypercholesterinaemia (emelkedett összes koleszterin) és az étkezés utáni hyper-

lipaemia [29], koleszterinben dús étrend [30], magas zsírbetittel járó táplálkozás [31], disznózsír és szilárd zsírok (szilárd növényi olaj) és szilárd zsírral sült ételek (a szérumbkoleszterin-szinttől, illetve testtömegindextől függetlenül) [32], magas LDL-koleszterin-szint [29] (a HDL-koleszterin emelkedett, szívvédő hatásának tekintett koncentrációját az AMD csökkent kockázatával jár), csökkent HDL-koleszterin [32], a trigliceridek felszaporodása [32], az ApoB emelkedett és az ApoA csökkent koncentrációja [32], magas oxidált LDL-koleszterin-szint [33], megnőtt ApoA1- [34], magas szérumbkoleszterin-szint [27], emelkedett CRP [35], magas interleukin-6 [36], az intracelluláris adhéziós mole-

1. táblázat | A cardiovascularis betegségek és az időskori maculadegeneráció közös kockázati tényezői

Cardiovascularis kockázati tényezők	AMD kockázati tényezői
<i>„Klasszikus” kockázati tényezők:</i>	
– dohányzás	+
– hipertonia	+
– magasabb szisztolés, diasztolés, illetve átlagos artériás vérnyomás	+
– emelkedett LDL-koleszterin-szint	+
– csökkent HDL-koleszterin-szint	+
– öregedés, időskor	+
– diabetes mellitus	+
– az AMD-betegségre hajlamosító komplementtel kapcsolatos génpolimorfizmus	+
– korai atherosclerosis a családban	+
– AMD családi halmozódása	+
– túlsúly	+
– a testmozgás hiánya	+
– atherogen táplálkozás	+
– koleszterinben dús étrend	+
– sok zsír bevétele a táplálékkal	+
– egyidejű cardiovascularis betegség	+
– alsó végtagi artériás betegség	+
<i>„Újabb keletű” kockázati tényezők:</i>	
– magas fibrinogénszint	+
– magas ox-LDL-koleszterin-szint	+
– a magasabb HDL csökkenti az atherosclerosis kockázatát, a magasabb HDL tendenciaszerűen mérsékli az AMD kockázatát	+
– emelkedett szérumbkoleszterin-szint (apoLp(a))	+
– magas szérumbkoleszterin-szint (ICAM)	+
– emelkedett szérumbkoleszterin-szint (homocisztein)	+
– magas antifoszfolipidantitest-szint	+
– postprandialis hyperglykaemia (magas glykaemiás index esetén korai AMD)	+
– alacsony szérumbkoleszterin-szint	+
– postprandialis hypertriglyceridaemia	+
– diabeteses anyagcserezavar	+

Cardiovascularis kockázati tényezők	AMD kockázati tényezői
– metabolikus szindróma	+
– inzulinrezisztencia	+
– bal kamrai hypertrophia	
– idült vesebetegség	+
– kóros szérumbkoleszterin-C-szint	+
– asthma bronchiale	+
– krónikus obstruktív tüdőbetegség	+
– szívbillentyű-meszesedés	
– migrén (oftalmikus)	
– magas szérumbkoleszterin-szint	+
– emelkedett nagy érzékenységgű CRP	+
– magasabb nyugalmi szívfrekvencia	
– az érfal fokozott rigiditása/szisztémás artériás merevség	+
– cardio-ankle vascular index emelkedése	+
– osteoporosis	
– obstruktív alvási apnoe	
– magas interleukin-6	+
– emelkedett von Willebrand-faktor	+
– emelkedett aszimmetrikus dimetil-arginin-szint	
– AGE felszaporodása	+
– magas SSAO	
– idült fertőzések/gyulladásos állapotok	+
– immunbetegségek	+
– szisztémás komplementaktiválás	+
– ösztrogénhiány	
– alkoholizmus	+
– levegőszennyeződés (PM 2,5 és PM 10) [61]	

A táblázat Fischer, T.: Is the age-related macular degeneration (AMD) vascular disease, part of vasculopathy, respectively? Novel considerations on AMD arising from the newest pathophysiological, clinical and clinical-pharmacological observations (Preliminary communication) című közlemény (J. Neurosci. Behav. Health, 2012, 4(5), 42–49.) alapján készült.

kula magas szérumszintje [36, 37], emelkedett von Willebrand-faktor [4], magas antifoszfolipidantitest-szint [38], alkoholizmus [39], diabetes mellitus [40, 41], étkezés utáni hyperglycaemia, illetve nagy glycaemiás indexű táplálék [42], fokozott (szisztémás) AGE-felhalmozódás [43], megnőtt leptin- [44] és csökkent adiponektinszint [44], hypomagnesaemia [45], a cink alacsony szérumszintje [46], metabolikus szindróma [47], citomegalovírus-fertőzés [48], immunbetegségek, idült infekciók [49], periapicalis fertőzőses-gyulladásos elváltozások [50], szisztémás komplementaktiválás [25], az artériák falának szisztémásan fokozott merevsége [18], az alsó végtagok artériáinak betegsége, krónikus vesebetegség [18, 47], kóros szérumszintin-C-szint [51], obstruktív emphysema [52], magas szérumszintű savszint, köszvény [52], asthma bronchiale [53], hyperhomocysteinaemia [54], a carotis intima átlagos vastagsága fokozott [55], nagyobb augmentációs index [56], egyidejű cardiovascularis betegség [57], fokozott oxidált glutation [58], D-vitamin-hiány [59] –, akkor figyelemre méltó, hogy mindezek a lényegileg különbözőeknek látszó kockázati tényezők végül is ugyanazzal a hatással vezetnek az erek (idült) károsodásához azáltal, hogy oxidatív stresszt és következményes endotheldiszfunkciót váltanak ki [60]. Maga az ED következményes jelenség, klinikailag és patológiailag fontos összekötő kapocs az ártalom és az érkárosodás/chorioidealis érbántalom, illetve szövet/macula bántalom között.

Az AMD kockázati tényezőit a cardiovascularis kockázati tényezőkkel – így az eredeti Framingham vizsgálatban leírt „klasszikus” és az újabban azonosított faktorokkal – összehasonlítva azonnal szembejön a számottevő átfedés a kettő között. Az AMD-ben meghatározó szerepet játszó kockázati tényezők szoros kapcsolatban vannak, összefüggenek, és sokszor azonosak a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőivel (1. táblázat) [61]. Az atherosclerosis elfogadott kockázati faktorai fontos szerepet játszhatnak/játszanak az AMD patogenezisében [55] is. A neovasculáris AMD által érintett populációban jelentős a szív- és érrendszeri kockázat [56]. A korai AMD-vel diagnosztizált betegek a szisztémás és retinális elváltozások olyan jeleit mutatják, amelyek a későbbi cardiovascularis morbiditás ismert rizikójelei: AMD-s betegekben szignifikánsan nagyobb a carotis intima átlagos vastagsága és nagyobb augmentációs indexet, fokozott oxidált glutationt, alacsonyabb redoxindexet és emelkedett LDL-koleszterin-szintet mutattak ki. Ezek a felsorolt adatok is egyértelműen bizonyítják a kapcsolatot a (cardio)vascularis kockázati tényezők és az AMD között. E felismerésnek lényeges terápiás vonzatai vannak [57].

A klasszikus cardiovascularis kockázati faktorok közvetlenül hatnak az endothelre azáltal, hogy fokozzák a reaktív oxigénformák termelődését, az adhéziós és a gyulladást előmozdító molekulák kifejeződése révén serkentik az endothel aktiválását, ami endotheldiszfunkcióhoz, vascularis betegség kialakulásához, illetve progressz-

sziojához vezet. Tehát maga az endotheldiszfunkció következményes jelenség, amely klinikailag és kórélettanilag fontos összekötő kapocsot képez az ártalom és az erek károsodása között.

A szervezet védekezési reakciójának részeként minden ártalom, rizikófaktor hatására beindul az elhárító reakció láncolata, amelynek alapja a fokozott reaktívoxigénforma (ROS) képződése. A tartósan fennálló, illetve ismétlődő ártalom állandó, elhúzódó ROS-képződéshez vezet, oxidatív stressz alakul ki, endotheldiszfunkció következik be. Valójában a legtöbb vascularis kockázati faktor aktiválja az endothelben a molekuláris gépezetet, ami kemokinek, citokinek és adhéziós molekulák kifejeződését eredményezi, amelyek kölcsönhatásba lépnek a fehérvérsejtekkel és vérlemezkékkel, majd az adott szövet gyulladását váltják ki az ártalom kiküszöbölése, megszüntetése, elhárítása céljából [62].

Preventív és terápiás szempontból a fentiek miatt rendkívül fontosnak tartom, és javasolom, hogy – amíg az ellenkezőjét be nem bizonyítjuk – nyilvánítsuk a cardiovascularis kockázati tényezőket egyben az AMD kockázati tényezőinek is, és ugyanúgy kezeljük, mégpedig az oxidatív stressz és a következményes endotheldiszfunkció kiküszöbölésével.

Az öregedés mint az idős kori maculadegeneráció egyik fő kockázati tényezőjének a szerepe

Az öregedést a vascularis integritás sebezhetősége, endotheldiszfunkció és az erek fokozódó merevsége jellemzi. Az idős kori maculadegeneráció az öregedés soktényezős betegsége. Az öregedés egyik oka az a felhalmozódó károsodás, amit a ROS okoz a mitokondriumokban és a mitokondriális DNS-ben. A szabad gyökök termelődése és az antioxidáns rendszerek semlegesítő idős kori elégtelensége („oxidatív stressz”), az oxidációs károsodás mélyrehatóan érinti a mitokondriális DNS replikációját és transzkripcióját, és ez a mitokondriumok működésének hanyatlását eredményezi, ami viszont fokozott ROS-képződéshez és a mitokondriális DNS további károsodásához vezet. A fokozott oxidatív stressz körülményei meggátolják a NO-nak a szisztémás és a szemben belüli véráramlásra gyakorolt kedvező szabályozó hatásait [63, 64]: a chorioidea csökkent perfúziója – az egyoldali chorioideaneovascularisációban szenvedő betegek másik szemében – a chorioideaneovascularisatio kialakulásának kockázati tényezője. Az öregedés a véreket – így a chorioidea ereit is – érő oxidatív/nitrozatív stresszel és következményes gyulladással elváltozásokkal jár: a konsekutív nukleáris faktor kappab (NF-kappab) aktiválás idős kori beindulása az idősödő erekben jelentősen hozzájárul az endothelaktiváláshoz, illetve -diszfunkcióhoz [65]. Az előrehaladt életkor az érbetegség alapvető és független kockázati tényezője; idős korban gyakran hiányos az erek sérülés utáni regenerálódása is [66].

Beindul a lipidperoxidáció láncreakciója, és a DNS károsodását, lánccának töréseit váltja ki [67, 68]. A DNS-lánc törései aktiválják a sejtmagban a poli(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) enzimet, és a DNS károsodása a PARP excesszív aktiválását okozza, ami a beindított metabolikus ciklus óriási energiaigénye miatt rövid idő alatt teljesen kimeríti a sejt nikotinamid-adenin-dinukleotid oxidált alakja (NAD⁺) és az ATP tartalékait, a mitokondriális légzés lelassul, az endothel sejtjeiben energetikai krízis alakul ki, emiatt csökken a NO-szintézis, az endotheltől függő értágító hatás [23].

A tanulmányban felsorolt – bizonyítékokon alapuló – tények azt jelzik, hogy az időskori maculadegeneráció érbetegség/az érrendszer megbetegedésének a része. Az ED helyreállítása az idült érbetegséget újból stabilizálni képes, illetve az endothelfunkció megóvása vagy helyreállítása megakadályozza az érbántalom kialakulását vagy csökkenti a már kialakult érbántalmat. Tekintettel az érrendszer egységességére, mindennek az AMD terápiájára, illetve preventív kezelésére nézve is igen kedvező következményei vannak: joggal várható, hogy az ED helyreállítása az idült érbántalmat, az AMD-s folyamatot restituálni, illetve restabilizálni képes, és az endothelműködés megóvása vagy az endotheldiszfunkció helyreállítása – az AMD kockázati tényezőkkel való együttlélése esetén – megakadályozza az érbántalom (és a konszekutív AMD) kialakulását vagy csökkenti a már kialakultat.

Az emberi érrendszer egységessége és egylényegűsége

Mivel az emberi érrendszer egységes és egylényegű entitást képez, valamennyi része (centrális és perifériás erek, természetesen a szemnek az arteria carotis internából eredő ereit is beleértve) egylényegű [69], csaknem lehetetlen (vagy legalábbis erőltetettnek, művinek látszik) az erekkel kapcsolatos történések klinikailag elkülönített, élesen elhatárolt entitásokként történő tárgyalása. Ezekre példák az alábbiak:

1. *Vascularis típusú erectilis diszfunkcióban* szenvedő betegekben az arteria (a.) brachialis áramlási tágulása (FMD) jelentős mértékben csökkent, ami ED-t jelez. Az érbetegségek, így a koszorúerek és a perifériás erek betegségei, a stroke gyakrabban fordulnak elő azokban a betegekben, akiknek erectilis diszfunkciója van [70].

2. *A szív koszorúereinek endotheldiszfunkciója* esetén – szűkületet okozó koszorúér-betegség nélkül is – jelentősen nagyobb az esély a *cerebrovascularis események* kialakulására [71].

3. *2-es típusú diabetes mellitusos* betegekben az *időskori maculadegeneráció a cardiovascularis mortalitás* független kockázati tényezőjének bizonyult [72].

4. *A carotisbifurcatio plakkjai a maculadegeneráció* esélyének 4,7-szeres emelkedésével jártak (95% CI 1,8–12,2). Azon betegek esetében, akiknek az a. carotis communisban voltak plakkjaik, a nagyobb kockázat 2,5-szeres volt (95% CI 1,4–4,5); *az alsó végtagok artériás*

betegsége (boka-kar index <0,90 legalább az egyik oldalon) az *AMD* előfordulásának a 2,5-szeresen megnőtt esélyével társult (95% CI 1,4–4,5) [73].

5. Az – intervencióra szorult, illetve azon átesett – *ischaemiás szívbetegségben* szenvedők 22%-ában alakult ki *AMD*. A korai és késői *AMD* az elkövetkező *cardiovascularis betegség* független előrejelzője, az összefüggés sokkal erősebb a késői *AMD* esetében [74].

6. Az *AMD* megléte az *ischaemiás szívbetegség* fokozott kockázatát is jelzi az életkor és az egyidejű rizikófaktorok hatásától függetlenül. Késői *AMD*-s betegekben a kezdődő *ischaemiás szívbetegség* esélye háromszoros, a korai *AMD* pedig szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő a myocardialis infarctusos betegek körében, mint a népesség véletlenszerű mintájában [75].

7. Szoros az összefüggés a *cardiovascularis betegségek és a neovascularis AMD* között: a *cardiovascularis* betegség a chorioidea neovascularisatiójának kifejlődésével társul és patogenezisük útja is közös. Az elmúlt években a *cardiovascularis* betegségek klinikai kezelésében elért haladásnak köszönhető jobb túlélés hozzájárulhat az *AMD* prevalenciájának a növekedéséhez, mivel több beteg tapasztalja meg a chorioidea keringésében fellépő atheroscleroticus elváltozások következményeit [76]. Az *AMD*, különösen a *neovascularis AMD*, fennállásához prospektív módon társul a myocardialis infarctus fokozott kockázata, és ez a *myocardialis infarctus és az AMD* közös előzményeinek a lehetőségét veti fel [77].

8. A *retinának* mind a korai, mind az előrehaladt *AMD*-vel kapcsolatos elváltozása a *myocardialis infarctus* előfordulásának fontos független kockázati tényezője [78].

9. A *retina microvascularis rendszerének* rendellenességei jó előrejelzői a súlyos *cardiovascularis és cerebralis eseményeknek*. A *retina arterioláinak szűkebb volta a koszorúerek microvascularis megbetegedése* markereként szolgálhat [79].

10. Kapcsolatot mutattak ki a koszorúerek áramlási tartaléka és a bőr alatti zsírszövet ereinek *microvascularis* struktúrája között. *A szubkután kiserek elváltozásai előre jelzik a cardiovascularis eseményeket* [80].

11. *Praeclampsian* átesett nőkben nagyobb valószínűséggel alakul ki *cardiovascularis* betegség későbbi életük során. A *romló uteroplacentaris véráramlás* az események láncolatát indítja el, ami az e betegségre hajlamos nők esetében a *praeclampsia* kórképében kulminál. Az endotheldiszfunkció nem szűnik meg a szülés után: a kórelőzményben szereplő *praeclampsia* növeli a *későbbi hypertonia, ischaemiás szívbetegség, stroke, érrendszeri okból bekövetkező halál és vénás thrombosis, illetve embolia* kockázatát [28].

12. *Glaucomatocycliticus krízisben* szenvedő betegek szignifikánsan alacsonyabb *áramlási tágulási* értéke (FMD) (*perifériás*) *vascularis diszfunkciót* jelent. *Glaucomatocycliticus krízisben* szenvedő betegek a. brachialisának károsodott endothelműködése nem lokális, hanem inkább szisztémás *vascularis* hatást jelez: az

endotheldiszfunkció javulása meggátolhatja a glaucomatocyclyticus krízis fellángolásait [81].

13. *Korai AMD-s* személyekben a stroke 10 éven belüli kialakulásának kockázata megkétszereződik. AMD-s személyeket mind az agyi infarktus, mind az agyvérzés fokozottan veszélyezteti [82].

14. A retinapigmenthám, a Bruch-hártya és a chorioidea *diabetesszel* kapcsolatos elváltozásai az AMD kialakulásának fokozott kockázatával járnak [40].

15. Az *atherosclerosis* elfogadott *kockázati tényezői* fontos szerepet játszhatnak az *AMD patogenezisében* [57]. A neovasculáris időskori maculadegeneráció által érintett populációban jelentős a szív- és érrendszeri kockázat [56]. Korai AMD-vel diagnosztizált betegek a szisztémás és retinalis elváltozások olyan jeleit mutatják, amelyek a későbbi cardiovascularis morbiditás ismert kockázati tényezői. AMD-s betegekben szignifikánsan nagyobb az a. carotis-intima átlagos vastagsága és augmentációs indexe; a betegekben fokozott oxidált glutatint, alacsonyabb redoxindexet és emelkedett LDL-koleszterin-szintet mutattak ki [57, 58].

Ha valakinek egyidejű kockázati tényezői vannak, nem lehet előre megmondani – a családi halmozódást nem tekintve –, hogy szívinfarktust vagy szélütést szenved-e a későbbiekben, vagy AMD-je alakul-e ki, vagy, ami igen gyakori, több szervrendszerét érinti egyszerre az idült érbetegség. A csaknem szabályosan visszatérő, ismételt jelenségre a szisztémás vascularis események láncolata kifejezés használatát javaslom, ezzel is hangsúlyozva az emberi érrendszer élettani, kórélettani és terápiás egységét és egylényegűségét. Ezért ésszerűbbnek és helyesebbnek tűnik eltekinteni a szerv(rendszer)ek szerinti kifejezésektől (stroke-prevenció, AMD-prevenció, MI-prevenció), és egyszerűen ér(rendszeri) prevenzióról beszélni.

Abból a tényből, hogy az 1–15-ig terjedő pontokban felsorolt állapotokban a vascularis események az ED jeleit mutató a. brachialistól távol, az ellátás területein (a. iliaca interna, a penis artériái, szívkoszorúerek, a méh artériája, bőr alatti erek, agyi erek, a chorioidea erei) is megjelentek, az endotheldiszfunkció általános, szisztémás természetére, az érrendszer egylényegűségére lehet következtetni. Ennek az alapvető jelentőségű felismerésnek a következő oka lehet: A legutóbbi időkig úgy gondolták, hogy a NO biológiai aktivitása az endothel szoros térbeli és időbeli közelségére korlátozódik, hogy a NO csupán autokrin/parakrin végrehajtó, vagyis csak kis távolságra hat a véráramban. Ezzel szemben az újabb vizsgálatok szerint a szabad NO egyensúlyban van a vérben lévő különféle NO-tartalmú vegyületek alkotta raktárral (plazmanitrozovegyületek), amelyek biológiai aktivitása minden szempontból hasonló az eredeti NO-éhoz. Ezek a nitrozovegyületek az egész érhálózatban szállítódhatnak és mindenhol eljutnak, hogy tágítsák a végartériákat és a mikroszkopikus ereket. Azokban, akiknek cardiovascularis rizikófaktorai vannak, az endotheldiszfunkció a keringő nitrozovegyületek csökkent szintjével

társul: a plazmanitrozovegyületek az ED használható indikátorai lehetnek [83].

Következtetések

A tanulmányban felsorolt bizonyítékokon alapuló tények azt jelzik, hogy az AMD érbetegség, illetve az érrendszer megbetegedésének a része. Mivel az ED helyreállítása az idült érbetegséget újból stabilizálni képes, illetve az endothelműködés megóvása vagy helyreállítása megakadályozza az érbántalom kialakulását vagy csökkenti a már kialakult érbántalmat. Tekintettel az érrendszer egységességére és egylényegűségére, mindennek az AMD terápiájára, illetve preventív kezelésére nézve is igen kedvező következményei vannak/lehetnek. Joggal várható, hogy az ED helyreállítása az idült érbántalmat, az AMD-s folyamatot restituálni, illetve stabilizálni képes, és az ED megóvása vagy restitúciója – az AMD kockázati tényezőikkel való együttes fennállása esetén – megakadályozza az érbántalom (és az AMD) kialakulását, illetve csökkenti a már kialakultat [84].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fischer, T.: Über die medikamentöse Prävention und die präventive Behandlung der altersbedingten Maculadegeneration (AMD) durch die günstige Beeinflussung der Gefäßendothel dysfunction (ED). *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2004, 221(12), 1062.
- [2] Machalińska, A., Safranow, K., Dziedzic, V., et al.: Different populations of circulating endothelial cells in patients with age-related macular degeneration: a novel insight into pathogenesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, 52(1), 93–100.
- [3] Lip, G. Y., Blann, A.: Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorder? *Cardiovasc. Res.*, 1997, 34(2), 255–265.
- [4] Lip, P. L., Blann, A. D., Hope-Ross, M., et al.: Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology*, 2001, 108(4), 705–710.
- [5] Fischer, T.: Paralipomena zur vorangegangenen Veröffentlichung (Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2004, 221(12), 1062.). *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2006, 223(2), 178–179.
- [6] Fischer, T.: A new possible strategy of prevention and preventive treatment of age-related macular degeneration. [Az időskori maculadegeneratio gyógyszeres megelőzésének és preventív kezelésének lehetséges új stratégiája.] *Orv. Hetil.*, 2008, 149(3), 121–127. [Hungarian]
- [7] Machalińska, A., Kawa, M. P., Marlicz, W. S., et al.: Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol.*, 2012, 90(8), 695–703.

- [8] Jonas, J. B., Tao, Y., Neumaier, M., et al.: Monocyte chemoattractant protein-1, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in exudative age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 2010, 128(10), 1281–1286.
- [9] Adali, E., Kurdoglu, M., Adali, F., et al.: The relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, high sensitivity C-reactive protein, and uterine artery doppler velocimetry in women with pre-eclampsia. *J. Clin. Ultrasound*, 2011, 39(4), 191–197.
- [10] Chironi, G. N., Boulanger, C. M., Simon, A., et al.: Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res.*, 2009, 335(1), 143–151.
- [11] Yong, P. J., Koh, C. H., Shim, W. S.: Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2013, 20(3), 496–512.
- [12] Tan, K. C., Chow, W. S., Ai, V. H., et al.: Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(6), 1055–1059.
- [13] Evereklioglu, C., Er, H., Doganay, S., et al.: Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Doc. Ophthalmol.*, 2003, 106(2), 129–136.
- [14] Hennig, B., Chow, C. K.: Lipid peroxidation and endothelial cell injury: implications in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 1988, 4(2), 99–106.
- [15] Xu, W., Grunwald, J. E., Metelitsina, T. I., et al.: Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *Am. J. Ophthalmol.*, 2010, 150(1), 40–47. e2.
- [16] Mullins, R. E., Johnson, M. N., Faidley, E. A.: Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, 52(3), 1606–1612.
- [17] Sakai, T., Mathbushima, M., Tsuneoka, H.: Endothelin-1 in neovascular AMD. *Ophthalmology*, 2011, 118(6), 1217. e1.
- [18] Sato, E., Feke, G. T., Appelbaum, E. Y., et al.: Association between systemic artery stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2006, 244(8), 963–971.
- [19] Çiftel, M., Ertuğ, H., Parlak, M., et al.: Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2014, 11(1), 19–25.
- [20] Rosendorff, C.: Effects of LDL cholesterol on vascular function. *J. Hum. Hypertens.*, 2002, 16(Suppl. 1), S26–S28.
- [21] Fischer, T.: The new perception that age-related macular degeneration may be a vascular disease opens up therapeutical/preventive therapeutical vistas full of promise. Part I. *Word J. Pharmacy Pharmaceutical Sci.*, 2014, 3(6), 242–282.
- [22] Gemenetzi, M., Lotery, A. J.: The role of epigenetics in age-related macular degeneration. *Eye (Lond.)*, 2014, 28(12), 1407–1417.
- [23] Tagaki, H.: Aging and retinal vascular diseases. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2007, 111(3), 207–230. [Article in Japanese]
- [24] Maller, J., George, S., Purcell, S., et al.: Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat. Genet.*, 2006, 38(9), 1055–1059.
- [25] Hussain, A. A., Starita, C., Hodgetts, A., et al.: Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: implications for age-related macular degeneration (AMD). *Exp. Eye Res.*, 2010, 90(6), 703–710.
- [26] Parmeggiani, F., Sorrentino, F. S., Romano, M. R., et al.: Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration: an up-to-date on genetic landmarks. *Mediators Inflamm.*, 2013, 2013, 435607.
- [27] Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A.: Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.*, 2010, 10, 31.
- [28] Poston, L.: Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol. Rep.*, 2006, 58(Suppl.), 69–74.
- [29] Reynolds, R., Rosner, B., Seddon, J. M.: Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmol.*, 2010, 117(10), 1989–1995.
- [30] Dasari, B., Prasanthi, J. R., Marwarha, G., et al.: Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. *BMC Ophthalmol.*, 2011, 11, 22.
- [31] Wierzbowska, J., Figurska, M., Stankiewicz, A. S., et al.: Risk factors in age-related macular degeneration and glaucoma, own observations. *Klin. Oczna*, 2008, 110(10–12), 370–374.
- [32] Nowak, M., Swietochowska, E., Marek, B., et al.: Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. *Clin. Exp. Med.*, 2005, 4(4), 183–187.
- [33] Yu, A. L., Lorenz, R. L., Haritoglou, C., et al.: Biological effects of native and oxidized low-density lipoproteins in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res.*, 2009, 88(3), 495–503.
- [34] Tian, J., Fang, K., Qin, X. Y., et al.: Case-control study of risk factors in age-related macular degeneration. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2012, 44(4), 588–593.
- [35] Seddon, J. M., George, S., Rosner, B., et al.: Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch. Ophthalmol.*, 2005, 123(6), 774–782.
- [36] Schaumberg, D. A., Christen, W. G., Kozlowski, P., et al.: A prospective assessment of the Y402H variant in complement factor H, genetic variants in C-reactive protein, and risk of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, 7(6), 2336–2340.
- [37] Skeie, J. M., Fingert, J. H., Russell, S. R., et al.: Complement component C5a activates ICAM-1 expression on human choroidal endothelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, 51(10), 5336–5342.
- [38] Özkan, B., Karabaş, L. V., Altıntaş, Ö., et al.: Plasma antiphospholipid antibody levels in age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.*, 2012, 47(3), 264–268.
- [39] Chong, E. W., Kreis, A. J., Wong, T. Y., et al.: Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2008, 145(4), 707–715.
- [40] Choi, J. K., Lym, Y. L., Moon, J. W., et al.: Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 2011, 129(2), 196–199.
- [41] Lachin, J. M., Genuth, S., Nathan, D. M., et al.: Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes*, 2008, 57(4), 995–1001.
- [42] Kaushik, S., Wang, J. J., Flood, V., et al.: Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88(4), 1104–1110.
- [43] 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(10), 1417–1436.
- [44] Bao, B., Xu, L., Jiang, C. Q., et al.: Relation of serum leptin and adiponectin to cardiovascular risk factors in older adults: a Guangzhou biobank cohort study-CVD. *Zhonghua Liu Xing, Bing Xue Za Zhi*, 2010, 31(2), 121–125.
- [45] Reffelmann, T., Dörr, M., Iittermann, T., et al.: Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass over 5 years independently of common cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2), 563–569.
- [46] Zampatti, S., Ricci, F., Cusumano, A., et al.: Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr. Res.*, 2014, 34(2), 95–105.

- [47] Raoul, W., Lelièvre, E., Auvynet, C., et al.: Role of chemokines in the development of age-related macular degeneration. *Biol. Aujourd'hui*, 2010, 204(4), 311–319.
- [48] Consins, S. W., Espinosa-Heidmann, D. G., Miller, D. M., et al.: Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularization. *PLoS Pathog.*, 2012, 8(4), e1002671.
- [49] Kijlstra, A., La Heij, E. C., Hendrikse, F.: Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2005, 13(1), 3–11.
- [50] Brzozowska, A., Puchalska-Niedbal, L.: Oral status as a potential source of infection in AMD patients – introduction. *Klin. Oczna*, 2012, 114(1), 29–32.
- [51] Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., et al.: Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.*, 2009, 127(2), 193–199.
- [52] Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S. C., et al.: Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121(5), 674–678.
- [53] Sun, Y., Yu, W., Huang, L., et al.: Is asthma related to choroidal neovascularization? *PLoS ONE*, 2012, 7(5), e35415.
- [54] Ghosh, S., Saha, M., Das, D.: A study on plasma homocysteine level in age-related macular degeneration. *Nepal. J. Ophthalmol.*, 2013, 5(2), 195–200.
- [55] Connell, P. P., Keane, P. A., O'Neill, E. C., et al.: Risk factors for age-related maculopathy. *J. Ophthalmol.*, 2009, 2009, 360764.
- [56] Olea J. L., Tuñón, J.: Patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain display a high cardiovascular risk. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2012, 22(3), 404–411.
- [57] Tan, J. S., Mitchell, P., Smith, W., et al.: Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, 114(6), 1143–1150.
- [58] Qin, L., Mroczkowska, S. A., Ekart, A., et al.: Patients with early age-related macular degeneration exhibit signs of macro- and micro-vascular disease and abnormal blood glutathione levels. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2014, 252(1), 23–30.
- [59] Singh, A., Falk, M. K., Subhi, Y., et al.: The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PLoS ONE*, 2013, 8(7), e70948.
- [60] Thorin-Trescases, N., Voghel, G., Farhat, N., et al.: Age-dependent oxidative stress: toward an irreversible failure in endothelial maintenance. *Med. Sci. (Paris)*, 2010, 26(10), 875–880.
- [61] Lee, B. J., Kim, B., Lee, K.: Air pollution exposure and cardiovascular disease. *Toxicol. Res.*, 2014, 30(2), 71–75.
- [62] Fischer, T.: About noxa, vascular risk factors, endothelial dysfunction, and consecutive vasculopathy but a little differently: Holistic approach of the problem. Preliminary communication. *J. Pharmaceutical Scientific Innovation*, 2013, 2(1), 6–13.
- [63] Violi, F., Marino, R., Milite, M. T., et al.: Nitric oxide and its role in lipid peroxidation. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 1999, 15(4), 283–288.
- [64] Goldstein, I. M., Ostwald, P., Roth, S.: Nitric oxide: a review of its role in retinal function and disease. *Vision Res.*, 1996, 36(18), 2979–2994.
- [65] Keaney, J. F. Jr., Vita, J. A.: Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1995, 38(2), 129–154.
- [66] Csiszar, A., Wang, M., Lakatta, E. G., et al.: Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 105(4), 1333–1341.
- [67] Espinosa-Heidmann, D. G., Suner, I., Hernandez, E. P., et al.: Age as an independent risk factor for severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, 43(5), 1567–1573.
- [68] Radovits, T.: Novel antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular dysfunction associated with ageing. [Új antioxidáns terápiás stratégiák az időskori cardiovascularis diszfunkció kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2008, 149(50), 2377–2385. [Hungarian]
- [69] Fischer, T.: A new possible strategy for prevention and preventive treatment of age-related macular degeneration resting on recent clinical and pathophysiological observations. [Az időskori maculadegeneráció megelőzésének és preventív terápiájának az újabb kóreléttani és klinikai észlelésekre alapozott lehetséges stratégiája.] *Orv. Hetil.*, 2009, 150(11), 503–512. [Hungarian]
- [70] Kaiser, D. R., Billups, K., Mason, C., et al.: Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(2), 179–184.
- [71] Cheitlin, M. D.: Erectile dysfunction: the earliest sign of generalized vascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(2), 185–186.
- [72] Voutilainen-Kaunisto, R. M., Teräsvirta, M. E., Uusitupa, M. I., et al.: Age-related macular degeneration in newly diagnosed type 2 diabetic patients and control subjects. *Diabetes Care*, 2000, 23(11), 1672–1678.
- [73] Targonski, P. V., Bonetti, P. O., Pumper, G. M., et al.: Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*, 2003, 107(22), 2805–2809.
- [74] Wu, J., Uchino, M., Sastry, S. M., et al.: Age-related macular degeneration and the incidence of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, 9(7), e102216.
- [75] Liutkeviciene, R., Lesauskaite, V., Zaliuniene, D., et al.: Early age-related macular degeneration in patients with myocardial infarction. *Curr. Eye Res.*, 2012, 37(2), 94–100.
- [76] Hogg, R. E., Woodside, J. V., Gilchrist, S. E., et al.: Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2008, 115(6), 1046–1052. e2.
- [77] Duan, Y., Mo, J., Klein, R., et al.: Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*, 2007, 114(4), 732–737.
- [78] Mozaffarian, D., Wilson, P. W., Kannel, W. B.: Beyond established and novel risk factors. Lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*, 2008, 117(23), 3031–3038.
- [79] Vingerling, J. R., Dielemans, I., Bots, M. L., et al.: Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, 142(4), 404–409.
- [80] Wang, L., Wong, T. Y., Sharrett, A. R., et al.: Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion. Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*, 2008, 51(1), 119–126.
- [81] Shen, S. C., Ho, W. J., Wu, S. C., et al.: Peripheral vascular endothelial dysfunction in glaucomatocyclitic crisis: a preliminary study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, 51(1), 272–276.
- [82] Ikram, M. K., Mitchell, P., Klein, R., et al.: Age-related macular degeneration and long-term risk of stroke subtypes. *Stroke*, 2012, 43(6), 1681–1683.
- [83] Heiss, C., Lauer, T., Dejam, A., et al.: Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47(3), 573–579.
- [84] Barton, M.: Prevention and endothelial therapy of coronary artery disease. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, 13(2), 226–241.

(Fischer Tamás dr.,
Budapest, Körvasút sor 75/B, 1158
e-mail: t.fischer.med@gmail.com)