

1222 • 2022
800
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Fisica e Astronomia**

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

**Fattori di rischio e prevenzione della degenerazione maculare senile:
una revisione della letteratura**

Relatore: Dott.ssa Amoruso Irene

Dip. di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari & Sanità Pubblica

Laureando: Lorenzo Donà

Matricola N. 1170420

Anno Accademico 2020/2021

Abstract

Introduzione: La degenerazione maculare senile (*Age-related macular degeneration, AMD*) è una patologia molto diffusa nel mondo occidentale e in crescita generale a causa della sempre maggiore aspettativa di vita. In relazione alla mancanza attuale di cure è importante valutare i fattori di rischio, ambientali ed individuali, che sono stati identificati dagli studi come favorevoli all'insorgere e progredire della patologia. In secondo luogo, assumono un'importanza significativa le azioni e gli stili di vita che ogni individuo può attuare per mantenere il buono stato della retina. La conoscenza dei fattori di rischio e delle misure preventive, infine, è il punto di partenza per identificare il ruolo che l'ottico e l'optometrista possono assumere nel contribuire alla prevenzione della degenerazione maculare.

Obiettivo: Il seguente elaborato di tesi si pone l'obiettivo primario di raccogliere dalla letteratura internazionale le informazioni necessarie sui principali fattori di rischio conosciuti per la DMS. Di conseguenza, verranno da essi tratte le azioni preventive ed il ruolo dell'optometrista nella loro promozione.

Metodi: La revisione della letteratura è stata condotta attraverso la consultazione di banche dati biomediche (i.e. PubMed), selezionando gli articoli disponibili in full-text e pubblicati posteriormente all'anno 2005. Si sono dunque identificati i fattori di rischio per DMS, caratterizzandoli come modificabili o meno, e realizzando per ciascuno di essi una trattazione critica riassuntiva.

Risultati: La revisione della letteratura ha portato all'inclusione di 27 articoli, dai quali è stato possibile identificare 16 diversi fattori di rischio associati alla DMS, 9 modificabili e 7 non modificabili. Successivamente ci si è dedicati alla caratterizzazione delle principali azioni preventive per la protezione della retina.

Conclusioni: La degenerazione maculare senile è una malattia multifattoriale, associata a numerosi aspetti ambientali ed individuali. Per la sua prevenzione è importante agire tempestivamente sui fattori di rischio modificabili quali la dieta, l'attività fisica, la prevenzione dal fumo e dall'alcool, la protezione dalla luce solare. Il ruolo dell'ottico e optometrista si esplica nel saper comunicare tali approcci preventivi ai soggetti a rischio, indagare su eventuali segni e sintomi presenti nella sua quotidianità, affiancare il medico oculista nel sottoporre l'individuo a controlli periodici del buono stato della visione.

Parole chiave: AMD, fattori di rischio, epidemiologia, associazione, prevalenza, incidenza.

Key words: AMD, risk factors, epidemiology, association, prevalence, incidence.

Indice

1.	Introduzione	1
1.1.	Cenni di anatomia della retina	1
1.1.1.	Topografia della retina	4
1.1.2.	Vascolarizzazione della retina	5
1.2.	Patologie a carico della retina	6
1.2.1.	Patologie infiammatorie	6
1.2.2.	Vasculopatie	6
1.2.3.	Patologie degenerative.....	7
1.3.	La degenerazione maculare senile	7
1.4.	Epidemiologia della degenerazione maculare senile	9
1.4.1.	Morbilità in Europa.....	9
1.4.2.	Morbilità in Italia	10
1.4.3.	Nel resto del mondo	10
1.5.	Scopo dello studio	11
2.	Materiali e metodi	13
2.1.	Revisione di letteratura e query di ricerca	13
2.2.	Criteri di inclusione ed esclusione della ricerca bibliografica.....	13
3.	Risultati.....	15
3.1.1.	Il fumo.....	16
3.1.2.	L'alcool.....	17
3.1.3.	L'esposizione alla luce solare.....	17
3.1.4.	L'indice di massa corporea	17
3.1.5.	Fattori cardiovascolari	18
3.1.6.	L'ipertensione	18
3.1.7.	Colesterolo e lipidi	18
3.1.8.	La dieta	19
3.1.9.	Il diabete	19
3.1.10.	L'età	19
3.1.11.	Il genere	20
3.1.12.	La chirurgia della cataratta	20
3.1.13.	L'etnia	21
3.1.14.	La condizione refrattiva	21
3.1.15.	Il colore dell'iride	21
3.1.16.	Fattori genetici.....	21

4.	Discussione	23
4.1.	La prevenzione della degenerazione maculare senile.....	23
4.1.1.	Controlli periodici	23
4.1.2.	Smettere di fumare	24
4.1.3.	L'importanza della dieta	24
4.1.4.	L'importanza dell'esercizio fisico e del peso sano.....	25
4.1.5.	L'importanza del controllo della pressione sanguigna e del colesterolo	25
4.1.6.	L'importanza dell'uso degli occhiali da sole	25
4.1.7.	Cosa evitare	25
4.2.	Ruolo dell'optometrista.....	26
5.	Conclusioni	29
6.	Bibliografia.....	31

1. Introduzione

L'optometrista, come professionista sanitario nel campo del benessere visivo, ha il compito di mettere in atto azioni di prevenzione per la salute ed il buono stato della visione del soggetto che a lui si rivolge. Deve perciò contribuire ad aumentare e divulgare la conoscenza delle principali patologie e dei relativi fattori di rischio, nel rispetto della cornice delineata dal proprio codice deontologico.

Molte sono le patologie che riguardano le strutture oculari, ma il ruolo dell'ottico optometrista vuole essere quello di screening visivo, cioè la valutazione dello stato della visione e dell'equilibrio binoculare, e la compensazione dei difetti refrattivi riscontrati. Inoltre ricopre il ruolo di individuazione di tutti quei segni premonitori e peculiari di un'eventuale affezione, che poi però saranno soggetti all'esame del medico oculista che ne diagnosticherà l'effettiva presenza nel soggetto. In Italia, infatti, l'optometrista oltre a non effettuare diagnosi mediche, non prescrive farmaci né trattamenti farmaceutici o chirurgici, né consiglia il paziente sotto il profilo medico (SOPTI, 2021).

Tra le patologie cronic-degenerative, ad eziologia multifattoriale, la degenerazione maculare senile (DMS), in particolare, costituisce la maggior causa di cecità per gli individui con più di 65 anni. E' una patologia che si genera da una complessa rete di causazione, la quale comprende molteplici fattori di rischio come la genetica, la luce solare (raggi UV), la dieta e fattori cardiovascolari. La prevenzione della DMS, pertanto, ha bisogno di includere sinergicamente di una serie di comportamenti individuali e scelte preventive ben precisi (Armstrong, Mousavi, 2015).

Per agevolare la comprensione dell'argomento trattato, nel presente capitolo verrà dapprima descritta la parte anatomica e fisiopatologica della retina. Successivamente verrà presa in esame la patologia stessa, descrivendone segni e sintomi. Per quanto riguarda i fattori di rischio già noti per la DMS, essi verranno presentati per la loro trattazione completa ed aggiornata, alla luce della letteratura più recente.

1.1. Cenni di anatomia della retina

La retina è la più interna delle tuniche componenti la parete del bulbo oculare. E' la parte essenziale del sistema visivo, in quanto la sua funzione è la ricezione degli stimoli luminosi, la trasformazione in segnali nervosi e la loro trasmissione al cervello. La sua struttura è distinta in foglietto esterno, l'epitelio pigmentato, e foglietto interno, pluristratificato, denominato retina sensoriale (Figura 1). L'epitelio pigmentato è un monostrato (strato singolo) di cellule che si estende dal margine della papilla ottica fino all'*ora serrata*, linea di demarcazione dalla quale iniziano gli epiteli dei corpi ciliari. Esternamente le cellule sono a contatto con la membrana di Bruch, e in questa porzione sono localizzati il nucleo e i mitocondri cellulari. La parte più interna, invece, è collegata con i fotorecettori retinici, i coni e i bastoncelli, e contiene numerosi granuli di pigmento di forma sferica o ellittica. A questo livello è presente una sostanza mucopolisaccaridica, la quale favorisce l'adesione dell'epitelio alla retina e i fotorecettori.

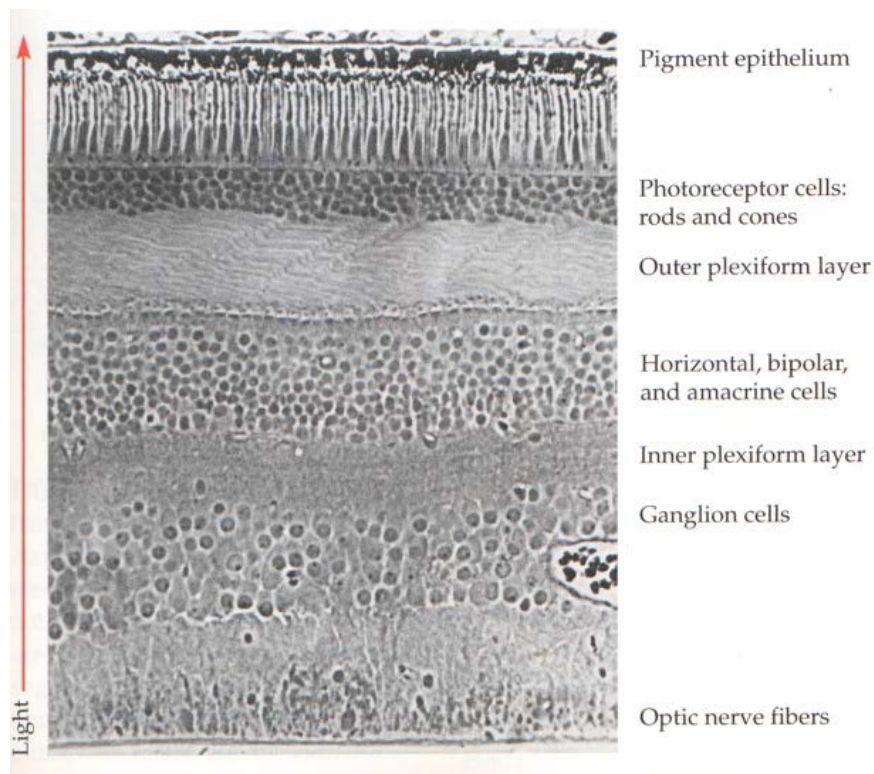


Figura 1: gli strati cellulari della retina

Le cellule dell'epitelio pigmentato, inoltre, sono unite da particolari giunzioni che impediscono il passaggio di molecole, ioni e acqua verso la retina sensoriale, che definiscono questa parte come "barriera emato-retinica esterna". Ruolo dell'epitelio pigmentato retinico nel processo visivo è quello del rinnovamento dei segmenti esterni dei fotorecettori, processo che poi viene ad alterarsi nel corso degli anni, causando un accumulo di materiale non metabolizzato al di sotto della retina, come ad esempio la lipofuscina (Bucci, 1993).

La retina sensoriale, a differenza dell'epitelio pigmentato, è trasparente. E' composta da fibre nervose a decorso orizzontale e a decorso verticale: le prime sono deputate alla comunicazione e trasmissione tra le varie cellule, mentre le seconde hanno il compito di trasmettere il segnale nervoso ai centri visivi cerebrali. Le cellule che compongono le fibre nervose verticali della retina sono principalmente tre: fotorecettori, cellule bipolari, cellule gangliari. Vi sono poi le cellule a decorso orizzontale, dette cellule amacrine e cellule orizzontali.

Il foglietto della retina sensoriale è costituito da diversi strati, che vanno ora descritti partendo da quello più esterno (Bucci, 1993).

1. Strato dei coni e dei bastoncelli

I coni e i bastoncelli sono i protagonisti principali della trasformazione dello stimolo luminoso in impulso elettrico. I coni (circa 7 milioni) sono molto meno numerosi dei bastoncelli, e la loro

concentrazione è massima nella fovea, per la visione dettagliata e dei colori, mentre i bastoncelli (120 milioni circa) sono invece localizzati con maggiore densità a 20 gradi nella retina e hanno il compito della visione a bassa luminanza e periferica.

Strutturalmente, sia i coni che i bastoncelli constano di una parte recettoriale, divisa in articolo interno ed esterno, e di una fibra contenente il nucleo cellulare (Figura 2). Il segmento esterno dei fotorecettori è costituito da dischi lipoproteici che nel processo visivo vengono degradati, con ritmo circadiano, dalle cellule dell'epitelio pigmentato, per dare origine alla cascata di eventi biochimici necessaria a generare l'impulso nervoso. Il segnale viene poi trasmesso alle fibre del nervo ottico fino ai centri nervosi corticali (M. Bucci, 1993).

Nel dettaglio, nei bastoncelli il segmento esterno contiene la *rodopsina*, formata a sua volta da opsina e retinale. Quest'ultimo, quando viene colpito da un fotone, cambia la sua conformazione naturale liberando energia e modificando la permeabilità di membrana cellulare. Grazie al flusso di cariche elettriche creatosi all'interno ed all'esterno della membrana plasmatica si genera un potenziale d'azione che raggiunge le cellule bipolari e le cellule gangliari. Per i bastoncelli, la lunghezza d'onda che degrada maggiormente la rodopsina corrisponde a 500 nm, cioè al colore verde scuro.

I coni si differenziano in tre classi, a seconda del massimo di assorbimento: si distinguono infatti coni a pigmento *cianolabile* (470 nm), *clorolabile* (540 nm) ed *eritrolabile* (570 nm), con struttura e meccanismo di generazione del segnale analogo ai bastoncelli.

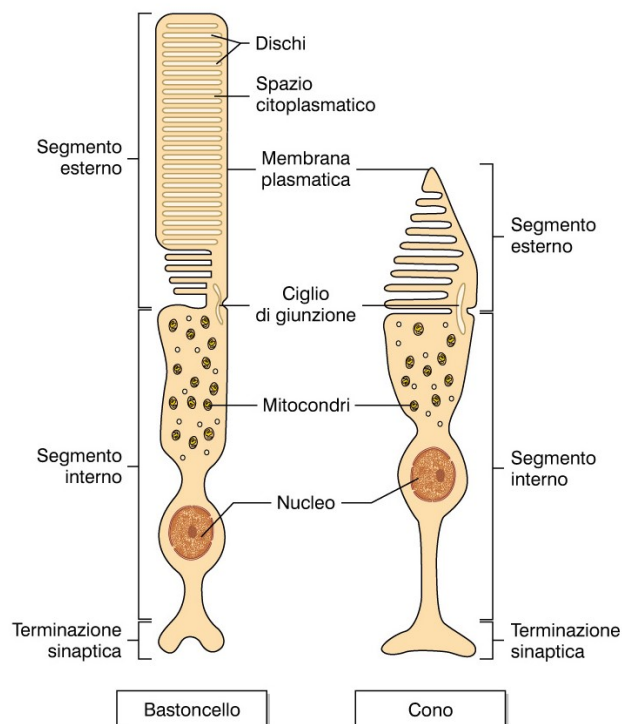


Figura 2 : struttura dei coni e dei bastoncelli

II. Membrana limitante esterna

Essa non è propriamente una membrana, ma il risultato dell'aderenza tra le membrane plasmatiche dei fotorecettori e particolari cellule strutturali, chiamate cellule di Muller.

III. *Strato nucleare esterno*

E' lo strato dove si localizzano i nuclei dei fotorecettori, a densità diversa, analogamente a quanto detto per coni e bastoncelli, e a diversi livelli.

IV. *Strato plessiforme esterno*

Lo strato plessiforme si riferisce alle sinapsi tra i recettori e i dendriti delle cellule bipolari e le cellule orizzontali più vicine. Generalmente, il rapporto di collegamento cellula bipolare/recettore è di 1:1 per i coni e localizzato soprattutto nell'area centrale della retina, mentre per i bastoncelli si riscontra una maggior densità, spiegando così anche anatomicamente la maggior risoluzione dei dettagli da parte dei coni.

V. *Strato nucleare interno*

In questo strato sono localizzati diversi tipi di cellule, sia a decorso verticale che orizzontale.

Le cellule bipolari sono i primi neuroni a condurre lo stimolo nervoso in senso verticale, in quanto punto di incontro con i fotorecettori

Le cellule orizzontali determinano connessioni tra i vari fotorecettori, raggiungendo le loro terminazioni (sferule, peduncoli) e tra loro con le cellule bipolari.

Le cellule amacrine hanno anch'esse un decorso orizzontale, fungendo da associazione tra cellule bipolari e cellule gangliari.

Le cellule di Muller, non sono propriamente delle cellule nervose, ma piuttosto con funzione strutturale di sostegno alla retina, in quanto formano aderenze con i vari strati e contribuiscono alla formazione delle membrane.

Sono presenti a questo livello anche elementi cellulari quali astrociti e cellule microgliali, con funzione accessoria di sostegno e difesa.

VI. *Strato plessiforme interno*

Esso è costituito dalle sinapsi delle cellule bipolari e gangliari. Le cellule gangliari costituiscono le fibre che, decorrendo lungo la parte più interna della retina sensoriale a raggera, compongono il nervo ottico unendosi nel punto chiamato "papilla ottica", ossia il tratto iniziale del nervo ottico.

VII. *Membrana limitante interna*

Punto più interno della retina sensoriale, è la zona di separazione e di continuità tra l'umor vitreo e la retina. Essa è costituita dalle dilatazioni della membrana delle cellule di Muller.

1.1.1. Topografia della retina

La retina ha funzioni e proprietà diverse a seconda della regione presa in considerazione. Topograficamente, infatti, si distinguono (Bucci, 1993):

-una zona centrale della retina, la *macula*, dove avviene la visione distinta e dettagliata dei colori, in condizione di luce diurna (detta anche visione fotopica). La macula è una porzione circolare di circa

5 mm di diametro, localizzata temporalmente ed inferiormente rispetto alla papilla ottica, e si distingue ulteriormente in *fovea* (la parte più centrale, in depressione) e *foveola* (il fondo della fovea). Questa come già accennato è anche la zona a maggior concentrazione di coni, ed anche dove si assiste alla maggior unicità del collegamento con le cellule bipolari. In questa zona la retina è formata da soli quattro strati, rispetto ai nove descritti in precedenza (membrana limitante interna, strato plessiforme esterno, strato nucleare esterno, strato dei fotorecettori). All'esame oftalmoscopico, la regione maculare appare con un riflesso di colore giallo vivo, più accentuato in una retina giovane e meno nell'anziano. Questo fenomeno si spiega sia nel fatto che la fovea è una depressione della zona maculare, e quindi soggetta al riflesso della luce dello strumento, sia nella particolare concentrazione di melanina e lipofusina di tale zona dell'epitelio pigmentato;

-una zona periferica, dove i coni diminuiscono sempre più in densità a favore dei bastoncelli, a cui è affidata la visione in condizioni scotopiche, cioè a bassa luminanza.

-la *papilla ottica*, ossia il punto di giunzione delle cellule gangliari a formare il nervo ottico. Le sue fibre poi confluiranno verso le strutture cerebrali dopo aver attraversato la sclera nel punto denominato "lamina cribrosa". La zona della papilla è anche punto cieco del campo visivo, in ragione del fatto che in esso non ci sono fotorecettori, ma solamente fibre nervose.

1.1.2. Vascolarizzazione della retina

Il sistema di vascolarizzazione della retina si compone di due parti principali: gli strati più esterni (epitelio pigmentato e i primi tre strati della retina sensoriale) vengono nutriti dalla coroide, il reticolo di vasi sanguigni che circonda il globo oculare al di sotto della sclera (Figura 3). A causa della barriera offerta dall'epitelio pigmentato, però, le sostanze nutritive vengono trasportate ai fotorecettori proprio dalle cellule dell'epitelio stesso. I rimanenti strati dello spessore retinico, invece, vengono irrorati dai quattro rami dell'arteria centrale della retina, che corrono a livello dello strato delle fibre nervose.

Sono presenti due reti capillari nella retina, una localizzata nel livello delle fibre nervose, l'altra allo strato plessiforme esterno. La macula, oltre ad essere costituita da meno strati cellulari, è irrorata da tre reti capillari, tranne la foveola, che è avascolare. La periferia retinica è dotata invece di una rete capillare.

La struttura dei vasi retinici è composta in modo tale da impedire il passaggio di liquidi nella retina, e qui si parla di *barriera "emato-retinica interna"* (M. Bucci, 1993).

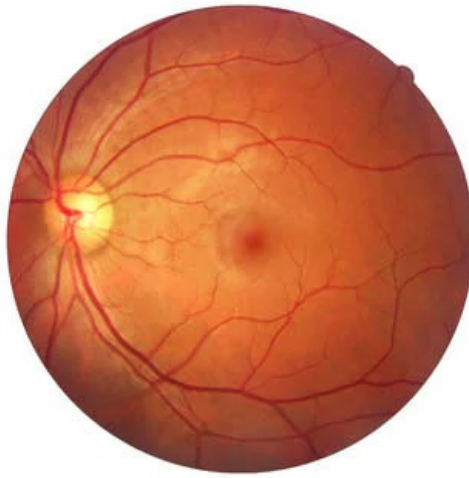


Figura 3: la retina come appare in retinografia

1.2. Patologie a carico della retina

In base alla zona retinica interessata, si possono manifestare diverse patologie ed affezioni, con un insieme di cause e strutture interessate che vanno dal sistema corioideale, all'umor vitreo e l'epitelio pigmentato. E' molto difficile isolare un problema o una patologia retinica senza considerare soprattutto il contributo essenziale dato dal sistema capillare e circolatorio che lo sostiene.

Possiamo suddividere perciò le principali patologie della retina in *infiammatorie*, *degenerative* e *vasculopatiche*, tenendo presente che si possono individuare tratti comuni per quanto riguarda l'eziologia (Midenza, 2006).

1.2.1. Patologie infiammatorie

Le infiammazioni retiniche interessano sia retina sensoriale ed epitelio pigmentato, sia la corioide. Non possedendo fibre nervose dolorifiche, queste patologie non provocano dolore al soggetto, ma riducono l'acuità visiva nel caso in cui colpiscano l'area maculare, causando edemi o lesioni.

All'origine di alcune infiammazioni retiniche troviamo le patologie infettive causate da parassiti, virus e funghi, e vanno a coinvolgere frequentemente anche i vasi della corioide (Midenza, 2006).

1.2.2. Vasculopatie

E' frequente che problematiche riguardanti il sistema circolatorio vadano poi a influire sull'apporto di sangue alla retina. La conseguenza ultima di ciò è un'ischemia di un'area retinica, alla quale il tessuto risponde con la formazione di neovasi, che complicano ulteriormente la condizione di quella zona di tessuto. Se è presente anche un danno alla barriera emato-retinica dell'epitelio pigmentato si avrà anche la creazione di un edema.

Nella retinopatia ipertensiva compaiono modificazioni nel calibro e nel decorso dei vasi della retina, con la presenza di schiacciamento tra arterie e vene, possibilità di emorragie ed edemi della papilla. Occlusioni dell'arteria e della vena centrale della retina possono essere causate da emboli, con la comparsa di zone atrofiche per la degenerazione delle fibre nervose e rapidi cali del visus (Midena, 2006).

1.2.3. Patologie degenerative

Il legame coroide-retina è presente anche nelle affezioni degenerative. La zona maculare, in particolare, è molto delicata per la sua funzione centrale nella visione. Nel corso degli anni può andare incontro a modificazioni della sua condizione fisiologica, alcune delle quali possono recare processi dannosi e portare alla cecità. La retina è un foglietto nervoso che interagisce con gli strati e le componenti ad essa adiacenti, e con il sistema vascolare che la attraversa: qualsiasi variazione dello stato di una di queste influisce con molta probabilità anche sulla fisiologia della retina. Per fare un esempio, la densità del gel vitreale, sostanza densa che riempie la cavità oculare posteriormente al cristallino, subisce delle variazioni sopra la quarta o quinta decade di vita, per cui può avvenire un distacco tra la zona maculare e il vitreo, provocando la perdita di fibre neuronali. Altro esempio è dato dalla membrana di Bruch, che insieme all'epitelio pigmentato funge da barriera al passaggio di sostanze estranee in retina, alla quale nel corso della vita viene meno la capacità di filtrare i detriti cellulari. Questi sono solo alcuni fattori che, in parte dovuti al naturale invecchiamento dell'organismo, contribuiscono ai processi iniziali della cosiddetta *degenerazione maculare senile* (M. Bucci, 1993).

1.3. La degenerazione maculare senile

La degenerazione maculare senile, detta anche degenerazione maculare legata all'età (DMLE), è un'affezione che già nel nome indica la prima causa del suo instaurarsi, e cioè l'invecchiamento. A causa dell'aumento della vita media, infatti, essa è ritenuta la prima causa di cecità legale sopra i 50 anni di età, in maggior prevalenza le donne (Lupi, 2004). La malattia consiste in una degenerazione progressiva dell'epitelio pigmentato retinico, e quindi dell'atrofia delle cellule ad esso contigue, i fotorecettori.

In fase iniziale, essa si presenta sotto la forma caratteristica di alterazioni dell'epitelio, chiamate *drusen*. All'osservazione del fondo oculare, si presentano come macchie bianche o giallastre, che si possono localizzare ovunque in retina, ma quando vengono individuate in zona maculare diventano un campanello d'allarme per la probabilità di perdita visiva importante. Esse si possono classificare come:

-*dure*: di forma rotonda e di piccole dimensioni, bianche-giallastre, esse rappresentano un accumulo di materiale amorfo all'interno della membrana di Bruch. Si ipotizza che il contenuto delle drusen siano residui di componenti fotorecettoriali che non sono stati adeguatamente metabolizzati dall'epitelio pigmentato.

-morbide: a differenza delle precedenti, i confini di queste drusen non sono ben definiti e le loro dimensioni sono maggiori. Anch'esse sono composte dallo stesso materiale delle dure, anche se possono accompagnarsi a neovascolarizzazione, cioè formazione di reti capillari in soccorso a tessuti infiammati.

-cuticolari: la loro apparenza è più traslucida rispetto alle altre drusen, di dimensione piccola e molto numerose.



Figura 4: drusen comparse sull'epitelio della retina

Da quanto descritto, questi particolari segni rilevati all'osservazione della retina sono fenomeni che rappresentano instabilità nel legame tra membrana di Bruch ed epitelio pigmentato, e tra questo con la retina sensoriale. La conseguenza di ciò è il *distacco* dell'epitelio, cioè un sollevamento del tessuto da quello adiacente, a causa del liquido o insieme di sostanze che si sono interposte.

La DMS si distingue in due tipologie: forma *secca*, che è quella più comune, e la forma *essudativa*, per il 20 % dei casi (V. Lupi, 2004). La *degenerazione secca* si caratterizza per la presenza di drusen, che formandosi nell'area maculare creano un'area atrofica nella retina centrale, che subisce anche un assottigliamento a causa della mancanza di apporto sanguigno. Avverrà perciò una conseguente riduzione del visus in varia entità. La degenerazione di tipo secco viene chiamata anche *a carta geografica*, quando si presenta come una o più aree atrofiche di colorito chiaro che lasciano intravedere i vasi coroideali, le quali possono confluire.

La *forma essudativa*, invece, è causata dal distacco parziale dell'epitelio pigmentato, dalla rottura della membrana di Bruch e la formazione di neovasi, la cui fragilità porta a facili emorragie nel tessuto retinico, provocando distacchi dell'epitelio e/o della retina sensoriale, lesioni e formazione di una cicatrice. Tale tipo di degenerazione, nonostante sia più rara, provoca con più probabilità una grave riduzione del visus (V. Lupi, 2004): il soggetto riferisce di percepire distorsione delle immagini (metamorfopsia) e visione annebbiata a causa della presenza di essudato e sangue.

Un'ulteriore classificazione è quella secondo l'Age-Related Eye Disease Study (AREDS), che distingue la patologia secondo il numero di drusen e la presenza o meno di alterazioni dell'epitelio pigmentato (Clemons et al, 2005). A livello di stadiazione viene distinta quindi una:

- **DMS iniziale:** poche drusen di diametro intermedio; anomalità nell'epitelio come ipo/iperpigmentazione;
- **DMS intermedia:** almeno una drusen di diametro largo; numerose drusen di diametro intermedio; atrofia a carta geografica che non si estende al centro della macula;
- **DMS avanzata non neovascolare :** drusen e atrofia a carta geografica estendenti al centro della macula;
- **DMS avanzata neovascolare :** neovascolarizzazione coroidale con una qualsiasi delle possibili conseguenze quali edema, emorragia, distacco epitelio pigmentato retinico, cicatrice fibrosa.

La maggior disabilità incontrata dalle persone affette da degenerazione maculare è la perdita centrale del campo visivo, per la formazione di una macchia cieca (Ronald, 2005). Si riscontra facilmente tale danno sottoponendo il soggetto al test della griglia di Amsler, un reticolo di linee ad alto contrasto, e valutando se percepisce qualche linea distorta o punti irregolari nel test.

1.4. Epidemiologia della degenerazione maculare senile

1.4.1. Morbilità in Europa

Nello studio EUREYE (The European Eye Study), condotto nel 2006 tra la popolazione anziana di sette paesi (Norvegia, Estonia, Regno Unito, Francia, Italia, Grecia e Spagna), sono state analizzate le fotografie dei fondi oculari di 4753 soggetti. La DMS avanzata è stata individuata nel 3,32 % della popolazione, mentre la prevalenza della forma neovascolare in almeno uno dei due occhi era del 2,29 % . Nella parte italiana dello studio, sono state valutate 605 persone con una prevalenza di DMS avanzata del 3,68 % (Augood et al, 2006).

Uno studio condotto in Norvegia, studiando la popolazione della capitale Oslo, analizzando 459 soggetti tra i 51 e i 90 anni ha rilevato una prevalenza di DMS essudativa del 2,9 % per i soggetti di età maggiore a 71 anni (Björnsson et al, 2006). Nel Rotterdam Study (6251 partecipanti tra i 55 e i 98 anni), si è osservata una prevalenza della DMS variabile tra il 0,2 % e l'11 % nelle fasce d'età rispettivamente 55-64 anni e con più di 84 anni (Vingerling et al, 1995). In Islanda, su 1045 persone è stata riscontrata la presenza di DMS essudativa in 6 soggetti, con prevalenza nella fascia d'età superiore ad 80 anni del 9,8 % (Jonasson et al, 2003). Nel complesso, secondo gli studi europei la prevalenza della DMS iniziale cade tra il 15,4 % e il 29,5 %, mentre la DMS avanzata ha tassi compresi tra il 2,2 % e il 2,5 % (Singh et al, 2017).

1.4.2. Morbilità in Italia

Pagliarini et al. (1997) hanno condotto uno studio trasversale di popolazione per indagare la prevalenza della AMD nella città di Salandra (MT). Il campione consisteva di 576 individui (255 uomini e 321 donne) di età maggiore o uguale a 60 anni. È stato analizzato il 64% (368) del campione individuato. La prevalenza generale della DMS avanzata era del 1.1% (2 pazienti con forma neovascolare e 2 con forma atrofica). La prevalenza della sola forma neovascolare era quindi dello 0.54%. Tutti e quattro i soggetti con la forma avanzata avevano un'età maggiore di 74 anni. Considerando quindi solo i soggetti con età maggiore o uguale a 75 anni la prevalenza della DMS avanzata risultava essere del 4.2%. Nella stessa popolazione la forma neovascolare rappresentava il 2.08%. Secondo una ricerca dell'Osservatorio delle Malattie Rare del 2013, la patologia colpisce circa il 2% della popolazione, più di un milione di persone. Si stima che ogni anno in Italia si verifichino circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età (OMR, 2013).

1.4.3. Nel resto del mondo

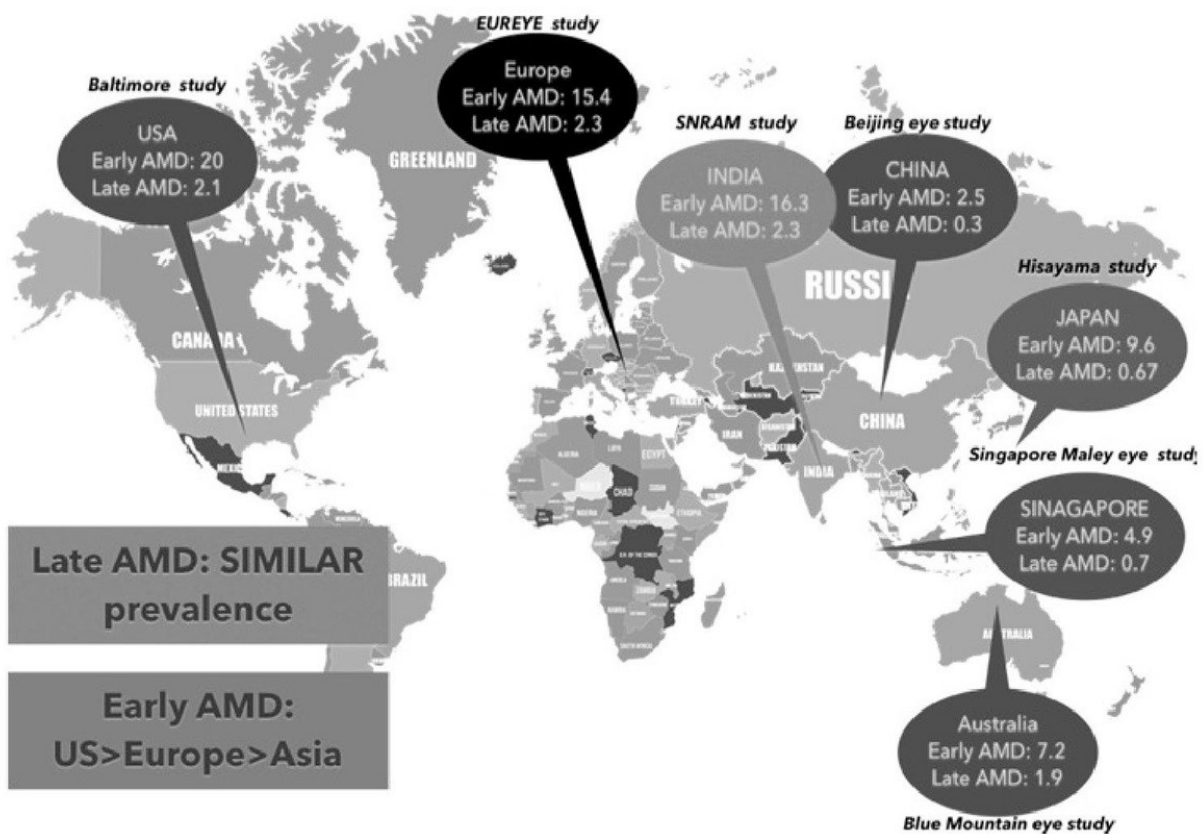


Figura 5: prevalenza della DMS iniziale e avanzata in varie parti del mondo (Singh et al, 2017)

Le prevalenze riscontrate dallo EUREYE study risultano comparabili con quelle derivanti da un'analisi condotta in America. Nel 2004, il "Eye Diseases Prevalence Research Group" ha infatti realizzato una analisi di 7 studi (Bardados Eye Study, Beaver Dam Eye Study, Baltimore Eye Survey, Blue Mountains

Eye Study, Vision Impairment Project, Rotterdam Study e in Salisbury Eye Evaluation Project) indaganti la prevalenza delle diverse forme di DMS (Tomany et al, 2004). Il numero di malati di DMS con forma neovascolare si era stimato essere nel 2000 pari a 1.22 milioni. Gli stessi autori hanno poi previsto che si assisterà a un sostanziale incremento del numero dei malati di DMS maggiore del 50%: dai 1.75 milioni del 2000 ai 2.95 milioni del 2020 negli USA. Considerando la realtà della popolazione statunitense, presa in considerazione nel Framingham Eye Study, su 2631 persone (5262 occhi esaminati) la DMS era presente in 149 persone (5.7%) con un picco di prevalenza nella fascia d'età maggiore di 75 anni (19.7%)(Nicolotti et al, 2009). Klein et al. (1997) , nello studio americano "Beaver Dam Eye Study", analizzano l'incidenza a 5 anni della degenerazione maculare senile in una popolazione di 3583 adulti con età compresa tra 43 e 86 anni all'inizio dello studio. L'incidenza a 5 anni della forma essudativa di AMD nell'occhio destro era dello 0.4%. Inoltre l'incidenza passa dallo 0% in quelli con meno di 55 anni al 1.8% in quelli con oltre 75 anni all'inizio dello studio. Considerando invece entrambi gli occhi, l'incidenza a 5 anni di AMD neovascolare è dello 0.6% (IC 95%: 0.34-0.86) variando dallo 0% al 3.2% nelle stesse classi prima indicate.

In generale, con l'aumento della longevità, e quindi con l'aumento della popolazione che invecchia, si stima che entro il 2025 la popolazione geriatrica aumenterà a oltre 1,2 miliardi in tutto il mondo, di cui circa il 70 % risiederà nei paesi in via di sviluppo. Di conseguenza potrebbe esserci un aumento della prevalenza della DMS (Singh et al, 2017).

1.5. Scopo dello studio

Lo scopo del presente lavoro di tesi è quello di condurre una revisione della letteratura internazionale al fine di ricavare le informazioni e i dati più aggiornati relativi ai fattori di rischio della DMS. Al contempo, si vogliono individuare le azioni preventive più efficaci per ridurre l'incidenza della DMS, dal momento che è noto come diversi fattori individuali (e.g. genetica, genere, età, alimentazione) e ambientali (e.g. raggi UV) possano influenzare l'insorgenza e la progressione della patologia. La discussione verterà infine sull'analisi del potenziale ruolo attivo dell'ottico e dell'optometrista nell'ambito delle azioni di promozione della salute.

2. Materiali e metodi

2.1. Revisione di letteratura e query di ricerca

La revisione della letteratura internazionale è stata condotta interrogando le banche dati PubMed, Optometry and Vision Science. Le parole chiave utilizzate nelle query di ricerca sono state: “age-related macular degeneration”, AND (“risk factors”, OR “epidemiology”, OR “association”, OR “prevalence” OR “incidence”) oltre alle parole chiave specifiche riguardanti i singoli fattori di rischio considerati. Gli articoli presi in considerazione per il presente lavoro di tesi sono stati selezionati ad un primo livello con la sola presa visione del titolo, per valutarne la pertinenza, e in un secondo momento tramite la lettura dell’abstract.

2.2. Criteri di inclusione ed esclusione della ricerca bibliografica

I criteri di inclusione prevedono la selezione di articoli pubblicati esclusivamente dopo l’anno 2005 e con la possibilità di consultazione del testo completo (full text). Sono stati esclusi gli articoli riguardanti l’approccio terapeutico della patologia, in quanto non oggetto centrale della presente ricerca e delle competenze dell’ottico e optometrista.

3. Risultati

In questa revisione sistematica sono stati trovati 27 articoli scientifici, citati nel capitolo "Bibliografia", tra i quali sono presenti altre revisioni di letteratura, studi sull'incidenza della patologia in base a singoli fattori di rischio e sull'efficacia di azioni preventive.

I risultati comprendono 16 fattori di rischio, di cui 9 modificabili (fumo, alcool, esposizione alla luce solare, indice di massa corporea, fattori cardiovascolari, ipertensione, colesterolo e lipidi, dieta, diabete) e 7 non modificabili (età, genere, chirurgia della cataratta, etnia, condizione refrattiva, colore dell'iride, fattori genetici). Di seguito sono riportati in tabella (Tabella 1 e Tabella 2) i fattori di rischio con i relativi articoli scientifici.

Fattore di rischio modificabile	Autori, anno di pubblicazione
Fumo	Lechanteur et al, 2015 Nicolotti et al, 2009
Alcool	Adams et al, 2012 Chong et al, 2008 Fraser- Bell et al, 2006
Esposizione alla luce solare	Schick et al.,2016 Hongjie Zhou et al., 2018
Indice di massa corporea	Quian-Yu Zhang et al, 2016 Pennington et al, 2016
Fattori cardiovascolari	Hogg et al, 2008 Thomas et al, 2015
Ipertensione	AREDS study, 2000 Pennington et al, 2016
Colesterolo e lipidi	Zampatti et al, 2014 Pennington et al, 2016 Shen et al, 2016
Dieta	van Leeuwen et al. 2005 Koushan et al, 2013 Seddon et al, 2001 Nunes et al,2018 Chapman et al, 2019
Diabete	Borrone et al, 2008 Srinivasan et al, 2017 Chakravarthy et al, 2010

Tabella 1: fattori di rischio modificabili per la DMS

Fattore di rischio non modificabile	Autori, anno di pubblicazione
Età	Chakravarthy et al, 2010
Genere	Nicolotti et al, 2009 Rudnicka et al, 2011
Chirurgia della cataratta	Chakravarthy et al, 2010
Etnia	Chakravarthy et al, 2010 Nicolotti et al, 2009
Condizione refrattiva	Wood et al, 2019 Lee et al, 2020 C.W. Pan et al, 2013 Li et al, 2014
Colore dell'iride	Chakravarthy et al, 2010
Fattori genetici	Nicolotti et al, 2009

Tabella 2: fattori di rischio non modificabili per la DMS

La DMS è la principale causa di cecità nel mondo industrializzato, e la terza causa totale: per fare un paragone, si stima che 11 milioni di persone siano affette da DMS negli Stati Uniti, ed è previsto un aumento di casi con l'aumentare dell'età media. Nonostante la prevalenza di questa malattia, la sua eziologia rimane in gran parte sconosciuta. I criteri di studio dell'epidemiologia, applicati alla DMS, hanno portato all'individuazione di fattori di rischio per la sua insorgenza. Essi si possono distinguere in fattori genetici ed ambientali, in modificabili ed in non modificabili: la genetica, l'esposizione alla luce solare, il cibo, fattori cardiovascolari, il fumo e l'alcool sono solo alcuni esempi.

3.1.1. Il fumo

Il fumo ha una forte associazione con numerose patologie, ed anche con la degenerazione maculare, sia per la tipologia secca che essudativa, indipendentemente dal sesso. Contiene infatti numerose sostanze tossiche e causanti cambiamenti a livello cellulare, vascolare ed infiammatorio, che sono le origini della cascata di eventi della patologia. Per fare un esempio, secondo alcuni studi si stima che soggetti fumatori con un consumo di sigarette pari a 20-25 al giorno abbiano un rischio circa 140 volte maggiore rispetto ai non fumatori. Un ulteriore studio di coorte (Lechanteur et al, 2015) riporta che la degenerazione maculare insorge circa sette anni prima, con i suoi primi segni, nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori.

Nella tabella seguente vengono riportati i risultati del Beaver Dam Eye Study, il Blue Mountains Eye Study e il Rotterdam Eye Study (Nicolotti et al, 2009). Nello sviluppo della forma essudativa della degenerazione maculare, anche qui i fumatori sembrano avere un rischio maggiore. In un'analisi si evidenzia che i fumatori o ex fumatori hanno un rischio statisticamente significativo di sviluppare DMS sia negli studi caso controllo (OR=1.76) che negli altri studi considerati (RR=1.61). Il fumo sembra aumentare anche il rischio di neovascolarizzazione coroideale (Nicolotti et al, 2009).

Studi	Fumatore (current smokers) ^{*,§}	Ex fumatore ^{*,§}
Beaver Dam	OR=0.54 (IC 95%: 0.07-4.28)	OR=1.14 (IC 95%: 0.38-3.39)
Blue Mountains	OR=2.08 (IC 95%: 0.55-7.88)	OR=1.00 (IC 95%: 0.37-2.72)
Rotterdam	OR=6.19 (IC 95%: 1.37-27.9)	OR=5.52 (IC 95%: 1.44-21.3)

Tabella 3: alcuni dati riguardanti l'associazione fumo-DMS secondo tre studi scientifici

3.1.2. L'alcool

Nel Melbourne Collaborative Cohort Study, i risultati confermano che assumere più di 20 g di alcol al giorno, equivalenti a due bevande standard australiane, è associato ad un aumento del 20 % circa della probabilità di DMS precoce (Adams et al, 2012).

In una revisione sono stati inclusi cinque studi di coorte, per un totale di più di 135mila individui arruolati. In essi, il consumo eccessivo di alcol era associato ad un aumento del rischio di DMS precoce (OR = 1,47), quando la quantità assunta superasse i tre drink giornalieri standard (Elaine et al., 2008). Nello studio di meta-analisi di Chong (2008), emerge che una forte assunzione di alcool (più di tre drink al giorno) può essere considerata un fattore associato allo sviluppo di DMS (Chong et al, 2008). In particolare, nello studio di Fraser-Bell, si evidenzia che un forte consumo di alcool (non meno di cinque drink al giorno) si associa a un elevato rischio di sviluppare AMD essudativa (OR=5.8; IC 95%: 1.3-25.8) (Fraser- Bell et al, 2006).

3.1.3. L'esposizione alla luce solare

L'esposizione alla luce solare durante il giorno sembra essere un significativo fattore di rischio secondo quanto riportato da Schick et al (2016). In esso venivano analizzate le informazioni di 3701 individui, con segni di DMS e non, in base alla professione al chiuso o all'aperto. I risultati hanno presentato un'associazione significativa dell'esposizione alla luce solare passata con la DMS, con un OR pari a 5,54, per gli individui che trascorrevano più di otto ore al giorno all'esterno. Tali risultati supporterebbero l'utilità degli occhiali da sole a protezione della retina (Schick et al.,2016).

In una meta analisi (Hongjie Zhou et al., 2018) sono stati considerati 14 studi condotti su più di 43mila individui in tutti i continenti. Essi hanno valutato diversi parametri, come il tempo trascorso all'aperto, l'esposizione professionale alla luce solare, l'evitamento della luce o ancora la vita in una regione a clima soleggiato. I risultati – per contro- hanno dimostrato che non c'è relazione tra la DMS e l'esposizione alla luce del sole, con un OR=1,10, mentre nei singoli gruppi di studio è stato rilevato un aumento del rischio di degenerazione maculare negli studi caso controllo.

3.1.4. L'indice di massa corporea

L'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI), è un parametro atto a valutare il peso corporeo in rapporto all'altezza, secondo la relazione:

$$BMI = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altezza}^2 \text{ (m)}}$$

Da tale formula si ricavano i diversi valori di BMI, e la corrispondente condizione di sottopeso, normale, sovrappeso, obesità di medio o alto grado. Un indice elevato è associato ad un rischio più probabile di degenerazione maculare in molti studi, e ciò a causa sia della correlazione tra l'obesità e l'arteriosclerosi che con il trasporto di carotenoidi alla macula, entrambi fattori causanti il fenomeno degenerativo (Quian-Yu Zhang et al, 2016). Viceversa, è noto anche che l'esercizio fisico sia un fattore protettivo per l'incidenza della DMS (Pennington et al, 2016).

3.1.5. Fattori cardiovascolari

Abbiamo già accennato alle ragioni per cui il sistema vascolare è fondamentale per gli equilibri fisiologici della retina, motivo per cui se si viene a creare uno squilibrio nel flusso sanguigno esso si collega direttamente al metabolismo dei fotorecettori e alla visione. Nello studio di Hogg et al. (2008) viene evidenziato come ci sia un'associazione probabile tra l'essere affetti da disordini o patologie cardiovascolari e lo sviluppo di DMS neovascolare (OR 7,53). In particolare, per quanto riguarda l'ipertensione, i soggetti affetti da ipertensione di grado 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare degenerazione maculare neovascolare rispetto a coloro che non presentano patologie ipertensive, con un odds ratio di 3,21 (Hogg et al, 2008). Patologie come la coronaropatia sono fortemente associate alla degenerazione maculare, in particolare nella popolazione maschile (Thomas et al, 2015). Certamente quindi anche la storia familiare di patologie cardiovascolari incide sui casi di DMS, come emerso da molti studi epidemiologici sui fattori di rischio.

3.1.6. L'ipertensione

Sembra esserci una correlazione tra ipertensione e degenerazione maculare tardiva. L'AREDS study ha rilevato un'associazione tra l'ipertensione e la presenza di DMS atrofica e neovascolare, concludendo quindi che la prevenzione ed il trattamento precoce delle anomalie delle problematiche ipertensive è un'importante azione di protezione anche per il sistema visivo (AREDS study, 2000). L'ipertensione sistemica è associata alla progressione della malattia anche a causa del minor flusso sanguigno coroidale, anche se la condizione del soggetto può variare nel corso della vita, confondendo la relazione tra ipertensione e DMS (Pennington et al, 2016).

3.1.7. Colesterolo e lipidi

Smith et al hanno riportato un aumento significativo del rischio di degenerazione maculare tardiva in associazione con alti livelli di colesterolo, e tali risultati sono stati confermati anche da altri studi (Zampatti et al, 2014). Numerosi studi hanno mostrato associazioni tra DMS e concentrazione di lipidi nel sangue (Pennington et al, 2016). E' stata infatti osservata una concentrazione più alta di colesterolo nel sangue negli individui con DMS rispetto agli individui senza DMS; analizzando i dati provenienti dal Beaver Dam Eye Study e il Nutritional Factors in Eye Disease Study è emerso inoltre che gli individui con la maggior concentrazione di grassi saturi e colesterolo risultavano avere una probabilità di maculopatie rispettivamente dell'80 % e 60 % maggiore rispetto al gruppo con la concentrazione più bassa. In un ulteriore studio, tra 2810 partecipanti al Beaver Dam Offspring Study, viene esaminata l'entità dell'insorgenza precoce della degenerazione maculare correlata ai fattori di

rischio: i risultati hanno dimostrato che un livello di colesterolo più elevato nel sangue era significativamente associato alla DMS. Questi dati suggeriscono un'associazione tra l'assunzione di colesterolo e l'insorgenza della degenerazione maculare (Shen et al, 2016).

3.1.8. La dieta

Per quanto riguarda la dieta, è stato studiato che l'assunzione di zinco e vitamina E è inversamente associata allo sviluppo della malattia (van Leeuwen et al. 2005). Si è evidenziato inoltre che anche consumare beta carotene, vitamina C e luteina ha effetti benefici nella prevenzione della DMS (Koushan et al, 2013). Secondo Seddon et al (2001), si evidenzia come l'assunzione elevata di acido linoleico sia invece associato ad un maggior rischio, mentre gli omega 3 prevengono l'insorgere della patologia. In uno studio portoghese si è osservata la protezione dalla DMS per i soggetti che avevano una maggior aderenza alla dieta mediterranea, con il consumo di verdura, frutta e noci e grazie alla maggior assunzione di acqua, fibre, vitamine A e C, magnesio, ferro (Nunes et al, 2018). L'elevato consumo di verdure ricche di carotenoidi e pesce grasso contenente acidi grassi omega-3 è utile per le persone a rischio di DMS. Oli vegetali e grassi animali contenenti acidi grassi omega-6 e carne rossa dovrebbero essere consumati al minimo per ridurre il rischio di progressione della DMS. Le diete ad alto indice glicemico e, come già accennato, il consumo di alcol indicativamente superiore a due bevande alcoliche al giorno aumentano l'associazione con la patologia (Chapman et al, 2019).

3.1.9. Il diabete

Il diabete è associato a problematiche cardiovascolari, tuttavia gli studi non concordano completamente con la sua associazione con la degenerazione maculare. Alcuni studi hanno confrontato gruppi di anziani con e senza diabete, e hanno rilevato una minor prevalenza di DMS nel gruppo diabetico rispetto alla popolazione generale; inoltre, la prevalenza di DMS era ancor minore nei pazienti diabetici che presentavano retinopatia diabetica, indipendentemente dal fatto che fossero stati trattati con fotocoagulazione. Nel valutare la prevalenza delle due forme di degenerazione, si è notata comunque una maggioranza di tipologia essudativa rispetto alla forma atrofica, un dato in controtendenza rispetto alla popolazione generale (Borrone et al, 2008). Conclusioni simili sono state tratte anche da uno studio sulla popolazione indiana, concludendo che il diabete di fatto comporta fattori protettivi come la concentrazione più alta di lipoproteine nel sangue, e la presenza di retinopatia diabetica (Srinivasan et al, 2017). Per contro, altri studi hanno riportato invece un'associazione tra il diabete ed il rischio di DMS tardiva (Chakravarthy et al, 2010).

3.1.10. L'età

Senza dubbio, l'età avanzata costituisce il principale fattore di rischio della patologia. La DMS infatti è infrequente prima dei 50 anni di età, mentre si riscontra un aumento deciso dei casi affetti da DMS negli anni successivi (Figura 6). In seguito, un grafico riportante la prevalenza della degenerazione maculare tardiva a seconda di alcune fasce di età (Chakravarthy et al, 2010).

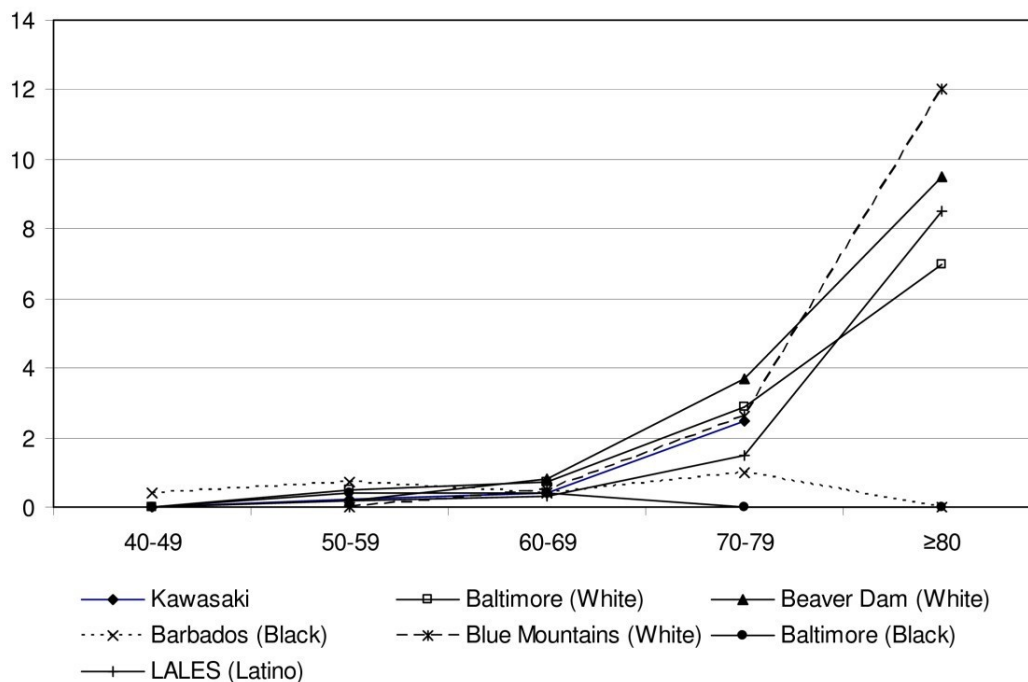


Figura 6: prevalenza della DMS tardiva per fasce di età (Chakravarthy et al, 2010)

3.1.11. Il genere

Le donne sembrano avere una probabilità maggiore del 15 % rispetto agli uomini di sviluppare DMS (Nicolotti et al, 2009), questo a causa della loro maggior aspettativa di vita e quindi la maggior propensione ad essere affette da patologie legate all'età. In seguito, studi europei hanno rilevato una minor differenza tra i due sessi nel rischio di DMS, con una lieve prevalenza sempre nelle donne per quanto riguarda la degenerazione di tipo neovascolare (Rudnicka et al, 2011).

3.1.12. La chirurgia della cataratta

E' emerso da vari studi che un precedente intervento di cataratta è un forte fattore di rischio per la DMS neovascolare. Alcuni di questi sono studi di coorte (longitudinali) di cinque e dieci anni (Copenhagen, Blue Mountains e Beaver Dam), alcuni trasversali e caso-controllo. Da un'analisi effettuata complessivamente su tali studi è emerso un rischio relativo pari a 3,05, ed un odds ratio di 1,59, ad indicare la correlazione tra operazione chirurgica e degenerazione maculare. Ciò è dovuto al fatto che la rimozione del cristallino naturale e la sua sostituzione con quello artificiale, se da un lato porta il beneficio di una visione più chiara, dall'altro fa anche penetrare maggiori raggi ultravioletti rispetto alla situazione precedente all'intervento, accelerando in modo significativo la malattia sulla macula (Chakravarthy et al, 2010).

3.1.13. L'etnia

In una popolazione etnicamente eterogenea come quella degli Stati Uniti sono stati effettuati alcuni studi per rilevare l'incidenza della degenerazione maculare. Nel MESA study non sono state rilevate differenze significative tra bianchi di origine europea, asiatici (prevalentemente di origine cinese), neri afroamericani e ispanici. Nello studio NHANES III non si sono presentate differenze significative tra bianchi non ispanici, neri non ispanici e messicani (Chakravarthy et al, 2010). In molti studi, la prevalenza della DMS è maggiore nella razza bianca. Nello studio di Klein et al. (1995), condotto sulla popolazione degli USA, la prevalenza di DMS risultava essere nella popolazione bianca non ispanica del 9.3%, nei neri non ispanici del 7.4% e negli ispanici americani del 7.1%. Si è inoltre osservato che, per quanto riguarda la fascia di età prima dei 60 anni, gli ispanici americani e i neri non ispanici avevano un rischio maggiore di sviluppare DMS rispetto ai bianchi non ispanici, mentre dopo i 60 anni il rischio era maggiore per i bianchi non ispanici. Infatti, nei soggetti che avevano un'età maggiore di 60 anni, essere neri non ispanici (OR=0.50) o ispanici americani (OR=0.63) risultava essere protettivo per lo sviluppo della degenerazione maculare senile (Nicolotti et al, 2009).

3.1.14. La condizione refrattiva

L'errore refrattivo sembra essere associato in maniera molto poco significativa con il rischio di DMS. Una diottria in più di errore refrattivo ipermetropico, ad esempio, è associato ad un OR di 1,08 in uno studio condotto su campioni europei (Wood et al, 2019). In uno studio coreano (Lee et al, 2020), la miopia era associata ad un minor rischio di degenerazione maculare, in particolare nelle donne. Ulteriori studi riportano una diminuzione dell'OR della prevalenza della DMS associato all'aumento della lunghezza assiale dell'occhio (e quindi della condizione miopica), ed una maggior associazione della patologia con l'ipermetropia (C.W. Pan et al, 2013). Revisioni più sistematiche hanno notato un'eterogeneità dei risultati sull'associazione tra miopia ed ipermetropia con la degenerazione maculare senile (Li et al, 2014), sembra che ci sia bisogno di lavori più qualitativi per individuare più precisamente il ruolo dell'errore refrattivo nell'associazione con la patologia.

3.1.15. Il colore dell'iride

Un'iride con pigmentazione più scura sembra essere un fattore protettivo: forse per via del maggior contenuto di melanina (Chakravarthy et al, 2010). Tale caratteristica è collegata anche alle evidenze della maggior prevalenza di DMS negli individui di razza bianca, rispetto alla popolazione di colore.

3.1.16. Fattori genetici

La familiarità sembra essere un fattore predisponente all'insorgenza della DMS. Nello studio di Seddon et al (1997) emerge che il legame tra i parenti di primo grado affetti dalla malattia è più rischioso rispetto al legame con i non affetti da degenerazione. In particolare, con la forma neovascolare si ha un odds ratio di 3.1. Su uno studio condotto sui gemelli americani, emerge che i fattori genetici hanno un ruolo decisamente rilevante, tanto da influire per una percentuale di 46% per lo sviluppo della forma meno invalidante di DMS, per il 67 % nella forma intermedia, e per il 71%

su quella avanzata. Implicate nello sviluppo di DMS sembrano essere le varianti del gene per il fattore H del complemento, localizzati nei loci cromosomici 1q25-31 e 10q26 e per il fattore B e C2 del complemento (Nicolotti et al, 2009).

4. Discussione

I risultati della ricerca hanno esaminato fattori di rischio modificabili e non modificabili dal soggetto e da chi si trova ad operare su di lui. I fattori di rischio non modificabili sono l'età, il sesso, il colore dell'iride, l'etnia, la condizione refrattiva e la predisposizione familiare alla patologia.

Si è visto che le donne hanno un rischio maggiore di contrarre la degenerazione maculare, a causa della maggior aspettativa di vita; un'iride più scura filtra maggiormente i raggi solari rispetto ad una più chiara, e ciò contribuisce a proteggere la retina da fenomeni dovuti all'eccessiva esposizione alle radiazioni; ciò in parte si relaziona anche alle etnie di colore, i cui soggetti sono meno esposti al rischio di degenerazione maculare rispetto agli individui di razza bianca. Rispetto alla condizione refrattiva, gli individui ipermetropi subiscono un rischio maggiore rispetto ai miopi, così come c'è un legame significativo tra la parentela di primo grado con soggetti affetti da DMS ed il rischio di incontrare la patologia nel corso degli anni.

I fattori di rischio modificabili sono invece sicuramente tutti quelli collegati alla dieta, al peso corporeo, al fumo di sigaretta, all'alcool, ai fattori cardiovascolari su cui si può mantenere un certo controllo, all'esposizione alla luce solare.

4.1. La prevenzione della degenerazione maculare senile

La degenerazione maculare senile è tipicamente una malattia dell'invecchiamento, e non esiste una terapia in grado di curarla definitivamente. Possono essere attuate tuttavia delle azioni di prevenzione con lo scopo di ridurre il rischio o ritardarne l'insorgenza, specialmente se in famiglia si sono riscontrati casi di persone affette.

4.1.1. Controlli periodici

È fondamentale sottoporre un soggetto a controlli periodici della vista, per tutte le fasce di età, ma lo è maggiormente dopo i 50-60 anni, quando la probabilità dell'instaurarsi della DMS diventa più elevata. L'ottico e l'optometrista possono rilevare delle modificazioni a livello retinico e successivamente inviare il soggetto ad una visita di un medico specializzato. I test utilizzati per individuare i segni della degenerazione maculare sono ad esempio la griglia di Amsler, per indagare sulle eventuali metamorfopsie o scotomi, e la retinografia e l'oftalmoscopia per visualizzare la presenza di drusen o aree atrofiche della retina. Il test di Amsler, in particolare, prende il nome da Marc Amsler (1947) per registrare le difficoltà soggettive nelle malattie oculari, è un test facilmente disponibile che lo rende uno strumento valido per lo screening dei disturbi maculari in fase iniziale. La griglia consiste in un reticolo di linee rette con un punto centrale per la fissazione: osservando monocolarmente in tale punto, il soggetto riferirà se la figura del reticolo appare mancante di qualche linea, se è distorta in qualche sezione, oppure se le linee appaiono chiaramente in tutte le zone del test. La griglia di Amsler ha una buona specificità (da 0,85 a 1,0), ma una sensibilità variabile (da 0,34 a 1,0), quest'ultimo dato è spiegabile vista la grande capacità dei centri cerebrali di elaborare e comprendere le informazioni mancanti (Singh et al, 2017).

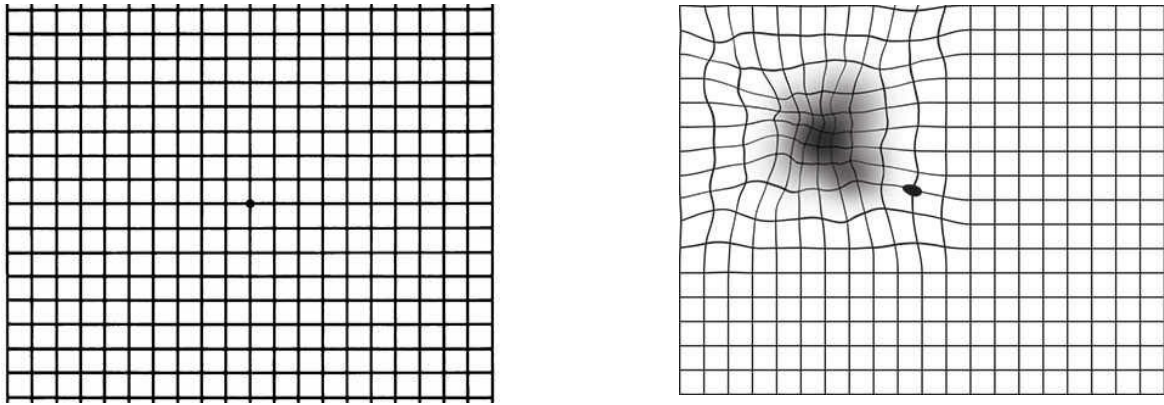


Figura 7: il Test di Amsler in visione normale (1) e con DMS (2) (American Academy of Ophtalmology, 2017)

Per questo, è importante controllare periodicamente lo stato della visione, per verificare il più possibile tempestivamente l'insorgere di quei segni peculiari che accompagnano l'insorgenza della degenerazione maculare.

4.1.2. Smettere di fumare

La prima azione da mettere in atto per prevenire la degenerazione maculare, se si è fumatori, è certamente quella di smettere di fumare. Come visto precedentemente, i fumatori rischiano fino a quattro volte in più rispetto ai non fumatori di riscontrare la patologia. In Gran Bretagna, circa 53,900 persone con 69 anni o più hanno una degenerazione maculare dovuta al fumo, e tra queste, 17,900 sono considerate cieche legali (Seddon et al, 2006). Numeri che oltre a quelli riferiti nei capitoli precedenti danno l'idea dell'incidenza del fumo anche sulla vista. Non è stato identificato il meccanismo esatto dell'azione delle sostanze dannose sulle cellule retiniche, ma lo stress ossidativo, le modifiche al flusso sanguigno e coroideale, le complicazioni aterosclerotiche sono stati proposti come un fattore probabile innescato dal fumo (Singh et al, 2017).

4.1.3. L'importanza della dieta

L'attenzione alla dieta è una delle poche azioni su cui ogni individuo può agire per prevenire la degenerazione maculare. Consumare verdura contribuisce alla prevenzione della degenerazione maculare. Uno studio pubblicato dai ricercatori del Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013) ha riportato che le persone che consumano la verdura più ricca di carotenoidi (luteina e zeaxantina) in maniera consistente ha un rischio di DMS minore del 43 % rispetto a coloro che ne ingeriscono una quantità minima. Altri studi hanno osservato gli effetti del consumo di beta carotene, acidi grassi, omega-3 e zinco, concludendo che tali sostanze hanno effetti benefici sulla prevenzione dal rischio di DMS (Singh et al, 2017). E' consigliata quindi la consumazione di verdure quali spinaci e cavoli, per prevenire specialmente la forma essudativa della patologia e quindi le condizioni più invalidanti. La ricerca ha anche dimostrato i benefici dati dal consumo di pesce per la prevenzione della degenerazione maculare: sempre presso

il Massachusetts Eye and Ear Infirmary è stato mostrato che gli uomini anziani con i livelli più alti di consumo di pesce (più di due porzioni alla settimana) avevano il 45 % in meno di probabilità di avere DMS rispetto a coloro che ne assumevano una quantità minore (Seddon et al, 2006); questi risultati sono comparabili anche ad altri studi effettuati sull'argomento.

4.1.4. L'importanza dell'esercizio fisico e del peso sano

L'eccesso di peso corporeo e l'obesità rappresentano una minaccia per varie patologie sistemiche. La relazione tra obesità e degenerazione maculare è stata analizzata in molti studi utilizzando l'indice di massa corporea, tuttavia in diverse analisi è stato utilizzato il parametro della circonferenza della vita (WHR) come indice più affidabile rispetto al BMI. E' stato infatti dimostrato che un WHR più elevato è associato ad un rischio maggiore di progressione della DMS, così come una riduzione della circonferenza della vita è associata ad una diminuzione della probabilità di DMS (Singh et al, 2017). Studiando 4000 individui tra i 43 e gli 86 anni, con un follow up di 15 anni, alcuni ricercatori hanno rilevato che i soggetti che conducono uno stile di vita attivo hanno un rischio minore del 70 % rispetto ai rimanenti. Ciò considerando anche altri fattori di rischio quali il peso, i livelli di colesterolo, l'età ed includendo nell'analisi quei soggetti che avessero camminato una distanza di almeno due miglia al giorno, per tre volte alla settimana (Knudtson et al, 2006).

4.1.5. L'importanza del controllo della pressione sanguigna e del colesterolo

Come già accennato, alcune prove indicano che il controllo del colesterolo può proteggere dalla degenerazione maculare. Il colesterolo, infatti, è una sostanza grassa che può accumularsi nei vasi sanguigni, inibendo il flusso necessario per mantenere la salute del tessuto oculare.

Inoltre, anche il controllo della pressione sanguigna può essere un'importante azione per la prevenzione della degenerazione maculare, come confermato da importanti indagini come il Framingham Eye Study e il Beaver Dam Eye Study (Fraser-Bell et al, 2008).

4.1.6. L'importanza dell'uso degli occhiali da sole

I raggi ultravioletti e la luce blu causano danni alla retina. Queste osservazioni hanno portato alla conclusione che la radiazione solare può svolgere un ruolo importante nell'eziologia della degenerazione maculare, a maggior ragione per un occhio afachico in quanto il cristallino filtra lo spettro dannoso della luce (Singh et al, 2017). Alcuni risultati dimostrano l'associazione tra degenerazione maculare e sovraesposizione ai raggi UV e alla luce blu: un recente studio ha scoperto che le persone che consumavano pochi antiossidanti, in aggiunta all'esposizione alla luce blu, avevano quattro volte in più la probabilità di sviluppare DMS essudativa. Per questo motivo è consigliabile l'utilizzo di occhiali da sole che proteggano dalle radiazioni UV e dalla luce blu.

4.1.7. Cosa evitare

Numero di fattori di rischio sono quindi relazionati all'insorgenza della degenerazione maculare, come visto nei capitoli precedenti. Il singolo individuo può adottare scelte precise e accorgimenti per agire sulla parte modificabile di questi fattori, cioè quelli dipendenti dalle azioni personali: le

principali azioni da evitare sono fumare, consumare alcool in maniera eccessiva, esporsi per molto tempo alla luce del sole senza la protezione degli occhiali, seguire una dieta con un'eccessiva concentrazione di carboidrati raffinati; questi ultimi, contenuti in alimenti come pane bianco, patate, salatini hanno infatti un alto indice glicemico, e favoriscono il rilascio di insulina, aumentando la concentrazione di zuccheri nel sangue. Sono da preferire perciò alimenti come la frutta, pasta e riso integrali, succo di mela e carota, oltre ovviamente alla giusta dose di attività fisica (Francisco et al, 2020).

Tutte queste azioni e comportamenti possono essere oggetto di consigli e di diffusione per la prevenzione della degenerazione maculare, con tutti i mezzi che l'ottico e l'optometrista hanno a disposizione.

Riassumendo, una dieta sana, ricca di frutta, verdura e pesce contribuisce in modo significativo alla salute della fisiologia retinica, grazie all'assunzione di carotenoidi, omega-3 e vitamine; il fumo, fattore di rischio principale per la DMS e di molte altre patologie, deve essere fortemente evitato per la presenza di numerose sostanze dannose per il metabolismo cellulare, mentre l'alcool va assunto con moderazione e non sopra certe quantità che potrebbero renderlo pericoloso. Tutto ciò, se unito anche ad una regolare attività fisica, ha come conseguenza la prevenzione dell'obesità, dell'ipertensione, del diabete, la cui incidenza sul rischio della degenerazione maculare è significativa. Inoltre, la luce solare e la sua porzione ultravioletta possono col tempo recare danni ed alterazioni alla fisiologia cellulare della retina, per cui è consigliabile l'utilizzo degli occhiali da sole per schermare tali radiazioni.

Sulla prevenzione agisce anche la frequenza dei controlli del proprio stato visivo, in particolare della funzionalità della retina, che può essere esaminata con test di screening anche in ambito optometrico.

4.2. Ruolo dell'optometrista

L'optometrista si serve innanzitutto della sua conoscenza e della strumentazione a sua disposizione per valutare la visione del soggetto, con l'utilizzo quindi dei test necessari per la valutazione della funzionalità ed equilibrio binoculare. La normale routine dell'analisi visiva prevede un'attenta anamnesi della condizione della persona, per comprendere dalle parole del soggetto lo stato della visione, eventuali cambiamenti, la storia medica e i controlli precedenti, la salute personale e familiare, le abitudini e hobbies personali (A. Rossetti, P. Gheller, 2003).

Nello specifico della degenerazione maculare, l'interesse dell'optometrista dovrà rivolgersi sullo stato della salute della retina, indagando se il soggetto possiede una visione nitida in tutte le zone del campo visivo, facendo attenzione all'eventuale presenza di zone scure o distorte in un punto fisso dell'osservazione. Strumenti come il test di Amsler sono in grado di fornire una valutazione della funzionalità della retina mentre l'oftalmoscopia e la retinografia osservano direttamente il fondo oculare per rilevare l'eventuale presenza di segni premonitori o specifici della patologia. Non avendo la competenza medica, l'optometrista dovrà sempre rimandare la diagnosi della degenerazione maculare al medico oculista.

Rientra comunque nelle possibilità dell'ottico e optometrista riferire al soggetto tutte quelle azioni protettive per il buono stato della visione in generale e della retina in particolare, mediante azioni divulgative generali ed individuali, in base alle informazioni avute dall'anamnesi. Soluzioni adottabili

sono dunque campagne di informazione da condurre presso i negozi di ottica, al pari di simili iniziative proposte in ambito ambulatoriale, come la cartellonistica, le brochure e altri metodi di sensibilizzazione.

5. Conclusioni

La degenerazione maculare senile è una malattia degenerativa che colpisce la macula ed è classicamente suddivisa in due tipi: secca ed essudativa. In particolare, nella sua forma secca si caratterizza per la presenza di aree atrofiche a causa di accumuli di materiale non metabolizzato dall'epitelio pigmentato (drusen); la forma essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale, danno degli strati retinici e formazione di una cicatrice. Dal punto di vista clinico si manifesta prevalentemente con diminuzione dell'acutezza visiva e scotoma centrale. Si tratta purtroppo di una patologia ancora priva di cura, motivo per cui si rendono necessarie misure ed azioni di prevenzione.

I fattori di rischio sono molteplici, alcuni sono considerati più certi (età, fumo, alcool) mentre altri sono ancora oggetto di studio (familiarità e fattori genetici, genere, razza, obesità, fattori cardiovascolari e ipertensione, dieta, chirurgia della cataratta ed esposizione alla luce solare).

L'ottico e l'optometrista possono mettere in atto interventi di educazione alla salute dell'individuo tramite le proprie conoscenze professionali e di studio, con lo scopo di prevenire o ritardare l'insorgenza della degenerazione maculare: incentivare i fattori protettivi per la patologia come svolgere attività fisica regolarmente, seguire una dieta sana, rimarcare l'effetto del fumo e dell'alcol sulla salute oculare. Inoltre, misure direttamente collegate con l'attività dell'ottico e dell'optometrista sono consigliare al soggetto visite oculari periodiche, in modo da tenere sotto controllo il più possibile lo stato della retina, e consigliare l'utilizzo degli occhiali da sole in tutti i momenti in cui gli occhi del soggetto sono esposti alla luce diurna, al fine di schermare l'azione delle radiazioni dannose.

6. Bibliografia

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15
- Armstrong RA, Mousavi M. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD). *J Stem Cells*. 2015;10(3):171-91
- A.Rossetti, P. Gheller; *Manuale di optometria e contattologia*; Zanichelli; 2003; pp 215-216
- Björnsson OM, Syrdalen P , Bird AC, et al. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study . *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(5):636-41
- Borrone R, Saravia M, Bar D. Age related maculopathy and diabetes. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Nov-Dec;18(6):949-54.
- Bucci M.G.; *Oftalmologia*; Universo; 1993; pp 267-273, pp 299-302
- Cedrone C, Ricci F , Nucci C, Cesareo M, Macrì G, Culasso F . Agespecific changes in the prevalence of best-corrected visual impairment in an italian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(5):320-6. 46)
- Cedrone C, Nucci C, Scuderi G, Ricci F , Cerulli A, Culasso F . Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. *Eye* 2006;20(6):661-7.
- Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jan;47(1):106-127.
- Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Apr;145(4):707-715. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.005. Epub 2008 Feb 1.
- Chong EW , Kreis AJ, Wong TY , Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(6):82633.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. 3rd Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study Research (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112(4):533-9.
- Francisco SG, Smith KM, Aragonès G, et al. Modelli dietetici, carboidrati e malattie degli occhi legate all'età. *Nutrienti* . 2020;12(9):2862. Pubblicato il 18 settembre 2020. doi:10.3390/nu12092862
- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):79-87.
- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):308-16

Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, Graydon R, Fletcher AE, Chan W, Knox A, et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115(6):1046-52

Jonasson F , Arnarsson A, Sasaki H, Peto T , Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study . *Arch Ophthalmol* 2003;121(3):379-85.

Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102(3):371-81

Knudtson MD, Klein R, Klein BE. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1461-3.

Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam KV. The role of lutein in eye-related disease. *Nutrients*. 2013 May 22;5(5):1823-39. doi: 10.3390/nu5051823. PMID: 23698168; PMCID: PMC3708350.

Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24S:335-610.

Li Y, Wang J, Zhong X, Tian Z, Wu P, Zhao W, Jin C. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 6;9(3):e90897.

Lupi V.; *Lezioni di anatomia e fisiopatologia oculare*; Fabiano editore; 2004; pp 63-69, pp 199-201

Madeleine K. M. Adams, Elaine W. Chong, Elizabeth Williamson, Khin Zaw Aung, Galina A. Makeyeva, Graham G. Giles, Dallas R. English, John Hopper, Robyn H. Guymer, Paul N. Baird, Liubov D. Robman, Julie A. Simpson, 20/20—Alcohol and Age-related Macular Degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study, *American Journal of Epidemiology*, Volume 176, Issue 4, 15 August 2012, Pages 289–298,

Midena E., *Malattie dell'apparato visivo*, Cedam, 2006; pp 113-123

N. Nicolotti, G. La Torre, M. R. Gualano, S. Capizzi, W. Ricciardi, "Epidemiologia della degenerazione maculare senile (AMD)", pubblicato su *Italian Journal of Public Health*, 2009

Nucci C, Cedrone C, Culasso F , Ricci F , Cesareo M, Corsi A, Cerulli L. Incidence of visual loss in the Ponza Eye Study, Italy. *Eye* 2005;19(2):175-82.

Nunes S, Alves D, Barreto P, Raimundo M, da Luz Cachulo M, Farinha C, Laíns I, Rodrigues J, Almeida C, Ribeiro L, Figueira J, Santos L, Silva R. Adherence to a Mediterranean diet and its association with age-related macular degeneration. *The Coimbra Eye Study-Report 4. Nutrition*. 2018 Jul-Aug;51-52:6-12.

Pagliarini S, Moramarco A, Wormald RP , Piguet B, Carresi C, BalaccoGabrieli C, et al. Age-related macular disease in rural southern Italy . *Arch Ophthalmol* 1997;115(5):616-22.

Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34. Published 2016 Dec 22.

Ronald, A. (2005). Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneration. Elsevier

Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):571-80.

Schick, T., Ersoy, L., Lechanteur, Y. T. E., Saksens, N. T. M., Hoyng, C. B., den Hollander, A. I., Fauser, S. (2016). HISTORY OF SUNLIGHT EXPOSURE IS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, 36(4), 787–790.

Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1191-9. 32)

Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jul;124(7):995-1001.

Shen J, He J, Wang F. Association of lipids with age-related macular degeneration. *Discov Med*. 2016 Sep;22(120):129-145. PMID: 27755968.

Singh, Niharika MS*; Srinivasan, Sangeetha PhD*; Muralidharan, Vinata MS*; Roy, Rupak MS[†]; Jayprakash, V MS*; Raman, Rajiv MS, DNB* Prevention of Age-Related Macular Degeneration, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology: November 2017 - Volume 6 - Issue 6 - p 520-526

Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1448S-61S. 31)

Sui G, Liu G, Liu G, et al, Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis, *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:389-394.

Srinivasan S, Swaminathan G, Kulothungan V, Ganesan S, Sharma T, Raman R. Age-related macular degeneration in a South Indian population, with and without diabetes. *Eye (Lond)*. 2017 Aug;31(8):1176-1183.

Thomas J, Mohammad S, Charnigo R, Baffi J, Abdel-Latif A, Ziada KM. Age-Related Macular Degeneration and Coronary Artery Disease in a VA Population. *South Med J*. 2015 Aug;108(8):502-6.

Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111(7):1280-7.

Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7

Wood A, Guggenheim JA. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *Am J Ophthalmol*. 2019 Oct;206:87-93.

Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res*. 2014 Feb;34(2):95-105.

Zhou, H., Zhang, H., Yu, A. *et al*. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* **18**, 331 (2018).

SITOGRAFIA

<https://www.aao.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration> (ultimo accesso in data 21/06/2021)

<https://www.sopti.it> (ultimo accesso in data 16/06/2021)

<https://www.osservatoriomalattierare.it/degenerazione-maculare> (ultimo accesso in data 17/06/2021)