جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۵ صفحات ۴۳- ۳۹

سطح سرمی لیپوپروتئین (آ) و هموسیستئین در بیماران مبتلا به دژنراسیون وابسته به سن ماکولای خشک با دروزن نرم

دکتر علیرضا جوادزاده: دانشیار گروه چشم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی داروئی: نویسنده رابط
E-mail: javadzadehalireza@yahoo.com
دکتر امیر قربانی‌حق‌جو: استادیار بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشکده پیراپزشکی
دکتر نادره رشتچی‌زاده: دانشیار بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشکده پزشکی
دکتر غلامرضا آبرون: رزیدنت گروه چشم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی

دریافت: ۸۵/۳/۱۷ **پذیرش**: ۸۵/۶/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) شایعترین علت کاهش دید مرکزی در افراد با بیش از ۵۰ سال، می باشد. در مطالعه حاضر تغییرات سطح پروفیل لیپیدی، لیپوپروتئین (آ) [Lp(a)]، هموسیستئین(Hcy) و مالون دی آلدئید (MDA) سرمی، بررسی و تغییرات غلظت سرمی آنها به عنوان فاکتورهای مؤثر در بروز دژنراسیون وابسته به سن ماکولا با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت مورد شاهدی روی ۴۴ بیمار مبتلا به AMD نوع خشک با دروزن نرم مراجعه کننده به بیمارستان نیکوکاری تبریز و ۵۴ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. Lp(a) سرمی بروش ایمونوتوربیدیمتری، Hcy بروش الایزا (ELISA) ، MDA سرمی بروش تیوباربیتوریک اسید و سطح سرمی پروفیل لیپیدی به روش اسپکتروفوتومتری مورد سنجش قرار گرفت.

یافته ها: افزایش معنی داری در سطح سرمی کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا، Lp(a) و Hcy بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید ($p<0/05$ در همه موارد). اختلاف چشمگیری از نظر سطح تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته پایین و MDA سرمی بین دو گروه مورد مطالعه ملاحظه نشد ($p>0/05$ در هر سه مورد).

نتیجه گیری: چنین استنتاج می شود که بالا بودن غلظت سرمی فاکتورهای آترواسکلروز Lp(a)، Hcy و سطح پروفیل لیپیدی می تواند نقشی در شروع و پیشرفت این بیماری داشته باشد. بنابراین توجه به غلظت سرمی این فاکتورها شاید بتواند نقش مفیدی در جلوگیری از ایجاد، پیشرفت بیماری و تشخیص به موقع آن داشته باشد.

کلید واژه ها: دژنراسیون وابسته به سن ماکولا، هموسیستئین، لیپوپروتئین (آ)

مقدمه

ARMD یا AMD دژنراسیون وابسته به سن ماکولاست که دژنرسانس سنی ماکولا نیز نامیده می شود. این بیماری در موارد پیشرفته شایعترین علت کاهش شدید دید مرکزی در افراد بالای ۵۰ سال در یک یا هر دو چشم در ایالات متحدهٔ آمریکا بوده (۱) و بطور کلی در دنیای غرب شایعترین عامل کوری می باشد (۲). دژنرسانس ماکولای وابسته به سن نوع خشک بصورت وجود نقاط پراکندهٔ ریز رنگدانه‌دار با ظهور بعدی توده‌های درشت تر پیگمانته و نقاط سفید متمایل به زرد بنام دروزن در ناحیهٔ ماکولا بوده و معمولاً مناطق محیطی رتین را درگیر نمی‌کند. این حالت نوع خشک بیماری است که ممکن است به فرم Hard و یا Soft باشد که در هر دو فرم (با شیوع بیشتر Soft) به نوع اگزوداتیو تبدیل شود که در این صورت حدت بینائی را به طور مشخصی کاهش می دهد (۳). عوامل متعدد از جمله بیماریهای قلبی عروقی (۴و۵)، زمینه ژنتیک (۶-۸)، کاهش سطح استروژن خون در دوران یائسگی (۹)، هیپرتانسیون (۱۰)، مصرف بالای چربی (۱۱و۱۲)، کلسترول بالای سرم (۹)، مصرف سیگار (۱۳)، هیپراوپیا (۱۴)، قرار گرفتن در معرض نور خورشید به مدت طولانی (۱) را از ریسک فاکتورهای AMD دانسته اند. ارتباط بین افزایش Lp(a) با بیماریهای آترواسکلروز و عروق کرونری ناشی از آن بویژه در بیماران کلیوی تحت همودیالیز اثبات شده است. بطوریکه اغلب محققین از Lp(a) به عنوان عامل خطر آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی یاد می کنند (۱۵). از طرف دیگر بیماری عروقی آترواسکلروتیک بعلت اثر روی گردش خون کوروئید یک فاکتور پاتوژنتیک برای پیشرفت AMD است (۱۰و۱۶).

مطالعات اپیدمیولوژیک به نقش Hcy بعنوان یک فاکتور خطر بیماریهای عروق کرونری اشاره نموده و مکانیسم های احتمالی پاتولوژی Hcy عبارتند از: اختلالات اندوتلیال، اثرات سیتوتوکسیک، کاهش رهایی نیتریک اکسید، افزایش تولید Ros، تحریک اکسیداسیون LDL ، تحریک تکثیر سلولهای عضلهٔ صاف و اختلال در عمل پلاکتها (۱۷و۱۸).

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

از آنجائی که AMD پیشرفته با کاهش دید غیرقابل برگشت همراه است، امروزه محققان بدنبال یافتن عوامل مساعد کننده و حذف آن می باشند، تا بلکه بدین طریق مانع ایجاد و یا پیشرفت این بیماری بشوند و چون غالب بیماران قبل از اینکه به نوع مرطوب این بیماری دچار شوند سابقه گرفتاری نوع خشک را داشته و تا بحال تغییرات سرمی Lp(a)، هموسیستئین، HDL، LDL ، تری گلیسرید و MDA در نوع خشک این بیماری بررسی نشده است مطالعه حاضر انجام گرفت. در مطالعهٔ حاضر تغییرات غلظت سرمی فاکتورهای مذکور به عنوان ریسک فاکتور وقوع AMD مورد بررسی قرار گرفته اند.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعهٔ مورد–شاهدی، بیماران مبتلا به دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) از نوع خشک با دروزن نرم مراجعه کننده به بیمارستان نیکوکاری وارد مطالعه گردیدند. شرایط ورود به مطالعه شامل سن بالای ۵۰ سال (محدودهٔ سنی ۷۰–۵۰ سال) و وجود AMD نوع خشک بود. بیمارانی که سابقهٔ مصرف سیگار، بیماری چشمی دیگر و یا سابقهٔ عمل جراحی چشمی، بیماریهای متابولیک ارثی، کلیوی، دیابت، فشار خون بالا، بیماری قلبی – عروقی داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین بیمارانی که رژیم غذایی خاص و یا سابقهٔ مصرف هرگونه دارو را داشتند نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند.

معاینهٔ کامل چشمی شامل اندازه گیری حدت بینائی با تابلوی اسنلن و همچنین ارزیابی اجزای داخل چشم با اسلیت لامپ، (Topcon 2000, SL-3E, Topcon Corp, Japan) انجام شد. وضعیت ماکولا با اسلیت لامپ با استفاده از لنز Super field volk و فوندوس فتوگرافی و فلورسئین آنژیوگرافی بوسیلهٔ (Imagenet 2000, Topcon TRCSOIX, Topcon Corp, Japan) تحت بررسی قرار گرفته و ۴۴ بیمار با AMD خشک وارد مطالعه شدند. گروه کنترل شامل ۵۴ نفر بودند که از نظر سن و جنس و عدم وجود بیماریهای سیستمیک با گروه بیمار همسان سازی شده بودند و از نظر رژیم غذایی نیز مثل گروه بیمار یک رژیم متداول داشتند. همینطور قد، وزن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک افراد بیمار و کنترل ثبت شد. هدف تحقیق به تمام بیماران و گروه کنترل توضیح داده شد و سپس به مقدار ۵cc خون وریدی در ساعت ۹–۸ صبح، در شرایط حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی جهت انجام آزمایشات مربوط به سنجش پروفیل لیپیدی، هموسیستئین، لیپوپروتئین (a) و مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی گرفته شد. اندازه گیری کلسترول بر مبنای هیدرولیز استرهای کلسترول بروش آنزیمی (کلسترول استراز) و اکسید شدن کلسترول در اثر عمل آنزیم کلسترول اکسیداز و نهایتاً تشکیل کمپلکس قرمز مایل به بنفش در حضور معرف ۴–آمینوفناژون و اندازه گیری آن بروش رنگ سنجی در طول موج ۵۰۰ نانومتر انجام گرفت و اندازه گیری تری گلیسرید بروش هیدرولیز TG سرم توسط آنزیمها (به ترتیب لیپاز، گلیسرول کیناز، گلیسرول فسفات اکسیداز و پراکسیداز) اندازه گیری گلیسرول آزاد شده به روش رنگ سنجی در طول موج λ=۵۲۰nm انجام گرفت. غلظت سرمی (HDL-C) با استفاده از ایجاد رسوب و سپس سانتریفوژ و عمل آنزیم CHOD-PAP و اندازه گیری آن بروش رنگ سنجی در طول موج λ=۵۰۰nm انجام گرفت. LDL-C با استفاده از کیت های تجارتی شرکت راندوکس بروش جداسازی سایر لیپوپروتئین ها، ایجاد کمپلکس رنگی و اندازه گیری جذب در ناحیهٔ ۶۰۰nm انجام گرفت. غلظت Lp(a) سرمی بروش ایمونوتوربیدیمتری در حضور پلی اتیلن گلیکول PEG و با استفاده از آنتی بادیهای اولیه و ثانویه بروش دستگاهی، اتوانالیزور (Cobas mira) با حساسیت در حد ۰/۴mg/dl مورد سنجش قرار گرفت. اساس روش اندازه گیری MDA سرمی بر پایهٔ واکنش با تیوباربیتوریک اسید (TBA)، استخراج با بوتانل نرمال، اندازه گیری جذب بروش اسپکتروفتومتری و مقایسه جذب با منحنی استاندارد می باشد میزان Hcy تام سرمی بروش ایمنواسی آنزیمی با استفاده از کیت های شرکت AXIS اندازه گیری گردید. اساس اندازه گیری بر پایه آزادسازی Hcy از پروتئین های متصل شده به آن، تبدیل آنزیمی به S آدنوزیل L هموسیستئین و سنجش آن بروش ایمنواسی با استفاده از آنتی بادیهای منوکلونال اولیه و ثانویه متصل به آنزیم و اندازه گیری جذب در λ=۴۵۰nm می باشد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS با ویرایش ۱۱/۵ تحت برنامهٔ Windows و تست غیر پارامتریک Mann-Whitney مورد آنالیز آماری قرار گرفت. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

۴۴ نفر مبتلا به AMD خشک با دروزن نرم با سن ۶/۳±۷۳ سال و وزن و قد به ترتیب ۱۱/۷±۶۴/۹ کیلوگرم و ۸/۸±۱۵۹/۴ سانتیمتر بود. فشار سیستولیک بیماران بطور متوسط ۲۴/۷±۱۳۶/۵ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولیک آنها ۱۲/۸±۸۱/۴ میلی‌متر جیوه بود. ۷۲٪ بیماران مرد و ۲۸٪ زن بودند. گروه کنترل با میانگین سنی ۸±۷۲ که حدود ۳۰٪ موارد زن و ۷۰٪ بقیه مرد بوده‌اند.

جدول (۱) مقایسهٔ مقادیر Cho، TG، HDL-C و LDL-C بیماران در مقایسه با گروه کنترل را نشان می دهد. همانگونه که از نتایج مشخص است اختلاف غلظت سرمی Cho و HDL-C بین گروه بیمار و گروه کنترل معنی دار در حالیکه از نظر غلظت سرمی TG و LDL-C تفاوت بی‌معنی می باشد. Lp(a) و Hcy بطور معنی داری در بیماران بالاتر از گروه کنترل بوده اما از نظر MDA اختلاف معنی داری مشاهده نمی‌گردد.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱: مقایسهٔ سطح سرمی Cho، TG، HDL-C ، LDL-C و MDA در بیماران با AMD خشک و گروه کنترل

متغیرها	بیمار n=۴۴ (X ± SD)	گروه کنترل n=۵۴ (X ± SD)	* P
Cho (mg/dl)	۱۸۱/۶±۳۴/۲	۱۵۹/۹±۲۵/۰	<۰/۰۰۲
TG (mg/dl)	۱۲۶/۲±۷۵/۷	۱۱۶/۱±۳۵/۲	>۰/۸
HDL-C (mg/dl)	۴۱/۹±۱۰/۳	۳۶/۳±۹/۳	<۰/۰۴
LDL-C (mg/dl)	۱۱۴/۵±۳۷/۳	۱۰۰/۴±۲۲/۴	>۰/۱
Lp(a) (mg/dl)	۵۰/۲±۳۹/۸	۱۱/۶±۷/۶	<۰/۰۰۰۱
Hcy (µmol/l)	۲۳/۶±۷/۸	۱۰/۳±۴/۰	<۰/۰۰۰۱
MDA (nmol/ml)	۳/۹±۱/۲	۳/۴±۱/۳	>۰/۰۶

Cho = Cholesterol, TG = Triglyceride, HDL-C = High Density Lipoprotein – Cholesterol,
LDL-C = Low Density Lipoprotein – Cholesterol, Lp(a) = Lipoprotein(a),
Hcy = Homocysteine, MDA = Malondialdehyde, SD = Standard Deviation, * Mann – Whitney Test

بحث

مطالعه حاضر نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین سطح سرمی Lp(a) ، هموسیستئین، کلسترول و LDL-C بین بیماران مبتلا به AMD نوع خشک با دروزن نرم موجود، در حالیکه در سطح سرمی MDA، تری گلیسرید و LDL-C اختلاف معنی داری وجود ندارد.

تفسیر ارتباط بین تغییرات چربی و AMD به علت دخالت فاکتورهای متعدد مشکل می باشد. آترواسکلروز عروق بعلت اثر سوء روی گردش خون کوروئید به عنوان عاملی پاتوژنیک برای AMD بیان شده است. ولی مطالعهٔ ارتباط تغییرات چربی و یا آترواسکلروز با پیشرفت AMD نتایج یکسانی نداشته است (۱۹-۲۶). Hcy از چند طریق روی عروق تأثیر گذاشته و دارای فعالیت میتوژنیک در سلولهای ماهیچه ای صاف عروقی است که می تواند باعث افزایش ضخامت دیوارهٔ عروق شریانی شود. همچنین باعث القاء آزاد شدن کلسیم داخل سلولی در این سلولها شده و باعث افزایش پرولیفراسیون آنها و توده ماتریکس خارج سلولی گردد (۲۷). Hcy می تواند باعث صدمهٔ اکسیداتیو سلولهای اندوتلیال عروقی و سپس پراکسیداسیون LDL و شروع پروسهٔ آتروماتوز شود. Hcy بالا می تواند باعث بالا رفتن ریسک حوادث ترومبوتیک گردد، همچنانکه جلوی Expression ترومبومدولین ترشحی از سلولهای اندوتلیال را می گیرد. ترومبومدولین مانعی در راه فعال شدن پروتئین C است. از طرف دیگر Hcy باعث افزایش فعالیت فاکتور V و VII و اتصال پلاکتها به اندوتلیوم می شود. اثر سمیت Hcy روی اندوتلیوم عروقی همچنین می‌تواند مؤید ارتباط آن با CNV باشد. صدمهٔ ناشی از Hcy به اندوتلیوم کوریوکاپیلری می تواند منجر به انسداد عروقی و نئوواسکولاریزاسیون شود (۲۸-۳۱). از طرف دیگر Hcy می‌تواند باعث ضخیم شدگی دیوارهٔ عروق کوریوکاپیلری و یا افزایش تودهٔ ماتریکس خارج سلولی در کوروئید گردد که منجر به ایسکمی و متعاقباً نئوواسکولاریزاسیون شود. افزایش مقاومت عروق کوروئید و کاهش پرفیوژن کوروئیدی می تواند باعث آتروفی RPE و تحریک آزاد شدن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و نئوواسکولاریزاسیون گردد (۳۲). فاکتورهای تغذیه ای نقش مهمی در کنترل سطح خونی Hcy در بزرگسالان داشته. همچنین به طور خفیفتری سطح خونی هموسیستئین با فاکتورهای ژنتیکی نیز ارتباط دارد. از میان عوامل تغذیه‌ای سطوح پایین فولات و ویتامین B_{12} منجر به افزایش Hcy پلاسما می شود. ارتباطی بین وضعیت تغذیه ای و ریسک پیشرفت AMD اگزوداتیو پیدا شده است (۳۳-۳۴). بنابراین سطوح پلاسمائی افزایش یافتهٔ Hcy در بیماران AMD در مطالعهٔ ما می تواند نشانه ای از وضعیت تغذیه ای بیماران باشد. Axer-Siegel و همکاران سطوح بالای Hcy را در بیماران AMD نئوواسکولار نسبت به نوع غیر نئوواسکولار و گروه کنترل یافته اند (۳۲). در حالیکه در مطالعه ما در بیماران مبتلا به AMD خشک نیز سطح سرمی Hcy نسبت به گروه شاهد افزایش داشت.

Hirvela و همکارانش دریافتند که بین AMD و سطوح بالای BMI (Body Mass Index) ارتباطی مثبت وجود دارد. در اینجا فرضیهٔ مربوط به ارتباط بین دریافت کالری اضافی و بیماری AMD به اثبات می رسد. همچنین دریافتند که ارتباطی مثبت بین AMD و آرتریواسکلروز شدید عروق شبکیه وجود دارد ولی نقش فاکتورهای موضعی در پاتوژنز AMD را پیدا نکردند (۱۹). Ikeda و همکارانش (۲۴) در نوع AMD مرطوب سطوح افزایش یافتهٔ Cho، TG و کاهش HDL-C را در خون محیطی نشان دادند ولی وقتی آنرا با افراد سالم مقایسه کردند، تفاوت معنی دار نبود. همچنین در یک تحقیق مشخص شد که سابقهٔ مثبت بیماری عروقی آترواسکلروتیک شخص را به AMD مستعد می سازد(۳۵).

تفسیر این نتایج در مورد ارتباط بین بیماری AMD با تغییرات چربی و بیماری کاردیوواسکولارمشکل است.اگر چه عوامل اتیولوژیک متعدد و اختلالات پاتوفیزیولوژیک متفاوتی در بیماران AMD یافت شده، ولی آنومالی چربی خون و پروسهٔ آترواسکلروتیک نقش مهمی در پیشرفت AMD از طریق تأثیر بر جریان خون عروق کوروئیدال البته با مکانیسم ناشناخته دارد (۲۲). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که افزایش توام هر دو فاکتور (Lp(a) و Hcy) با تشدید پاتوژنیسیته مربوط به آترواسکلروزیس اختلالات عروقی ناشی از آن همراه می‌باشد. هر چند بررسی سطح سرمی Hcy در AMD بررسی شده است ولی سطح سرمی

Lp(a) بـه تنهایـی و یـا همـزمان بـا Hcy کـه اثـر تشـدید کـنـنده آترواسکلروز روی هم دارند انجام نشده است(۳۶و۳۷).

قسمتی از اختلافات در نتایج آزمایشات به تغییرات جمعیتی از جملـه عـادات و رژیـم هـای غذایی مختلف و نیز نوع زندگی در جوامـع گوناگـون برمی‌گردد. یکی از محدودیتهای جدی در مورد تبیـین نقش متابولیسم چربی ها در پیشرفت AMD مربوط به عدم امکان اندازه گیری مستقیم آن در عروق رتین است. در تفسیر نتایج بایسـتی فـرض شـود که غلظت خونی محیطی با چشمی آن ماده مرتبط است.

نتیجه گیری

نـتایج مطالعـه حاضـر نشان می دهد که تغییرات در متابولیسم چربـی هـا و لیپوپروتئین ها و نیز Hcy می تواند بعنوان فاکتورهای مؤثر در پاتوژنز AMD نقش داشته باشد.

مطالعـات بیشـتری لازم اسـت تا نقش عوامل تغییر دهندهٔ این فاکـتورها را در پیشـگیری و حتـی درمـان AMD و جلوگیری از پیشـرفت آن بـه سـمت مـراحل پیشرفتهٔ نئوواسکولار که منجر به کوری غیر قابل برگشت می شود، نشان دهد.

References

1. Liesegang TJ, Skuta G, Cantor L. Acquired diseases affecting the macula. In: Regillo C, Chang T, Johnson M, Kaiser P, Scott I, Spaide R et al. *Basic and clinical science course: Retina and vitrous*, Sanfrancisco, Leo. 2004-2005; 51-78.
2. Buch H, Vinding t, La cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielse NV. Prevalence and causes of usual impairment among Scandinavian adult. *Ophthalmology*. 2004; **111**(1): 53-61.
3. Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Jonson LV. Charactrization of Beta Amyloid assemblies indruseni the deposits associated with aging and AMD. EXP. *Eye Res*. 2004; p: 243-256.
4. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2001; **42**: 235-240.
5. Piguet B, Wells JA, Palmvang IB. Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and enuironment *Br J Ophthalmol*. 1993; **77**: 400-403.
6. Silvestri C, Johnston PB, Haghes AE. Is genetic pre-disposition an important risk factor in age-related macular degeneration. *Eye* 1994; **8**: 564-568.
7. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J ophtalmol* 1997; **123**: 199-206.
8. Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese super oxid dismutase with exudative age-related macula degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 769-773.
9. The Eye Disease Case-Control Study Group (TEDC-CS). Risk factors for nevascular age-related macular degeneration. *Arch ophthalmol* 1992; **111**: 1701-1708.
10. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular diseases, and age-related macular degeneration. *Arch ophthalmol*, 2000; **117**: 351-358.
11. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch ophthalmol*, 1995; **113**: 743-748.
12. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch ophthalmol*, 2000; **118**: 401-404.
13. Seddon J, Willett W, Speizer F, Hankinson S. A prospective study of cigarette Smoking and age-related macular degeneration in woman. *JAMA*, 1996; **276**: 1141-1146.
14. Seddon J. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Albert D, Jakobiec F, editors. *The principles and practice of ophthalmology*, 2nd ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 521-531.
15. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 404-409.
16. Noto D, Barbayallo CM, Cascio AL, Cefalu AB, Cavera G, Caldarella R, et al. Lipoprotein (a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephritic syndrome. *Kidney Int*, 1999; **55**(6): 2433-9.
17. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent storke, myocardial infarction and death. The vitamine intervention of stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; **291**(5): 565-75.
18. Chiarello PC, Vannuchi MT, Moyses Neto M, Vannuchhi H. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress in hemodialysis: Effect of supplementation with polic acid. *Int J Viam Nutr Res*, 2003; **73**(6): 431-8.
19. Hirvela H, Luukinen H, Laara E, Laatikainenl. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age orolder. *Ophthalmology* 1996; **103**: 871-877.
20. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Preualence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology*. 1992; **99**: 933-943.

21. The Eye Disease Case-control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch ophthalmol* 1992; **110**: 1701-1708.
22. Hyman L, Schachat AP, He Z, Leske C. Hypertension, Cardiovascular disease. And age-related macular degeneration. *Arch ophthalmol* 2000; 118: 351-358.
23. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, Baber WB, Palao SW, Gitter KA. Presumed macular choroidal watershed vascular filling. Choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients whit age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998; **125**: 71-80.
24. Smith W, Michell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and agerelated maculopathy. *Arch ophthalmol* 1998; **116**: 583-587.
25. Ikeda T, Obagashi H, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Imamura Y, Koizumik Y, Kinoshita S. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; **732**: 191-195.
26. Klein R, Kelin BEK, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1997; **104**: 1804-1811.
27. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol*, 1969; **56**: 111-128.
28. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997; **272**: 17012-17017.
29. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Nullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*. 1993; **91**: 308-318.
30. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactonein human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem*. 1997; **272**: 1935-1942.
31. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991; **324**: 1149-1155.
32. Axer-Siegel R. Boula D, Ehrlich R, Dotan G, Benjamini Y, Gavendos et al. Association of Neovascular AMD and Hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol*, 2004; **137**: 84-89.
33. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murrah L, McMaster D, McNulty H, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; **101**: 2438-2488.
34. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary cartotenoids, vitamians A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; **171**: 1431-1421.
35. Goldberg J, Flowedew G, Smith E, Brody JA. Tso MOM. Fctors associated with AMD: analysis of data from the first NHANES. *Am J Epidemiol* 1988; **128**: 700-710.
36. Foody JM, Milberg JA, Pearce GC, Sprecher DL. Lipoprotein(a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis* 2000; **153** (2): 445-51.
37. Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Brown EA. Relationship of renal function to homocysteine and lipoprotein(a) levels: the frequency of the combination of both risk factors in chronic renal impairment. *AMJ Kidney Dis*. 2002; **40**(5): 916-23.