



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Dipartimento di Neuroscienze

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

**Indagine conoscitiva sulla prevalenza della sindrome
da occhio secco (DED)**

Survey on the prevalence of DED

Relatore: Prof. Andrea Leonardi

Correlatore: Prof. Pietro Gheller

Laureanda: Elena Marcato

Matricola: 1119987

Anno Accademico 2017/2018

“One of the most compelling features of dry eye disease (DED) is that it occurs more frequently in women than men. In fact, the female sex is a significant risk factor for the development of DED. This sex-related difference in DED prevalence is attributed in large part to the effects of sex steroids.”

(David A. Sullivan et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report – 2017)

“The hormonal status and, particularly, sex steroids play a role in the ocular surface homeostasis and function, during the whole life and in both sexes, accomplished by estrogenic and androgenic receptors located on corneal and conjunctival epithelia and Meibomian gland. The ocular surface is an integrated unit and any dysfunction results in a scarce or unstable preocular tear film which can induce dry eye syndrome, a chronic inflammatory condition with increasing incidence as people get older but always more frequent among female.”

(Piera Versura, Emilio Campos. *Occhio secco e menopausa*. Università di Bologna. 2005)

INDICE

▪	INTRODUZIONE	5
1	PREVALENZA DEL DED NELLA POPOLAZIONE	7
2	DIFFERENZE ANATOMICHE, FISIOLOGICHE E FISIOPATOLOGICHE DELLA SUPERFICIE OCULARE E DEI TESSUTI ANNESSI NEI DUE SESSI	9
2.1	LA GHIANDOLA LACRIMALE	9
2.2	LA GHIANDOLA DI MEIBOMIO	11
2.3	LA CONGIUNTIVA E IL FILM LACRIMALE.....	11
2.4	LA CORNEA	12
2.5	IL SISTEMA IMMUNITARIO	13
3	L'IMPORTANTE RUOLO ORMONALE	15
3.1.	L'INFLUSSO ANDROGENICO SULLA SUPERFICIE OCULARE	15
3.1.1	Regolazione androgenica della ghiandola lacrimale principale	16
3.1.2	Regolazione androgenica delle ghiandole di meibomio	17
3.1.3	Regolazione androgenica della cornea e della congiuntiva	17
3.2	L'INFLUSSO ESTROGENICO E PROGESTINICO SULLA SUPERFICIE OCULARE	18
3.2.1	Regolazione estrogenica e progestinica della ghiandola lacrimale principale	20
3.2.2	Regolazione estrogenica e progestinica delle ghiandole di meibomio.....	20
3.2.3	Regolazione estrogenica della cornea e della congiuntiva.....	21
3.3	L'INFLUSSO DEGLI ORMONI TIROIDEI SULLA SUPERFICIE OCULARE..	22
4	L'INFLUENZA DEGLI ORMONI NELLE FASI FISIOLOGICHE E PARAFISIOLOGICHE DELLA VITA	25
4.1	IL PERIODO INFANTILE	25
4.1.1	Il film lacrimale.....	25
4.1.2	La cornea.....	28
4.2	LA PUBERTÀ	30
4.2.1	Il ciclo mestruale.....	31
4.2.2	Alterazioni corneali e lacrimali indotte dal ciclo mestruale.....	32

4.3	EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SUL FILM LACRIMALE E SULLA CORNEA	35
4.3.1	Anticoncezionali e film lacrimale.....	37
4.4	LA MENOPAUSA	38
4.5	LA VECCHIAIA: L'ULTIMA E INEVITABILE FASE FISIOLOGICA.....	41
5	LA DIVERSA PERCEZIONE DEL DOLORE NEL DED TRA I SESSI	45
INDAGINE CONOSCITIVA SULLA PREVALENZA DELLA SINDROME DA OCCHIO SECCO (DED).....		
	INTRODUZIONE.....	47
-	INTRODUZIONE.....	47
-	OBIETTIVO	48
-	METODO	48
	➤ Analisi statistica	49
-	RISULTATI	54
-	DISCUSSIONE	58
	➤ Tabelle riassuntive di alcuni studi statistici effettuati.....	60
	➤ Tabelle riportanti la suddivisione dei soggetti indagati nei gruppi campione e i valori medi di risposta dei questionari McMonnies e OSDI influenzati da tale suddivisione	63
▪	CONCLUSIONE.....	67
▪	BIBLIOGRAFIA.....	69
▪	SITOGRAFIA	78

INTRODUZIONE

Una delle principali caratteristiche della sindrome da occhio secco (*Dry Eye Disease – DED*) è quella di incorrere più frequentemente nelle donne che negli uomini: l'essere donna è, infatti, un rilevante fattore di rischio di tale disfunzione.¹ Questa prevalenza, attribuita principalmente al sesso e al ruolo degli ormoni sessuali steroidei, risulta però avere ulteriori fondamenti: le differenze fisiologiche e fisiopatologiche oculari tra i due sessi, infatti, sembrano essere dovute anche all'influsso di ormoni non sessuali quali i glucocorticoidi, gli ormoni ipotalamici-pituitari e tiroidei, l'insulina, e i fattori di crescita 1-insulino-simili. Tuttavia, oltre al ruolo ormonale, adibito alla regolazione delle funzionalità delle strutture superficiali, risulterebbero concorrere alla caratterizzazione e alla differenziazione della superficie oculare e dei suoi annessi, anche fattori genetici. Secondo recenti studi, infatti, tali differenze relazionate al sesso sembrerebbero derivare anche dal complemento dei cromosomi sessuali, dall'inattivazione del cromosoma X e dai geni nella regione non-combinante del cromosoma Y, nonché da fattori autosomici sesso-specifici ed epigenetici quali: la metilazione e acetilazione del DNA, i microRNA, e la modificazione degli istoni. Anche l'aspetto puramente anatomico, inoltre, in quanto genetico-dipendente, deve essere necessariamente considerato in tale analisi differenziale. Il corredo genetico e le relative peculiarità, l'anatomia, il sesso e gli ormoni sessuali e non- presenti nell'organismo, appaiono quindi essere fortemente implicati, nella differenziazione della superficie oculare dei due sessi.² L'età e i relativi processi fisiologici di sviluppo e di maturazione che avvengono nell'organismo contribuiscono, inoltre, significativamente a tali caratterizzazioni oculari, rivestendo un ruolo fondamentale nella prevalenza del DED.

Questo elaborato, suddiviso in due parti ben distinte tra loro mira, in sintesi, a fornire al lettore un quadro sufficientemente completo riguardo l'interazione tra sesso, età e ormoni e DED. L'analisi dettagliata dei principali fattori di rischio endogeni del DED (nella Prima Parte), e l'indagine conoscitiva sulla prevalenza e la sintomatologia del DED riportata nella Seconda Parte dell'elaborato cooperano, infatti, a questo fine.

PRIMA PARTE

1 PREVALENZA DEL DED NELLA POPOLAZIONE

La mancanza di una chiara standardizzazione della definizione e di un sistema di classificazione del DED è stata per gli studi epidemiologici indaganti su tale disfunzione, da sempre, uno dei principali problemi: criteri diagnostici oggettivi e soggettivi definiti, e una buona sensibilità e specificità nella differenziazione di un occhio patologico da uno che non lo è, potrebbero, infatti, influire positivamente sui metodi di trattamento e nelle ricerche relative all'acutizzazione di tale disfunzione.

Al fine di chiarificare meglio quanto appena affermato si riporta un esempio esplicativo: gli studi su popolazione relativi alla prevalenza sintomatica del DED sono eterogenei, non solo nelle caratteristiche della popolazione selezionata stessa, come età o sesso, ma anche nella definizione di *dry eye*.³ In generale, molti studi eseguiti finora hanno definito un soggetto sintomatico affetto da DED un soggetto che: manifesta una frequenza di sintomi (avente spesso o costantemente al minimo uno dei sintomi severi tipici del DED quali: senso di corpo estraneo, irritazione, dolore, bruciore); riporta una sintomatologia oculare che descrive la condizione di occhio secco; ha un valore cut-off nel questionario OSDI di 13 punti. Tuttavia, moltissimi altri studi condotti non fanno riferimento a questi criteri di diagnosi. Lo stesso accade nell'identificazione dei segni caratteristici della patologia di occhio secco: sono presenti numerosissime variazioni di prevalenza del DED se diagnosticato solo in base ai segni. Alcuni studi, infatti, riportano un solo segno clinico; altri si servono della combinazione "stabilità lacrimale, produzione di lacrime e segni patologici rintracciabili sulla superficie oculare".

Nonostante questa assenza di requisiti fondamentali univoci, è stato comunque possibile fornire delle informazioni di prevalenza rilevanti riguardo la patologia di occhio secco. Studi di meta-analisi affermano che la prevalenza del DED è strettamente dipendente: dall'età, la quale risulta essere uno dei principali fattori di rischio di tale malattia⁴⁵⁶⁷(la maggior parte degli studi, infatti, ne riportano la correlazione;⁸⁹¹⁰¹¹ solo un piccolo numero riferisce, invece, l'assenza di significative associazioni);¹²¹³ e dal sesso, che riveste un ruolo fondamentale.

2 DIFFERENZE ANATOMICHE, FISILOGICHE E FISIOPATOLOGICHE DELLA SUPERFICIE OCULARE E DEI TESSUTI ANNESSI NEI DUE SESSI

Il sesso influenza, direttamente o indirettamente, i molteplici processi fisiologici e fisiopatologici che avvengono all'interno dell'organismo. Esso, infatti, è un importante variabile umana: l'essere geneticamente uomo o donna, oltre ad influenzare parzialmente la salute stessa dell'individuo, agisce anche sull'incidenza, la prevalenza e la severità delle patologie.

Recenti studi di biologia molecolare hanno evidenziato come molte delle differenze patologiche correlate al sesso dell'individuo, abbiano basi genetico-molecolari: nello specifico, alcune di queste difformità sembrano derivare dal genotipo sessuale XX, caratteristico delle femmine, e da quello XY, presente nei maschi. All'alterazione della salute generale dell'individuo, sembrerebbe inoltre contribuire anche una multipla e ubiquitaria differenza nella biochimica cellulare femminile rispetto a quella maschile. È infatti fondamentale specificare, che tali differenze genetiche e cellulari tra individui di sesso opposto, coinvolgono inevitabilmente anche i tessuti e gli organi, inclusi quelli coinvolti nei processi di respirazione, di digestione, di circolazione sanguigna, di metabolismo e, non ultimi, quelli implicati nelle attività neurali ed endocrine. Queste discrepanze sono massimamente evidenti nell'anatomia e nella funzionalità dei distretti esaminati: la struttura oculare e i suoi annessi, in particolare, forniscono un ottimo esempio esplicativo dell'influenza del sesso sull'organismo e di come esso incida sull'epidemiologia di alcune malattie.

L'analisi differenziale che segue, relativa alle principali strutture della superficie oculare e dei tessuti annessi dei due sessi potrebbe, infatti, evidenziare più chiaramente quanto i fattori anatomo-genetici possano contribuire, sebbene solo in parte, alla prevalenza di alcune disfunzioni e, in particolar modo, al DED.

2.1 LA GHIANDOLA LACRIMALE

Significative differenze correlate al sesso dell'individuo sono presenti nell'anatomia, nella fisiologia, e nella patofisiologia della ghiandola lacrimale. Una di queste è la diffusa atrofia e fibrosi orbitale e periduttale riscontrata nelle ghiandole lacrimali delle donne anziane, le

quali potrebbero indurre una diminuzione di secrezione acquosa e contribuire così alla possibile insorgenza del DED.¹⁴ La grande espressione genica per il recettore dell'asialoglicoproteina 1 (ASGPR), inoltre, rintracciata, oltre che negli epatociti, anche nel tessuto lacrimale di alcuni esemplari di topo femmina, potrebbe essere un fattore coadiuvante lo sviluppo di tale disfunzione. Questo recettore, nello specifico, media l'assorbimento intracellulare del virus dell'epatite C, permettendo l'infezione virale e la conseguente infiammazione della ghiandola esocrina.¹⁵ Le manifestazioni cliniche della sindrome di Sjogren potrebbero quindi mimare l'infezione cronica dell'epatite C ed indurre così l'aumento dell'incidenza della Cheratocongiuntivite Sicca nelle donne.^{16,17} Il fatto poi, che l'ASGPR sia un target auto-antigenico dei linfociti B e T,¹⁸ potrebbe supportare maggiormente questa tesi, visto che la natura della Sindrome di Sjogren è di tipo autoimmune.

Male	Female
<p>Lacrimal gland</p> <ul style="list-style-type: none"> • More frequent palpebral lobe periductal fibrosis & focal atrophy in elderly • Higher median area of acini • Higher absolute weight • Large and irregular acini with wide lumina • Cell borders either indistinct or not apparent • Glandular epithelial cells with cloudy, light granular & basophilic cytoplasm • Centrally located nucleus varying substantially in size & shape • Marked nuclear polymorphism • Increased number of polyploid nuclei • Nuclei frequently harbor prominent nucleoli • Basal vacuoles and higher number of intranuclear inclusions in acinar cells • Sparse intercellular channels • Specialized structure of Golgi fields • Capillary endothelia display few pores • Enhanced labeling index of epithelial cells suggesting decreased cell turnover during aging • Increased acinar area during aging • More striking sexual dimorphism during aging • Greater extent of acinar metaplasia & harderianization • Higher activity of hydroxyindole-o-methyltransferase & carbonic anhydrase • Higher phenylephrine-induced secretion of peroxidase and total protein by gland in vitro • Higher insulin-induced insulin receptor phosphorylation • Increased number of IgA-containing cells after puberty • Higher number of lymphocyte foci • Greater expression of more than 1000 mRNAs (e.g. for $\alpha 2$ micro-globulin, secretory component [SC], cystatin-related protein, TGF-$\beta 1$, Fas antigen, cysteine-rich secretory proteins-1 & -3, mouse urinary protein, lipophilin A12 & androgen-binding protein subunits) • Multiple sex-specific responses in gene expression to hormone exposure • Higher production of various proteins (e.g. androgen receptor, immunoglobulin A [IgA] & SC, lipocalin, exocrine-gland-secreting peptide 1, submandibular androgen-repressed protein) • Higher secretion of various proteins (e.g. SC, IgA, cystatin-related protein, 42 kDa & 46 kDa proteins) • Higher number & affinity of β-adrenergic binding sites • Greater total quantity of β-adrenergic receptors • Increased acinar cell lipid accumulation, and higher carbachol and pilocarpine-induced lacrimal gland secretion in the absence of P2X₇ receptor 	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease in area & thickness during aging • More frequent orbital lobe diffuse fibrosis, periductal fibrosis & diffuse atrophy in elderly • Higher incidence of focal adenitis (especially in females > 45 years old) • Higher prevalence of bilateral disease • Higher volume by MRI measurement • Smaller, more regular acini with narrow lumina • Acinar cell contours more conspicuous • Cell borders clear & lobulated • Epithelial cells with clearer and somewhat structureless cytoplasm with heavy basophilic staining around nucleus (lighter toward periphery) • Basally-located nucleus showing more regularity in size & shape • Many large cytoplasmic vesicles • Frequent intercellular channels • Capillary endothelia typically show pores • Higher incidence of glandular autoimmune disease • Higher acinar density • More severe fibrosis during aging • Increased number of intercalated, intralobular and interlobular ducts, especially in older animals • Higher collagen content in periacinar and periductal regions of older animals • Higher susceptibility to cytomegalovirus invasion and/or replication • Higher mast cell numbers • Greater expression of more than 1000 mRNAs (e.g. for androgen receptor, bcl-2, c-myc, c-myb, p53, IL-1β and TNF-α, asialoglycoprotein receptor & pancreatic lipase-related protein 1) • Multiple sex-specific responses in gene expression to hormone exposure • Higher synthesis of various proteins (e.g. melatonin, 20 kDa protein & N-acetyltransferase, exocrine-gland-secreting peptide 36, lacrimal gland peroxidase, as well as leucine aminopeptidase after puberty) • Higher secretion of various proteins (e.g. 20 kDa & 90 kDa proteins) • Greater amounts of melatonin & N-acetyltransferase • Higher specific activity of Na⁺, K⁺ -ATPase, cholinergic receptors, acid and alkaline phosphatase & galactosyltransferase

Figura 1- Differenze principali relative alla ghiandola lacrimale nei due sessi. Reprinted from: *TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report*. David A. Sullivan, Eduardo M. Rocha et al. 20 Aprile 2017.

2.2 LA GHIANDOLA DI MEIBOMIO

Ulteriori evidenze relative al sesso dell'individuo sono state identificate nell'aspetto morfologico, nell'espressione genica, nel profilo lipidico polare e neutrale, e nella secrezione della ghiandola di Meibomio. Tali differenze non devono sorprendere vista la natura sebacea di questa ghiandola: le ghiandole sebacee sono note, infatti, dipendere dal sesso del soggetto e dalla sua attività ormonale. È quindi possibile che influenza ormonale, diversa nei due sessi, possa incidere sulla prevalenza del DED.¹⁹

Meibomian gland

- Higher levels of 137 mRNAs (e.g. lysozyme, prolactin-induced protein)
- Higher expression of specific polar lipids in meibum in both young and old men
- Higher expression of specific neutral lipids in meibum in old men
- Higher expression of specific fatty acid products, predominantly polar, in meibum than age-matched women
- Higher casual level of meibum in young men
- Higher incidence of abnormal lid margin and gland dropout in men ≥ 70 years-old
- Greater decrease in symptoms following LipiFlow thermal pulsation treatment
- Higher prevalence of asymptomatic MGD
- Multiple sex-specific responses in gene expression to hormone exposure
- Greater levels of more than 1000 mRNAs (e.g. for keratin 14)
- Morphological appearance different than that of female glands
- Higher levels of 120 mRNAs (e.g. S100 calcium-binding protein, leptin)
- Higher expression of specific polar lipids in meibum in both young and old women
- Higher expression of specific neutral lipids in meibum in old women
- Higher expression of specific fatty acid products, predominantly polar, in meibum
- Higher prevalence of meibomitis-related keratoconjunctivitis
- Multiple sex-specific responses in gene expression to hormone exposure
- Greater levels of more than 1000 mRNAs (e.g. for thyroid hormone responsive SPOT 14 homolog)
- Morphological appearance different than that of male glands
- Greater size of meibomian glands in upper lid

Figura 2 - Differenze tra i sessi relative alla ghiandola meibomiale. Reprinted from: *TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report*. David A. Sullivan, Eduardo M. Rocha et al. 20 Aprile 2017.

2.3 LA CONGIUNTIVA E IL FILM LACRIMALE

Differenze strutturali e costitutive tra la superficie oculare maschile e quella femminile sono state riscontrate anche a livello congiuntivale e del film lacrimale.

Se da un lato, però, risulta ancora poco chiaro come le difformità di densità delle goblet cells congiuntivali e la loro suscettibilità ad essere infiammate possano essere collegate all'incidenza di DED; dall'altro lato, appare invece evidente la stretta relazione tra sesso, qualità e quantità delle lacrime. Anche in questo caso, la genetica e gli ormoni, sembrerebbero influenzare particolarmente l'omeostasi dello strato preoculare.

Conjunctiva

- Higher goblet cell count
- Higher prevalence of allergic conjunctivitis in boys
- Higher prevalence of conjunctival inflammation in allergic rhinoconjunctivitis
- Higher prevalence of pterygium
- More distinct pinguecula
- Depression of goblet cell count around the time of ovulation
- More discomfort from pterygia
- Higher prevalence of superior limbic keratoconjunctivitis

Tear film

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Peak occurrence of short tear film breakup time in the third decade of life• Thicker and less contaminated lipid layer (>45 years of age)• Higher amounts of BGF, TGF-α and gender-specific tear protein• Higher tear osmolarity (<41 years old)• Higher 30 kDa caseinolytic activity• Higher prevalence of dry eye symptoms in children (8.8 ± 3 years old)
• Higher tear levels of various proteins (e.g. SC, IgA, cystatin-related protein, TGFα, 42 kDa & 46 kDa proteins) | <ul style="list-style-type: none">• Peak occurrence of short tear film breakup time in the seventh decade of life• Lower (non-invasive) tear breakup time, and an increase in tear osmolarity during aging• Higher amounts of innate immune defense proteins• Earlier decrease in tear peroxidase activity during aging• Higher prevalence of dry eye• Higher prevalence of dry eye disease after contact lens wear• Higher prevalence of dry eye after LASIK• Report of dry-eye symptoms more likely• Higher secretion and tear levels of various proteins (e.g. 20 kDa & 90 kDa proteins) |
|---|---|

Figura 3 - Differenze tra i sessi relative alla congiuntiva e il film lacrimale. Reprinted from: *TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones* Report. David A. Sullivan, Eduardo M. Rocha et al. 20 Aprile 2017.

2.4 LA CORNEA

La cornea è uno dei distretti oculari maggiormente influenzati dal sesso e dalle fasi ormonali che si susseguono nell'organismo dell'individuo nell'arco della sua vita. Oltre infatti alle costanti peculiarità anatomiche e fisiologiche presenti nei due sessi, potrebbero insorgere ulteriori differenze sesso-specifiche conseguenti a fasi ormonali quali: il ciclo mestruale,²⁰ la gravidanza e la menopausa. In queste fasi si possono di fatto osservare cambiamenti morfologici e strutturali della cornea stessa, come: pigmentazioni endoteliali, variazioni di curvatura, di spessore e d'idratazione, e alterazioni di sensibilità.²¹ Queste caratteristiche ormone-dipendenti verranno trattate dettagliatamente in seguito: è necessaria infatti una completa conoscenza ed analisi del ruolo ormonale prima di comprendere chiaramente la sua influenza sulle strutture oculari e i tessuti ad esse annessi durante le varie fasi ormonali. Rivolgiamo qui, invece, l'attenzione ad una delle differenze precedentemente definite "costanti". Tra le intrinseche discrepanze corneali riscontrate nei due sessi, J.A. Lomholt et al. annoverano quella rilevata nei trapianti corneali. Dalla sua ricerca risulta che un trapianto corneale proveniente da un donatore ha maggiori probabilità di riuscita rispetto a quella di una donatrice. I trapianti effettuati sulle donne, inoltre, risultano avere un miglior esito di quelli eseguiti sugli uomini. Questi dati potrebbero assumere un'importante rilevanza nel momento della scelta del donatore per uno specifico ricevente.²² Il fatto che la cornea delle donne sia caratterizzata da una maggior espressione del gene per la transglutaminase, enzima catalizzatore del cross-link proteico, e che il suo livello di concentrazione sia particolarmente elevato nei processi di cheratizzazione della cornea e, soprattutto, nei soggetti affetti da DED, potrebbe essere un dato considerevole nella valutazione della prevalenza di tale disfunzione.²³

Cornea

- Thicker central, para-central and mid-peripheral zones of the epithelium
- Male donor transplants: better survival rates
- Higher horizontal diameter and sagittal height
- More scarring in keratoconus
- Higher levels of hundreds of mRNAs (e.g. epidermal growth factor receptor)
- Shorter wetting time
- Better transplant recipient
- Greater hysteresis and resistance factor
- Higher sensitivity
- Higher endothelial cell density
- Higher prevalence of Salzmann nodular degeneration
- Oxybuprocaine anesthetic eye drops induce significant corneal thickness increases only in females
- Develop keratoconus at younger age
- Fungal ulcers re-epithelialize twice as slowly
- Higher levels of hundreds of mRNAs (e.g. transglutaminase 1)
- Lower mean dry-eye severity score in premenopausal women following LASIK with femtosecond laser and mechanical keratome
- Higher curvature
- Thicker central, para-central and mid-peripheral zones of the epithelium
- Greater epithelial mitotic index rate
- Higher curvature
- Slower corneal epithelial wound closure and lower polymorphonuclear leukocyte responses

Figura 4 - Differenze tra i sessi relative alla cornea. Reprinted from: *TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report*. David A. Sullivan, Eduardo M. Rocha, et al. 20 Aprile 2017.

2.5 IL SISTEMA IMMUNITARIO

Le caratteristiche concernenti il sistema immunitario innato e quello adattivo dei due sessi, sono indirettamente riscontrabili nella prevalenza e nella severità delle infezioni, e nel rischio dell'insorgenza di alcune disfunzioni immunitarie.^{24,25} In linea generale, infatti, le infezioni risultano essere più comuni e severe negli uomini a causa della minor risposta difensiva; ed essere, invece, più frequenti nelle donne se di natura autoimmune. A tali dati statistici concorrono tuttavia numerose differenze sesso-dipendenti, quali: la percentuale di citochine producenti monociti, l'attività di cellule natural killer, la produzione di IFN γ da parte dei monociti presenti nel sistema circolatorio periferico e delle cellule dendritiche plasmacitoidi, e molte altre.²⁶

Sebbene si abbia un'estesa conoscenza relativa alle differenze immunitarie generali correlate al sesso dell'individuo, è però insufficiente quella concernente le difformità delle risposte immunitarie oculari nei due generi. Ciò che la letteratura riporta è il possibile ruolo di mediazione della risposta immunitaria negli uomini e nelle donne da parte del film oculare, essendo costituito da numerosi componenti aventi azioni antimicrobica. Le IgA presenti, legando e neutralizzando gli agenti patogeni, faciliterebbero, infatti, la loro rimozione. Nonostante però le donne producano un maggior numero di anticorpi rispetto agli uomini, è stata rilevata un'ugual concentrazione di IgA presente nelle lacrime umane.²⁷ Ulteriori ricerche effettuate da M. Nasu et al. riportano inoltre, un'ugual infiltrazione leucocitaria lacrimale nei due sessi. Lo stesso vale per i valori di lattoferrina, lisozima o fosforilasi A2.

Va tuttavia sottolineato, che questa apparente assenza di significative differenze tra i due sessi, in condizione di “quiete” del sistema immunitario, non esclude tuttavia eventuali difformità in stato di “attivazione” della risposta immunitaria.²⁸²⁹ⁱ La riepitelizzazione corneale femminile successiva ad un’ulcera fungina, potrebbe esserne una prova: tale processo sembrerebbe necessitare, infatti, più del doppio del tempo di quella maschile.³⁰ Un ulteriore evidenza è stata inoltre rintracciata nello studio di Y. Gao et al.³¹ effettuato in topolini affetti da DED: gli esemplari femmina mostravano segni più severi di DED rispetto ai maschi. Erano infatti presenti marcati difetti corneali, c’era coinvolgimento delle goblet cells, e la secrezione lacrimale e mucinica era ridotta.

3 L'IMPORTANTE RUOLO ORMONALE

Il sistema endocrino ricopre un ruolo fondamentale nella caratterizzazione e nella regolazione delle funzionalità della superficie oculare e dei suoi annessi dei due sessi. Nelle ultime due decadi numerosi studi hanno, infatti, dimostrato la presenza di recettori ormonali in tessuti oculari quali: il cristallino, la retina, la coroide e i corpi ciliari, le ghiandole lacrimali principali e accessorie, la congiuntiva bulbare e palpebrale, oltre che nei nuclei delle cellule dell'epitelio, dello stroma e dell'endotelio corneale.

Il diverso assetto ormonale, insito nei due sessi, deve, quindi, essere anch'esso considerato tra i fattori implicanti la differenziazione anatomo-funzionale della superficie oculare. L'influenza esercitata dagli ormoni sulle strutture oculari e le variazioni indotte dagli stessi durante le fasi fisiologiche e para-fisiologiche vanno, infatti, necessariamente incluse nell'analisi della prevalenza del DED.

Gli ormoni sessuali e tiroidei, di seguito trattati, sono solo alcuni degli ormoni coinvolti: l'analisi di questi ormoni non deve di fatto escludere la presenza degli ormoni ipotalamici e pituitari, dei glucocorticoidi, dell'insulina e delle IGF-1, ugualmente implicati nei processi di controllo delle strutture oculari, sebbene in misura minore.

3.1. L'INFLUSSO ANDROGENICO SULLA SUPERFICIE OCULARE

Tra i recettori ormonali rintracciati a livello delle strutture oculari prima menzionate, si annoverano i recettori per gli androgeni.

Nello specifico, gli ormoni steroidei androgenici quali il testosterone, il diidrotestosterone (DHT) e

l'androstenedione, sono ormoni sessuali coinvolti nella normale esecuzione dei processi di regolazione, sviluppo e

mantenimento di tutte le caratteristiche sessuali maschili primarie e secondarie. Essi sono caratterizzanti il sesso maschile e la sintesi avviene massivamente a livello dei testicoli e delle ghiandole adrenali. Va però specificato che sono state rilevate presenze androgeniche anche nelle ovaie, seppur in livelli nettamente inferiori: gli androgeni, di fatto, rivestono un ruolo importante anche nelle donne. Oltre al controllo della libido e dell'eccitazione, regolano, ugualmente che negli uomini, i processi fisiologici di numerosi distretti tra i quali si annovera la superficie oculare, la ghiandola lacrimale principale, le ghiandole di Meibomio, la congiuntiva e la cornea.³²

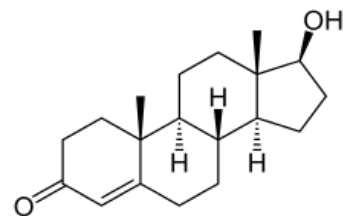


Figura 5 - Testosterone.
Reprinted from <https://en.wikipedia.org/wiki/Androgen>

3.1.1 REGOLAZIONE ANDROGENICA DELLA GHIANDOLA LACRIMALE PRINCIPALE

Gli androgeni svolgono un ruolo estremamente importante a livello della ghiandola lacrimale; essi esercitano infatti, una notevole influenza sia sulla sua struttura che sulla sua funzione, coinvolgendo l'architettura cellulare, l'espressione genetica, la sintesi delle proteine, la secrezione dei fluidi, nonché l'attività immunitaria.³³³⁴³⁵ Tuttavia, se da un lato la loro presenza risulta mediare moltissime attività ghiandolari; la loro assenza, appare invece essere responsabile di alcune disfunzioni autoimmuni e, in particolare, della dislacrimia e dell'iposecrezione acquosa caratteristiche del DED.³⁶³⁷ La deficienza androgenica è, infatti, correlata a una disfunzione della ghiandola lacrimale e alla conseguente diminuzione della produzione di acquoso. Studi investigativi a riguardo affermano che la castrazione o l'esposizione ad antagonisti androgeni influiscono pesantemente sulla funzionalità della ghiandola lacrimale. Le alterazioni a livello ghiandolare riscontrate possono includere: riduzione del volume acinare e necrosi delle cellule acinari stesse, diminuzione del volume totale dell'organo, cessazione della sua corretta funzionalità, polimorfismo cellulare, proliferazione del tessuto connettivo, alterazione dei livelli proteici, variazioni nell'attività enzimatica, e, infine, trasformazione della morfologia ghiandolare maschile in una neutrale o addirittura femminile. Alcuni ricercatori hanno inoltre ipotizzato che una diminuzione dei livelli sierici androgenici, tipica nelle fasi di menopausa, gravidanza, allattamento, o l'uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni, potrebbero indurre lo sviluppo di un particolare tipo di DED non-immune denominato *primary lacrimal gland deficiency*. Di contro, una terapia di tipo ormonale potrebbe contrastare gli effetti indotti dalla castrazione, andando a neutralizzare, seppure in parte, tutti quegli esiti precedentemente elencati. La maggior parte di questi effetti hanno basi biologiche-molecolari: come si sarà notato, molti dei risultati dipendenti dai livelli di androgeno presenti nell'organismo sono processi biologici, funzioni molecolari e componenti cellulari.³⁸ Alcune delle maggiori funzioni androgeniche includono infatti i processi di crescita, proliferazione, comunicazione e trasporto cellulare, le connessioni tra gli acidi nucleici, la traduzione dei segnali e l'attività recettoriale;³⁹ altre, invece, sono direttamente collegate con la stimolazione dei processi mitotici e DNA-metabolici, e le componenti cromosomiche.⁴⁰ Gli androgeni, infatti, possono modulare l'espressione genetica dei recettori presenti nella ghiandola lacrimale incrementando il contenuto di proteine e diminuendo il livello dei recettori mRNA androgenici presenti: questo processo di autoregolazione presente a livello della ghiandola lacrimale avviene in tutti gli organi target.⁴¹⁴² Essi, appaiono infine coinvolgere anche attenuatori e modulatori

locali quali: neurotrasmettitori, citochine, secretagoghi, virus, agonisti beta adrenergici e agonisti colinergici.

Va tuttavia specificato, che l'azione degli androgeni non è solo mediata da recettori nucleari, ma anche da recettori stereospecifici siti nella membrana plasmatica; anche se questa seconda via risulterebbe essere molto più lenta.⁴³

3.1.2 REGOLAZIONE ANDROGENICA DELLE ghiANDOLE DI MEIBOMIO

Analogamente alla ghiandola lacrimale, anche la ghiandola di Meibomio è un organo target per gli androgeni. Gli androgeni, di fatto, stimolano le funzioni tissutali e i processi di lipogenesi, e sopprimono i processi di cheratinizzazione grazie all'interazione con i recettori nucleari.⁴⁴ L'attività androgenica potrebbe comunque coinvolgere anche i recettori di membrana e il triggering del segnale di traduzione, entrambi associati a cambiamenti trascrizionali.

Anche in questo caso, i bassi livelli di androgeno presenti nell'organismo, risulterebbero essere responsabili di alterazioni morfologiche compatibili a severe disfunzioni. Le donne affette da DED, per esempio, presentano generalmente una bassa concentrazione sierica di testosterone, direttamente relazionata al volume della secrezione della ghiandola di Meibomio, nonché al diametro dei suoi orifizi nel periodo precedente e successivo la menopausa. La sintomatologia riferita dalla paziente, è anch'essa relativa alla percentuale di androgeni presenti. In pazienti in cura anti-androgenica, inoltre, sono state evidenziate significative alterazioni della ghiandola stessa, incluse: metaplasia a livello degli orifizi, marcato cambiamento del profilo lipidico e annessa perdita di qualità del suo secreto. A ciò si aggiungono anche: possibile riduzione del menisco lacrimale, cheratinizzazione, significativo incremento di eritema palpebrale, e margini palpebrali irregolari.⁴⁵

3.1.3 REGOLAZIONE ANDROGENICA DELLA CORNEA E DELLA CONGIUNTIVA

Alcuni studi attribuiscono agli androgeni anche il ruolo di stimolazione della proliferazione, della risposta immune e delle dinamiche fisiologiche della cornea e della congiuntiva.⁴⁶ Il meccanismo androgenico agente in tali strutture apparirebbe infatti includere: il controllo della trascrizione genica, la modulazione della traduzione del segnale, l'affinità recettoriale androgeno-specifica e la sintesi intracrina locale degli androgeni. Le cellule epiteliali corneali e congiuntivali contengono, infatti, tutti gli enzimi mRNA-steroidogenetici necessari alla sintesi intracrina e al metabolismo degli androgeni.⁴⁷

Un ulteriore conferma della presenza di tali ormoni steroidei trova riscontro nel diidrotestosterone (DHT), un metabolita biologicamente attivo dell'ormone testosterone, in grado di modulare circa 1500 geni in cellule epiteliali corneali e più di 3000 in cellule epiteliali congiuntivali.⁴⁸ Si comprende, quindi, come la presenza del DHT e degli altri ormoni steroidei sia essenziale per il mantenimento dei processi fisiologici della superficie oculare, e come l'assenza o la bassa concentrazione risulti essere, invece, un possibile fattore intrinseco di epiteliopatie ben riscontrabili con il colorante vitale rosa bengala. Ad evidenza di ciò, l'epitelio corneale maschile, caratterizzato da una più alta attività androgenica rispetto a quello femminile, mostra una maggior espressione di geni associati alla replicazione di DNA e alla migrazione cellulare, stimolanti una più rapida e massiva mitosi dell'epitelio corneale.

3.2 L'INFLUSSO ESTROGENICO E PROGESTINICO SULLA SUPERFICIE OCULARE

Da quanto trattato nel paragrafo precedente, risulta evidente l'importanza dell'azione androgenica sulla superficie oculare. La specifica attività regolatrice e di controllo esercitata dagli ormoni sessuali steroidei su numerosissime cellule e tessuti non è però confinata alla sola presenza degli androgeni. Anche gli estrogeni, infatti, i principali ormoni sessuali femminili implicati nei processi del sistema riproduttivo femminile e dello sviluppo dei caratteri sessuali, e i relativi recettori, svolgono un importante ruolo regolatorio a livello della superficie oculare.^{49,50} In opposizione agli androgeni, tuttavia, la loro azione non è ancora ben definita.

Gli estrogeni, nello specifico, circolanti a livelli più bassi degli androgeni in entrambi i sessi e comunque in minor concentrazione negli uomini rispetto alle donne,⁵¹ vengono prodotti primariamente a livello delle ovaie e, durante la

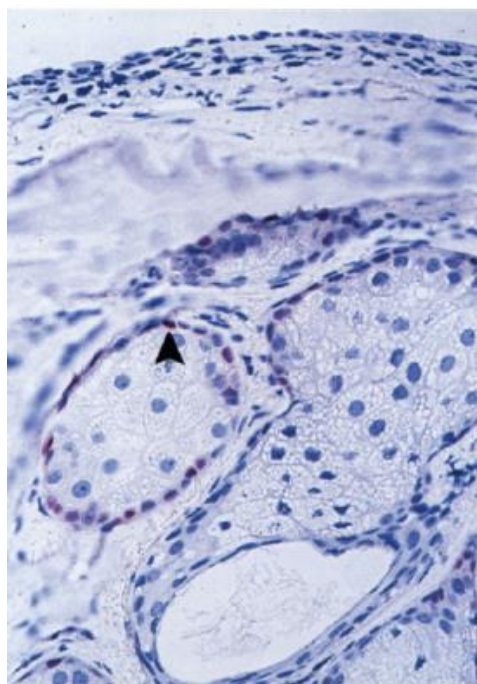


Figura 6- Sezione trasversale di una normale ghiandola meibomiale umana della palpebra superiore. Reprinted from Ophthalmology 107, B. Esmaeli, J.T. Harvey, B. Hewlett. *Immunohistochemical staining shows nuclear positivity for estrogen receptors in basal and parabasal cells of acini (arrow).* Immunohistochemical Evidence for Estrogen Receptors in Meibomian.

gravidanza, anche della placenta, grazie alla stimolazione indotta dall'ormone follicolo-stimolante (FSH).

Numerosi studi riportano, inoltre, una minima produzione anche da parte del fegato, del pancreas, delle ossa, delle ghiandole adrenali, della pelle, del cervello, del seno e del tessuto adiposo.⁵² Queste sorgenti secondarie di estrogeno non devono essere trascurate: esse ricoprono, infatti, un ruolo fondamentale durante il periodo della menopausa.⁵³

Per quanto concerne, invece, le diverse forme di estrogeno presenti (estrone (E1), estradiolo (E2), estriolo (E3) ed estetrolo (E4)), esse sono un prodotto di sintesi degli androgeni mediato dall'enzima aromatasi.⁵⁴ Tale enzima, indentificato nel tessuto delle ghiandole di Meibomio e della ghiandola lacrimale principale, nonché nelle cellule dell'epitelio corneale e congiuntivale, potrebbe essere un'ulteriore

conferma della presenza e dell'azione degli estrogeni sulla superficie oculare e una evidenza dei processi intracrinici di conversione degli androgeni.⁵⁵ Va tuttavia aggiunto, che nonostante la provenienza androgenica degli estrogeni, tali ormoni inducono effetti generalmente opposti tra loro. Per quanto concerne la superficie oculare, infatti, si osservano diverse influenze non solo a livello della ghiandola lacrimale principale, ma anche delle altre strutture annesse.⁵⁶

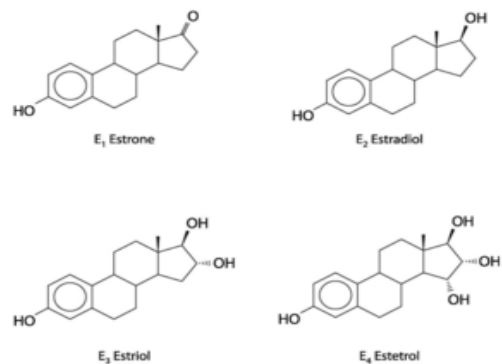


Figura 7- L'estrone, è l'ormone protagonista in menopausa, l'estradiolo è invece, l'estrogeno predominante durante gli anni fertili in termini sia di livelli sierici assoluti sia di attività estrogenica. L'estriolo svolge un'importante funzione in fase di gravidanza, affiancato dall'estetrolo, prodotto solamente durante la gestazione.

Reprinted from <https://en.wikipedia.org/wiki/Estrogen>

I molteplici studi intra-tessutali eseguiti, non hanno però evidenziato solo la presenza di estrogeno a livello della struttura oculare, ma anche quella di progesterone.

Il progesterone (P4), prodotto a livello ovarico e anch'esso ormone steroideo endogeno, è implicato nella fase del ciclo mestruale, della gravidanza e dell'embriogenesi. Nello specifico, tale ormone, anche definito "ormone della gravidanza", è il principale responsabile della conversione dell'endometrio, dell'impianto dell'ovulo, della diminuzione immunitaria materna nel periodo della gestazione e dell'inibizione dell'allattamento durante la gravidanza. Esso coopera, insieme agli estrogeni, nella regolazione di molte funzionalità fisiologiche amplificandone gli effetti.

Le significative evidenze dei processi di biosintesi e di metabolismo dei due ormoni steroidei, nonché la presenza di recettori mRNA per gli stessi anche nelle strutture della superficie oculare, dimostrano, quindi, l'importante influenza esercitata in questi tessuti

target. Nell'uomo, infatti, sono stati identificati mRNA codificanti recettori estrogenici (ER) e progestinici (PR) nelle ghiandole di Meibomio, nella ghiandola lacrimale, nella cornea, nella congiuntiva bulbare e in quella tarsale.⁵⁷⁵⁸ Il numero dei recettori ER presenti in alcune cellule di diversi distretti della superficie oculare, inoltre, apparirebbe aumentare con l'età e non presentare differenze di distribuzione dipendenti dal sesso del soggetto, ad eccezione della ghiandola lacrimale, dove si presume che tale aumento sia più significativo nelle donne che negli uomini.

3.2.1 REGOLAZIONE ESTROGENICA E PROGESTINICA DELLA GHIANDOLA LACRIMALE PRINCIPALE

L'effetto dell'estrogeno e del progesterone sulla ghiandola lacrimale coinvolge sia la sua anatomia che la sua fisiologia. Studi relativi all'influenza dei trattamenti ormonali estrogenici e/o progestinici sulla genetica hanno evidenziato un coinvolgimento dei geni implicati nella regolazione trascrizionale, dei fattori di crescita, della comunicazione fra cellule, del segnale di traduzione, della catalisi enzimatica, degli acidi nucleici e del metabolismo lipidico e proteico.⁵⁹ Anche l'estradiolo 17 β , prodotto a partire dall'androstenedione nei follicoli ovarici, è apparso stimolare geni implicanti le vie di trasmissione del segnale, gli ioni trasporto, le attività enzimatiche e gli aspetti di membrana. L'azione di tali ormoni sessuali sulla genetica della ghiandola lacrimale, potrebbe essere associata, tra le altre cose, anche all'incidenza e prevalenza del DED. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato l'influenza negativa dell'estrogeno e del progesterone sulla ghiandola lacrimale: essi apparirebbero promuovere l'infiammazione e alcune disfunzioni auto-immuni in determinate circostanze.⁶⁰ Altre ricerche, contrariamente, ne descrivono il ruolo antiinfiammatorio. Questi risultati contrastanti potrebbero derivare dalla scarsa conoscenza delle vie di azione degli ormoni sessuali steroidei e dalla presenza di numerosi altri ormoni coinvolti.⁶¹

3.2.2 REGOLAZIONE ESTROGENICA E PROGESTINICA DELLE GHIANDOLE DI MEIBOMIO

Anche l'influenza estrogenica e progestinica sulla ghiandola di Meibomio non è ancora del tutto chiara. Studi effettuati su topolini dimostrano una possibile diminuzione della sintesi lipidica a cui si aggiunge un'alterazione morfologica della ghiandola stessa: si sono osservati, infatti, cambiamenti relativi all'area e alle cellule epiteliali degli acini meibomiali.⁶²

Ci sono inoltre ulteriori evidenze relative al negativo impatto dell'estrogeno sulle strutture e sulla funzionalità della ghiandola sebacea: tale ormone, oltre a iporegolare i geni coinvolti nella biosintesi lipidica, nella maturazione delle cellule acinari, nella migrazione e nella secrezione olocrina, sovraregolerebbero i geni implicati nel metabolismo lipidico e degli acidi grassi.

Il progesterone sembra invece essere responsabile della soppressione dei geni regolanti le proteine, la biosintesi macromolecolare e la biogenesi ribosomiale.⁶³

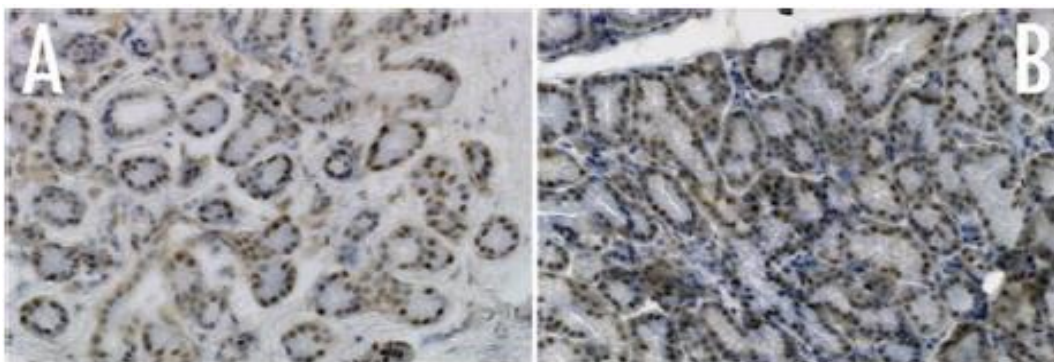


Figura 8- Recettori estrogenici (A) e progestinici (B) nelle cellule acinari della ghiandola lacrimale. Reprinted from Archives Biological Science 63. J. Gligorijevi, M. Krsti, G. Babi. *Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland*. Pages No. 319e324.

3.2.3 REGOLAZIONE ESTROGENICA DELLA CORNEA E DELLA CONGIUNTIVA

L'estrogeno ha un'influenza diretta anche sulle cellule dell'epitelio corneale e congiuntivale. Per quanto concerne la superficie corneale sono state riportati cambiamenti relativi alla sensibilità della stessa in relazione alle fluttuazioni dell'ormone durante il ciclo mestruale. Le fonti riportanti tali dati, sebbene siano discordanti tra loro, sembrerebbero riscontrare un picco di sensibilità nella fase ovulatoria e nella fase mestruale, nelle quali i livelli di estrogeno risultano essere più bassi.⁶⁴ Ulteriori cambiamenti ciclici sono stati rilevati anche nelle cellule epiteliali congiuntivali: tali modificazioni sembrerebbero essere simili a quelli delle cellule epiteliali vaginali durante il picco di ovulazione.⁶⁵

Il ruolo del progesterone, i cui recettori sono stati individuati sia nelle strutture ghiandolari che nella superficie oculare, è invece ancora da definire; tale ormone sembrerebbe esercitare una parziale attività inibente la produzione periferica di DHT da testosterone,⁶⁶ esercitando una funzione protettiva anti-apoptotica sulle ghiandole lacrimali (in sinergia con DHT) e un'azione antiflogistica sulla cornea.

3.3 L'INFLUSSO DEGLI ORMONI TIROIDEI SULLA SUPERFICIE OCULARE

Ugualmente agli ormoni precedentemente analizzati, anche gli ormoni tiroidei (TH), prodotti dalla ghiandola tiroidea tramite stimolazione ipofisaria di un ormone tireostimolante (TSH), esercitano un'influenza a livello della superficie oculare. Recenti studi, infatti, hanno confermato la presenza di recettori tiroidei (Thrb) nei nuclei delle cellule epiteliali degli acini della ghiandola lacrimale, della cornea e della congiuntiva.⁶⁷ È stato dimostrato come il TH non solo induca sintesi proteica, proliferazione cellulare e produzione di lipidi, ma anche regoli il metabolismo ossidativo⁶⁸ e iodico. Ancora una volta, quindi, risulta evidente quanto l'alterazione dei livelli ormonali possa indurre possibili disfunzioni e cambiamenti a livello della superficie oculare e dei distretti target.

Una diminuzione di concentrazione di TH (ipotiroidismo) a livello delle cellule epiteliali corneali, per esempio, potrebbe essere causa di distrofia epiteliale. Studi eseguiti sugli animali riportano, inoltre, risultati che confermano l'influenza degli ormoni tiroidei sullo sviluppo dell'epitelio e dell'endotelio corneali, due strati cellulari indispensabili nel mantenimento della trasparenza corneale.⁶⁹ In particolare, viene sottolineato come la tiroxina influenzi il trasporto acquoso dell'endotelio non in modo diretto ma intervenendo sulla struttura endoteliale. L'ormone tiroideo, infatti, agisce sul grado di coesione tra le cellule endoteliali adiacenti, causando ripercussioni sullo spazio extracellulare totale e quindi sui processi di diffusione e trasporto attivo attraverso la membrana cellulare.

È stato, inoltre, evidenziato come l'aumento di tiroxina (ipertiroidismo), un ormone tiroideo, causi un aumento nel numero di giunzioni tra le cellule endoteliali con conseguente diminuzione del contenuto d'acqua corneale.

L'ormone tiroideo, in aggiunta, contribuisce ampiamente alla sintesi di collagene in tutto l'organismo, cooperando così al rimodellamento dei tessuti.^{70,71,72} Lo stroma, principalmente costituito da collagene organizzato in lamelle, può essere fortemente influenzato da livelli inadeguati degli ormoni che ne regolano la produzione.

Anche in stato di gravidanza, dove si è rilevata una carenza iodica e quindi una diminuzione dei livelli di TH anche in sede corneale, è stato evidenziato come la scarsità di quest'ultimo comporti un incremento della probabilità della insorgenza di ectasia corneale o della progressione di una protrusione già presente.⁷³

Va inoltre aggiunto, che in letteratura alterati livelli di ormone tiroideo sono stati associati alla sindrome dell'occhio secco. Studi del 2013 hanno indagato la relazione tra disfunzione della tiroide e dry eye, riscontrando cambiamenti strutturali tra cui distrofia epiteliale,

polimorfismo delle cellule endoteliali, riduzione della densità delle cellule caliciformi, desquamazione e cheratinizzazione epiteliale.⁷⁴ L'influenza sulle cellule caliciformi da parte della tiroide, in particolare, in caso di scarsa produzione di TH, potrebbe portare a una scarsa produzione e adesione della componente mucinica del film lacrimale. Questa consente all'epitelio corneale di trattenere la componente acquosa indispensabile per la lubrificazione. Dunque, senza componente mucinica la stabilità del film lacrimale viene totalmente compromessa.

Ulteriori studi hanno, inoltre, dimostrato come l'ipotiroidismo riduca la dimensione delle ghiandole di Harder, responsabili della secrezione lacrimale nei roditori.⁷⁵ Questi risultati portano a ritenere che questa disfunzione ormonale possa avere influenza anche sulla componente acquosa della lacrima, riducendola (ipotiroidismo) o aumentandola (ipertiroidismo). È importante aggiungere, infine, che l'ipotiroidismo ha un'incidenza maggiore nelle donne che negli uomini: ciò potrebbe essere un ulteriore fattore aggiunto e implicato nella prevalenza del DED.

Importanti conseguenze dell'ipertiroidismo, patologia nella quale sia assiste ad un aumento dei livelli di TH in circolo, sulla superficie oculare sono, ad esempio, quelle causate dall'oftalmopatia che è spesso conseguente alla presenza di questa patologia. I sintomi iniziali di oftalmopatia sono simili a quelli di occhio secco in stadio avanzato; viene inoltre sottolineata la frequente presenza di marcato esoftalmo che spesso impedisce una completa chiusura palpebrale durante la notte o l'ammiccamento diurno:⁷⁶ questo può causare un essiccamento epiteliale corneale di notevole entità con morte cellulare annessa.

In seguito a questa analisi relativa all'influenza degli ormoni sulla superficie oculare e sulle strutture ad essa annesse, appare evidente come il diverso assetto ormonale (dipendente dal sesso del soggetto), e il suo insito dinamismo, influiscano massimamente e massivamente sull'omeostasi e sulle funzionalità della superficie oculare e delle strutture annesse: i due sessi, sottoposti a continue e differenti alterazioni dei livelli ormonali e a difformi processi regolativi e di controllo (ad eccezione del periodo pre-pubico), sono pertanto inevitabilmente e disugualmente predisposti ad alcune disfunzioni piuttosto che ad altre, come avviene nel caso del DED.

4 L'INFLUENZA DEGLI ORMONI NELLE FASI FISIologiche E PARAFISIologiche DELLA VITA

L'analisi dei fattori intrinseci influenzanti l'incidenza e la prevalenza del DED deve necessariamente includere l'età del soggetto. I cambiamenti fisiologici e para-fisiologici che si succedono negli anni non devono, infatti, essere trascurati.

L'età è un importante fattore da considerare nella sindrome da occhio secco: l'azione ormonale dipende dal sesso e agisce a livello delle strutture della superficie oculare, avviene in funzione del tempo.

Il percorso evolutivo della superficie oculare, e in particolare quello del film lacrimale e della cornea, trattato in questo Capitolo, ci permetterà di cogliere più chiaramente non solo le modificazioni strutturali e funzionali che si succedono in relazione all'età, ma anche e soprattutto l'influsso, la natura e la frequenza dei processi ormonali che caratterizzano i due sessi (e specificatamente quello femminile, in quanto maggiormente sottoposto a fluttuazioni dei livelli ormonali) nell'arco della vita, rendendoli diversamente predisposti al DED.

4.1 IL PERIODO INFANTILE

Come già descritto nel Capitolo 1, la superficie oculare presenta difformità anatomico-funzionali tra i sessi che cooperano o contribuiscono in parte all'incidenza di determinate patologie oculari (tra cui il DED). Tuttavia, esse rivestono un ruolo marginale in età infantile, periodo nel quale tali differenze oculari non sono poi così significative. Più interessante, invece, potrebbe essere l'analisi evolutiva del film lacrimale: la comprensione delle sue peculiarità in funzione del tempo potrebbe essere estremamente utile nell'indagine conoscitiva del DED e del suo aumento di incidenza con l'aumentare dell'età. A ciò segue anche una descrizione dell'evoluzione corneale, propedeutica non solo a evidenziare l'importante influenza degli ormoni sulle strutture superficiali, ma anche funzionale nell'ambito della contattologia.

4.1.1 IL FILM LACRIMALE

Un importante valore che appare variare negli anni è il *blinking time*, ovvero il tempo di ammiccamento. L'ammiccamento, involontario o riflesso, e volontario (dipendente quindi

dall'intento del soggetto) svolge un ruolo fondamentale nel drenaggio delle lacrime e nel mantenimento dell'integrità oculare, e si ripete con una frequenza media di 15 ± 2 blink/min nei normali soggetti adulti.

Tale frequenza dipende da diversi fattori, quali: un eventuale alterazione oculare, l'ora del giorno (si è osservato che aumenta nelle ore notturne), il sesso (gli uomini hanno tempi più lunghi tra un ammiccamento e l'altro rispetto alle donne), i processi cognitivi in atto, il livello di attenzione e, appunto l'età. Studi effettuati a riguardo hanno evidenziato tempi di ammiccamento più lunghi (21,6 s) e quindi frequenze di ammiccamento più basse nei neonati che negli adulti, con valori che in media si assestano attorno ai 3,6 blink/min. Tali valori sembrano, come già detto, aumentare progressivamente con l'avanzare dell'età: neonati esaminati tra la 36^a e la 53^a settimana di vita effettuano 5 blink/min (FIGURA 9);⁷⁷ bambini in età prescolare, invece, 8 blinking rates al minuto.⁷⁸

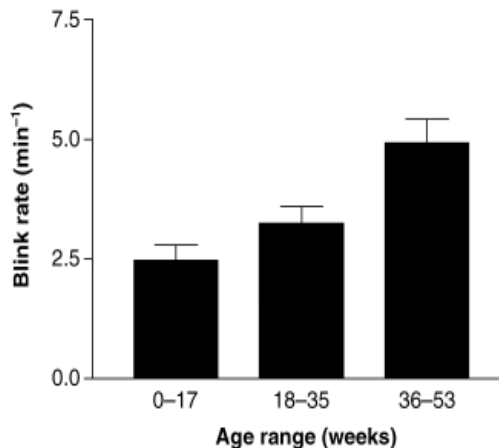


Figura 9- variazione della frequenza di ammiccamento al minuto all'aumentare delle settimane di vita del neonato. Reprinted from: J.G. Lawrenson et al. *Tear-film lipid layer morphology and corneal sensation in the development of blinking in neonates and infant*. 21 Maggio 2007.

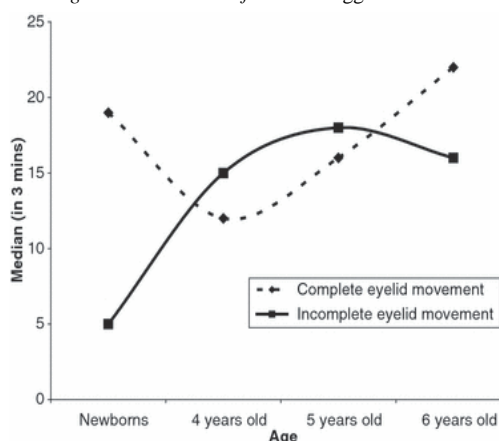


Figura 10- numero di ammiccamenti completi e incompleti ogni 3 minuti all'aumentare dell'età del bambino. Reprinted from: J.G. Lawrenson et al. *Tear-film lipid layer morphology and corneal sensation in the development of blinking in neonates and infant*. 21 Maggio 2007.

Uno studio effettuato da Lawrenson et al. nel 2003 concorda con quanto appena affermato, sostenendo che la frequenza di ammiccamento aumenti fino all'età adolescenziale rimanendo poi costante per il resto della vita. Viene riportato nel grafico a lato, inoltre, come, secondo tale studio, all'aumentare dell'età e della frequenza di ammiccamenti aumenti anche il numero degli ammiccamenti incompleti (FIGURA 10).

Resta ora da capire come mai le frequenze di ammiccamento nei neonati siano di gran lunga inferiori a quelle degli adulti. Una delle possibili teorie a riguardo si basa sulle vie neuronali coinvolte nell'ammiccamento spontaneo che, diversamente da quelle adibite all'ammiccamento riflesso, risultano non sviluppate del tutto. Le vie afferenti del sistema dopaminergico centrale, che regolano l'ammiccamento spontaneo e sono specializzate nella localizzazione dei cambiamenti di temperatura a livello della superficie corneale appaiono essere, infatti, relativamente immature. La presenza dei neuroni dopaminergici

fin dalla nascita, quindi, non esclude continui dinamismi e cambiamenti postnatali coinvolgenti: l'organizzazione neuronale, i neuroni gangliari basali associati ad alterati livelli di dopamina endogena, e l'espressione dei recettori per la dopamina. (Meng et al. 1999; Herlenius et Lagercrantz, 2001). La relazione tra la plasticità dopaminergica e la frequenza degli ammiccamenti spontanei, comunque, non è ancora chiara.

Un altro fattore che sembra essere correlato alla bassa frequenza di ammiccamenti, è l'elevato spessore dello strato lipidico, maggiore rispetto a quello degli adulti. Tale strato, essenziale per la stabilità del film lacrimale durante le prime fasi di vita, ritarderebbe infatti il processo evaporativo posticipando, quindi, il breakup time (di 32.5 ± 5.2 secondi)⁷⁹ del film lacrimale, e riducendo la frequenza degli ammiccamenti.

Una teoria parallela si focalizzerebbe, invece, sull'apertura palpebrale, minore rispetto a quella degli adulti: una minor esposizione della superficie oculare, e quindi una ridotta area sottoposta a evaporazione e ai vari stress ambientali, conterrebbe il film lacrimale in uno spazio inferiore inducendo il soggetto ad ammiccare meno frequentemente grazie al maggior spessore lipidico, alla costante stabilità del film lacrimale e al comfort derivante.

A supporto di questa tesi concorre l'aumento dell'apertura palpebrale (soprattutto lungo l'asse orizzontale) negli anni: ciò potrebbe, infatti, essere un fattore determinante l'aumento degli ammiccamenti spontanei relazionato

alla crescita del soggetto. L'aumento della superficie esposta implicherebbe uno strato lipidico più sottile, una minor stabilità della lacrima basale e quindi un maggior numero di blinking rates. Il rapporto, alla nascita, tra altezza e larghezza dell'apertura palpebrale è di 1:2, mentre risulta 1:2,5 dopo un anno. Si è riscontrato inoltre, un aumento dell'area esposta di circa il 50% dalle 0-17 settimane alle 36-53 settimane (FIGURA 11).⁵

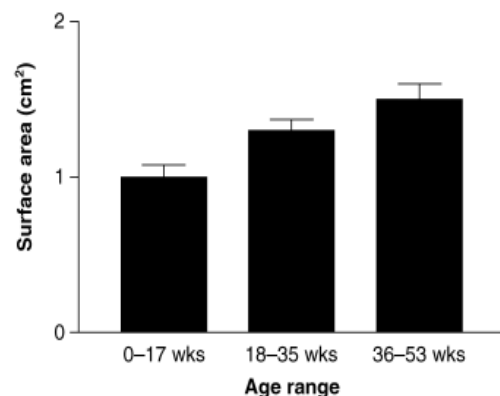


Figura 11- variazione dell'area superficiale esposta all'aumentare delle settimane di vita del neonato. Reprinted from: J.G. Lawrenson et al. Tear-film lipid layer morphology and corneal sensation in the development of blinking in neonates and infant. 21 Maggio 2007.

È importante sottolineare, tuttavia, che lo strato lipidico non è l'unico responsabile del comfort oculare e della bassa frequenza di ammiccamento correlata: anche lo strato mucinico concorre alla stabilità del film lacrimale neonatale. Lo studio eseguito da Flavio Mantelli et al. presso l'Università di Roma (2007) ha avanzato infatti l'ipotesi che l'elevata espressione di MUC5AC nelle lacrime neonatali potrebbe anch'essa contribuire, in egual modo dello spessore dello strato lipidico, alla preservazione e all'omeostasi del film pre-oculare.⁸⁰

Per quanto concerne il volume del film lacrimale, quello neonatale (pari a 1,1 μL) risulta di molto inferiore a quello degli adulti (6 μL), sebbene si attesti un rapido aumento dello stesso sin dalla nascita.

Nessuna differenza è stata, invece, riscontrata nella concentrazione totale delle proteine presenti nella lacrima: scaturiscono solo alcune difformità nel profilo proteico di quest'ultime e nelle singole percentuali di concentrazione. Inoltre, mentre le lattoferrine, proteine presenti anche nel latte, appaiono avere la stessa concentrazione che negli adulti 0.8–1.48 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$; i lisozimi, enzimi dotati di attività battericida, hanno invece valori fluttuanti da soggetto a soggetto. Anche la concentrazione di IgA differisce da quella adulta: il suo basso valore in età neonatale avrebbe infatti indotto molti studiosi del settore a pensare che i bambini ne nascano sprovvisti.

È essenziale tuttavia specificare, che gli studi riportanti tali affermazioni non sono recenti ed è possibile che siano stati utilizzati strumenti poco sensibili alla valutazione delle percentuali componenti il film lacrimale.⁸¹

4.1.2 LA CORNEA

Come affermato fin dal principio, anche a livello corneale non si evidenziano differenze significative tra i neonati e gli infanti di sesso maschile e quelli di sesso femminile (Autzen et al.).⁸² Tale affermazione viene confermata anche da R. Belford et al., i quali non hanno riscontrato parametri corneali diversi tra sesso e sesso, occhio destro e sinistro, tipo di parto e durata della gestazione. Si riporta solamente che lo spessore corneale centrale è nettamente superiore nei neonati che negli adulti (con valori che si assestano a 0.573 ± 0.052 mm), mentre quello periferico invece, è di 0.650 ± 0.062 mm; e che è presente una relazione tra i valori di spessore corneale centrale e periferico, le ore postparto e il peso del neonato. Dopo 24h dal parto lo spessore appare significativamente maggiore che dopo 48/72h; neonati inoltre partoriti entro i termini con un peso tra i 2500 ai 3000g hanno uno spessore corneale periferico maggiore di quelli aventi un peso tra i 3501 e i 4000g.⁸³

Studi più recenti hanno tuttavia affermato che anche la durata della gestazione (non considerata da R. Belford et al. come dato fondamentale) è un fattore determinante lo spessore corneale del neonato: bambini nati prematuramente hanno uno spessore corneale maggiore di quelli nati entro i termini, il quale sembrerebbe decrescere drasticamente dalla 31^a settimana al termine teorico previsto della gestazione.

In tale periodo si è osservato un contemporaneo e rapido aumento del diametro corneale orizzontale. I dati raccolti da Michael O'Keefe et al. attestano che lo spessore corneale

centrale, di circa 691 μm , valutato in bambini prematuri attorno alla 31^a settimana di gestazione, è associato a un diametro corneale orizzontale medio di 8.0 mm (FIGURA 12). Successivi valori ricavati con il passare delle settimane, fino al raggiungimento del termine teorico della gravidanza, testimoniano il verificarsi di una progressiva decrescita dello spessore stesso fino al raggiungimento di 564 μm tra la 39^a e la 41^a settimana. Nelle stesse settimane si constata un parallelo aumento del diametro corneale orizzontale, che raggiunge 9,6 mm (FIGURA 13).⁸⁴

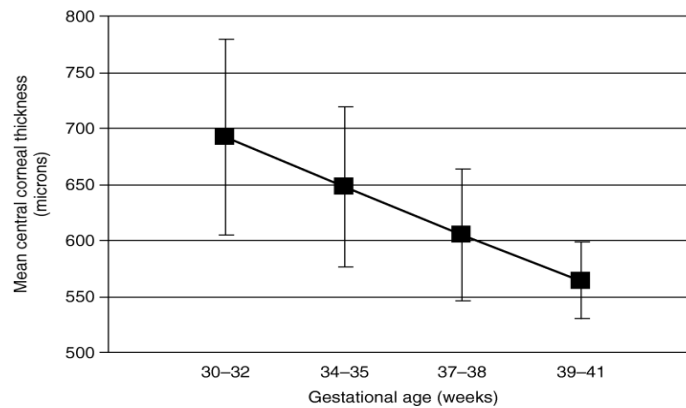


Figura 12- il grafico illustra il cambiamento dello spessore corneale centrale dalla 30^a settimana di gestazione al termine previsto della gravidanza. Reprinted from: C. Kirwan, M. O'Keefe, S. Fitzsimon. *Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants*. 11 Ottobre 2005.

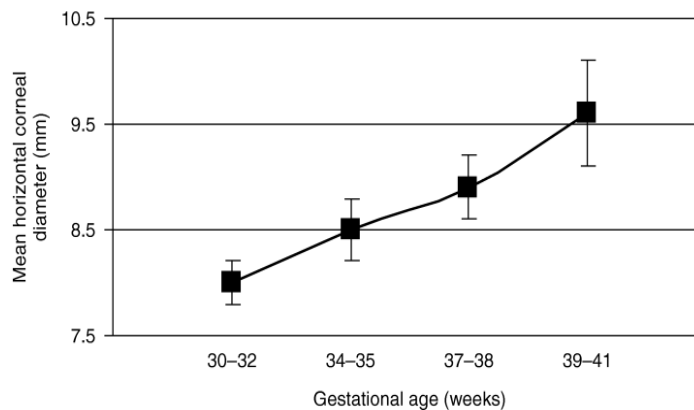


Figura 13- il grafico illustra il cambiamento del diametro del meridiano corneale orizzontale dalla 30^a settimana di gestazione al termine previsto della gravidanza. Reprinted from: C. Kirwan et al. *Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants*. 11 Ottobre 2005.

I diametri dei meridiani orizzontali e verticali corneali alla nascita (se entro i termini) misurano mediamente 10 mm, un valore piuttosto alto se relazionato alla crescita totale del bulbo oculare e al rapporto cornea-bulbo in un soggetto adulto. Tuttavia, la cornea, dopo un periodo di rapida crescita corrispondente ai primi 6 mesi di vita, nel quale si osserva una progressiva modificazione del suo aspetto prolatato (appare infatti meno curva nel suo centro che nella periferia), tende a raggiungere attorno ai 3 anni i parametri corneali adulti.

Per quanto concerne il potere corneale correlato all'età, gli studi eseguiti da Ehlers et al., sebbene sottolineino la difficoltà tecnica nell'utilizzare il cheratometro in bambini così piccoli, riportano valori di 53,13 D in neonati prematuri, 47,50 D in quelli nati nei termini, e 43,69 D in bambini dai 2 ai 4 anni.⁸⁵ Tale rapida decrescita del potere corneale (e quindi della sua curvatura) era stata documentata anche da Penny A. et al. nel 1990, i quali affermavano che i parametri corneali sembravano stabilizzarsi attorno al 54° mese di età, raggiungendo valori di 42,69 D. La curvatura corneale, sia nei neonati prematuri che in quelli nati entro i termini, variava, anche secondo questo studio, inizialmente in modo rapido (la curvatura corneale alla 4 settimana di vita cambiava il suo potere diottrico da 49,01 a 45,98 D) modificandosi via via sempre più lentamente: all'8ª settimana di vita si avevano, infatti, valori pari a 44,60 D.⁸⁶

L'astigmatismo corneale secondo regola infine, è nettamente predominante rispetto a quello contro-regola in età infantile. Con il passare degli anni si osserverà, piuttosto, un aumento della percentuale degli astigmatismi contro-regola: risultato di ulteriori cambiamenti conformazionali corneali dovuti a processi oculari e sistemici fisiologici.⁸⁷

4.2 LA PUBERTÀ

La prima grande fluttuazione ormonale rintracciabile nella vita di un soggetto, coincide con la fase della pubertà, quel periodo di cambiamenti fisici attraverso i quali il corpo di un bambino diviene un corpo di un adulto. Con questo processo, infatti, incomincia l'attività delle ghiandole sessuali, che si manifesta nella donna con la prima mestruazione (menarca) e nell'uomo con la produzione di sperma: la manifestazione e lo sviluppo dei rispettivi "caratteri sessuali primari" comportano i due sessi ad essere inevitabilmente sottoposti a processi ormonali differenti. La ciclicità delle fasi ormonali femminili, tuttavia, suscita un maggiore interesse: la variabilità dell'assetto ormonale durante il periodo fertile, la modulazione dell'omeostasi generale dell'organismo e l'alterazione della struttura e della funzionalità della superficie oculare nelle donne influiscono infatti, significativamente nella prevalenza del DED.

Al fine di comprendere al meglio come queste variazioni ormone-dipendenti agiscano a livello corneale e del film lacrimale e incidano sulla prevalenza del DED, è tuttavia necessario descrivere nel dettaglio i fenomeni ormonali che caratterizzano la donna tra il periodo fertile (dalla pubertà (12-15 anni) e la menopausa (44-45 anni)).

4.2.1 IL CICLO MESTRUALE

Il ciclo mestruale è un normale processo fisiologico che ha luogo nell'apparato riproduttivo femminile (specificatamente nell'utero e nelle ovaie) e che ricorre mensilmente nelle donne sane. Tale ciclo è controllato dall'ipotalamo, dall'ipofisi e dalle ovaie che, interagendo tra loro, secernono gli ormoni necessari alla regolazione dei processi che si succedono. Anche il follicolo ovarico, sistema costituito da un ovocita circondato da uno strato di cellule follicolari piatte, detiene un ruolo fondamentale. Esso fa maturare l'endometrio, provvede lo stimolo appropriato all'ipotalamo e all'ipofisi, e contribuisce alla modificazione del muco cervicale. Nello specifico, nella fase follicolare del ciclo ovarico, l'ipofisi rilascia quantità modeste di FSH (Follicle Stimulating Hormone) e di LH (Luteinizing Hormone) in risposta alle stimolazioni provenienti dall'ipotalamo, che inducono l'accrescimento dai cinque ai sette follicoli ovarici, aventi ricettori per l'FSH e non per l'ormone LH. Questi follicoli,

cresciuti per gran parte dell'anno in un processo noto come follicogenesi, competono tra di loro per il dominio: solo il follicolo più grande può infatti secernere inibina, una proteina atta a fermare la crescita degli altri follicoli sopprimendo la produzione di FSH. Questo follicolo definito "dominante", continua a crescere, formando un rigonfiamento vicino alla superficie dell'ovaia, e diventando presto competente per l'ovulazione. L'inizio della fase ovulatoria coincide, infatti, con la quasi totale crescita del follicolo dominante, la sua secrezione di estrogeni, e la conseguente alterazione dei livelli ormonali: si osserva di fatto un notevole aumento feedback-positivo delle gonadotropine (FSH, LH). L'ovulazione si verifica però solo circa 24 ore dopo la comparsa del picco di LH, indotto dalla secrezione di estradiolo da parte del follicolo ormai maturo, che lo stimola a sua volta a rilasciare l'ovocita; oltre all'ovulazione, LH stimola anche la formazione del corpo luteo, una particolare struttura cicatriziale che funziona come ghiandola endocrina. Questo corpo produrrà progesterone ed estrogeni per approssimativamente due settimane (il progesterone

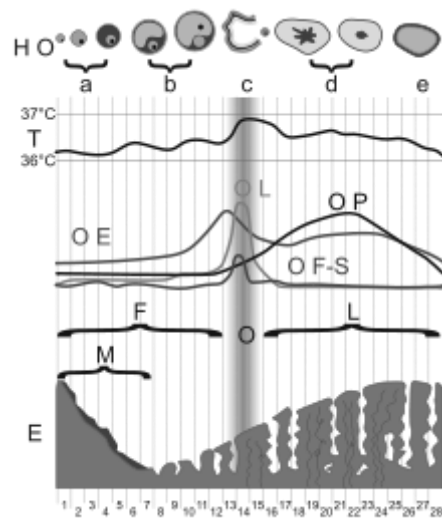


Figura 14

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| a - follicolo | O L - ormone luteinizzante |
| b - follicolo maturo | O P - ormone Progesterone |
| c - ovulazione | O E - ormone estradiolo |
| d - corpo luteo | O F-S - ormone follicolo-stimolante |
| e - corpo albicante | F - fase follicolare |
| H O - Istologia ovarica | O - ovulazione |
| T - temperatura corporea | L - fase luteale |
| | M - mestruazioni |
| | E - istologia endometriale |

Reprinted from:
https://it.wikipedia.org/wiki/Ciclo_mestruale

è fondamentale nella conversione dell'endometrio proliferativo in un rivestimento accogliente per un eventuale impianto e per le prime fasi della gravidanza) innalzando anche la temperatura corporea da un quarto a mezzo grado centigrado. L'ovulo, se fecondato, viaggerà come blastula attraverso le tube di Falloppio fino alla cavità uterina e si impianterà 6 o 12 giorni dopo l'ovulazione segnalando la propria esistenza al sistema materno: un segnale precoce viene infatti dato dalla gonadotropina corionica (HCG), che ha il ruolo di mantenere il corpo luteo "vivo" e di produrre ancora progesterone. Se, invece, l'ovulo non viene fecondato, il corpo luteo (senza HCG) scompare, e il livello di progesterone crolla. Ciò determina l'inizio di un nuovo ciclo mestruale (FIGURA 14).

SEX STEROIDS*	DAILY PRODUCTION RATE		
	Early Follicular	Preovulatory	Mid-luteal
Progesterone (mg)	1	4	25
17 α -Hydroxyprogesterone (mg)	0.5	4	4
Dehydroepiandrosterone (mg)	7	7	7
Androstenedione (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterone (μ g)	144	171	126
Estrone (μ g)	50	350	250
Estradiol (μ g)	36	380	250

Figura 15- il grafico illustra il cambiamento del diametro del meridiano corneale orizzontale dalla 30^a settimana di gestazione al termine previsto della gravidanza. Reprinted from: Beverley G. Reed et al. *The normal menstrual cycle and the control of ovulation*. NCBI. 22 Maggio 2015.

4.2.2 ALTERAZIONI CORNEALI E LACRIMALI INDOTTE DAL CICLO MESTRUALE

Solo ora che si sono comprese le varie fasi del ciclo mestruale si può analizzare come gli ormoni coinvolti in tali processi possano influenzare il film lacrimale e la cornea delle donne. Diversi studi hanno riportato che nella fase peri ovulatoria non solo si assiste ad un peggioramento della sintomatologia avvertita, ad una diminuzione degli indici di produzione lacrimale, e ad un aumento della probabilità di riscontrare flogosi oculare, specie in soggetti già affetti da DED⁸⁸, ma si osserva anche una sensibile diminuzione del numero delle cellule mucipare presenti nella superficie oculare. Uno studio effettuato da Dimitrios Vavilis et al. nel 1995 dimostra la sensibilità dell'epitelio congiuntivale agli estrogeni: si afferma che nelle micropliche congiuntivali si possono notare i segni delle varie fasi mestruali della donna, parallelamente a quelli riscontrabili nella cervice uterina, sebbene visibili in grado minore.⁸⁹ Patricia M. Keily et al. hanno, inoltre, rilevato una dipendenza dai livelli di estrogeno, durante le varie fasi del ciclo mestruale, anche nei

parametri topografici e pachimetrici della cornea: a valori elevati di estrogeno presente nelle urine (FIGURA 16), corrisponderebbe un aumento dello spessore corneale. Ciò può essere attribuito al fatto che l'estrogeno non solo opera a livello uterino cooperando al suo ispessimento tissutale, aumentando i fluidi extracellulari, e stimolando l'assorbimento di sodio inducendo, così, ritenzione idrica ed edema; ma agisce anche a livello oculare svolgendo funzioni simili: regola infatti lo stato di idratazione corneale e i livelli di sodio e cloro presenti. Per quanto riguarda le variazioni di curvatura e spessore corneale osservate, si riporta di seguito un grafico dei valori ottenuti (FIGURA 17). Si evidenzia come questi dati siano strettamente dipendenti dalle fasi mestruali corrispondenti: lo spessore corneale massimo, per esempio, si riscontra attorno al periodo dell'ovulazione (coincidente con il picco di estrogeno secreto dal follicolo). Anche il massimo appiattimento corneale verticale e orizzontale corrisponde ad un'elevata presenza di estrogeno e progesterone (attorno al 2-3 giorno). La massima curvatura corrisponde invece, al 23° giorno, quando la presenza di tali ormoni inizia a decrescere. A detta della stessa Patricia M. Keily però, sebbene siano stati riscontrati cambiamenti conformazionali corneali simili nelle 6 ragazze diciannovenni, tali dati sono poco attendibili e fortemente soggettivi. Ciò è dovuto: in primo luogo all'esiguo numero di soggetti esaminati; in secondo luogo dal diverso ritmo del ciclo mestruale, differente da donna a donna (FIGURA 18-19).⁹⁰ Va, tuttavia, sottolineato che queste alterazioni topografiche e lacrimali, ricorrenti mensilmente, possono avere un'utilità clinica non solo circoscritta all'indagine conoscitiva del DED qui trattata, ma anche relativa all'eventuale scelta del miglior materiale per la lente a contatto o/e del miglior sostituto lacrimale per le donne in questa fase della vita.

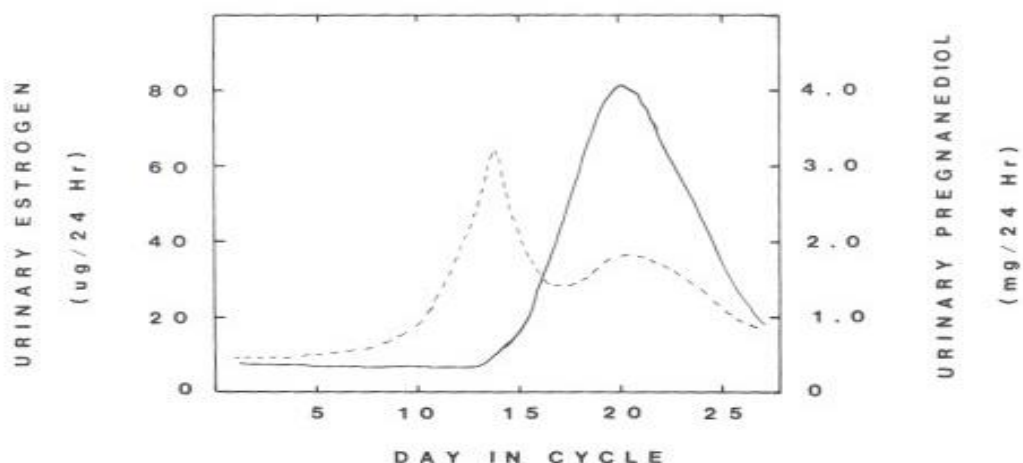


Figura 16- Il grafico riporta le variazioni dei livelli di estrogeno e pregnandiolo presenti nelle urine durante il ciclo mestruale. Reprinted from: P.M. Kiely et al. *Menstrual Cycle Variations of corneal Topography and Thickness*. American Journal of Optometry & Physiological Optics. 1983.

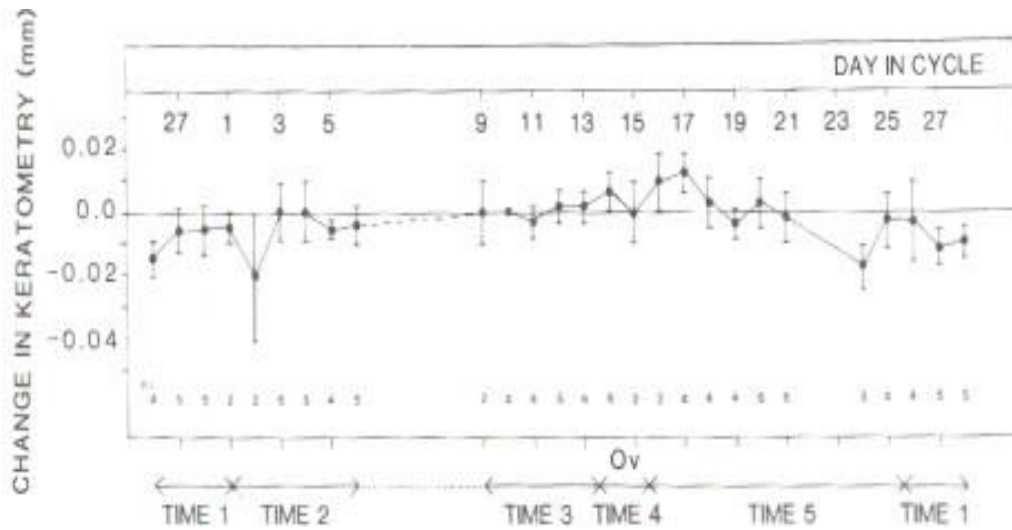


Figura 17: Variazioni di curvatura del raggio corneale orizzontale (dati ricavati mediante uso di cheratometro) durante il periodo mestruale di 6 ragazze. I valori positivi indicano appiattimento corneale. Reprinted from: P.M. Kiely et al. *Menstrual Cycle Variations of corneal Topography and Thickness*. American Journal of Optometry & Physiological Optics. 1983.

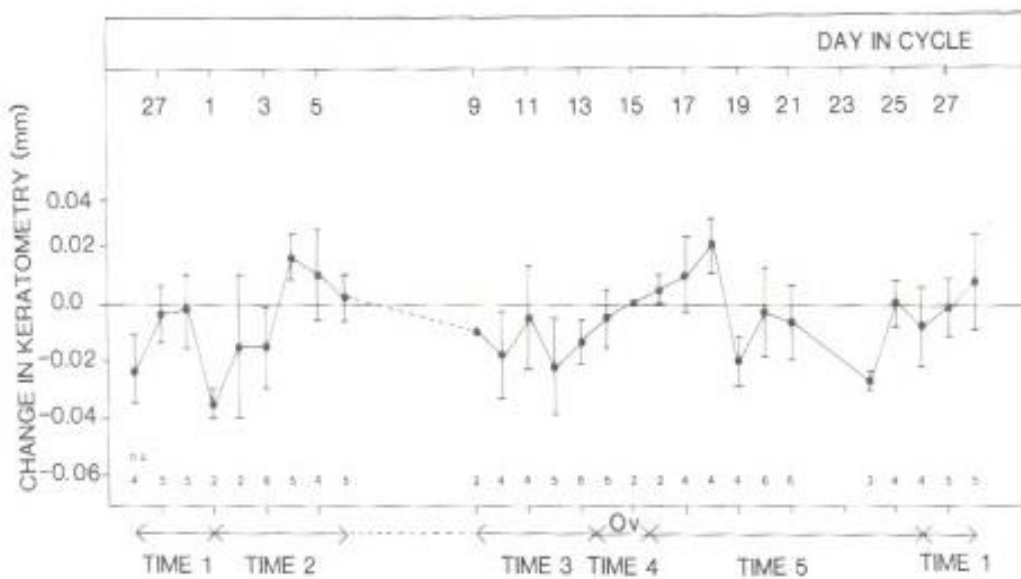


Figura 18- variazioni di curvatura del raggio corneale verticale (dati ricavati mediante uso di cheratometro) durante il periodo mestruale di 6 ragazze. I valori positivi indicano appiattimento corneale. Reprinted from: P.M. Kiely et al. *Menstrual Cycle Variations of corneal Topography and Thickness*. American Journal of Optometry & Physiological Optics. 1983.

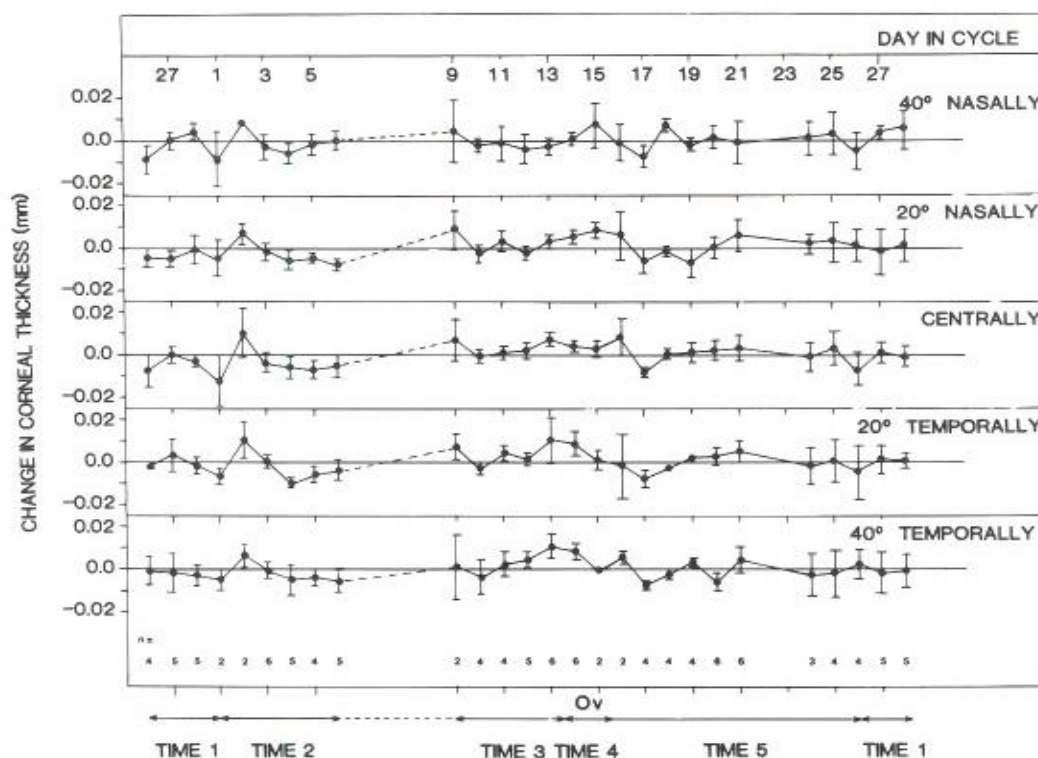


Figura 19- variazioni di spessore corneale centrale e periferico durante il ciclo mestruale di 6 ragazze. I valori positivi indicano un ispessimento corneale. Reprinted from: P.M. Kiely et al. *Menstrual Cycle Variations of corneal Topography and Thickness*. American Journal of Optometry & Physiological Optics. 1983.

4.3 EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SUL FILM LACRIMALE E SULLA CORNEA

La gravidanza, come d'altronde, il ciclo mestruale, è un'altra delle fasi ormonali a cui è sottoposta la donna. Durante la gestazione il corpo femminile cambia per la protezione del feto, nonché per favorire la sua crescita e la sua nascita: tra le più significative alterazioni distinguibili (emodinamiche, metaboliche ecc..) si annovera anche quella ormonale. Si osserva, nello specifico, un aumento dei livelli di estradiolo, progesterone e di renin-angiotensina durante la gravidanza. Il primo, in particolare, è noto stimolare la sintesi dell'ossido nitrico, implicato nella vasodilatazione e nell'aumento della pressione arteriosa nella fase luteale del ciclo mestruale e nella gestazione.

L'influenza dell'estradiolo sull'organismo e sulla sua omeostasi, tuttavia, non è altro che uno degli esempi esplicativi la significativa azione ormonale. L'effetto che gli ormoni hanno sugli organi delle donne in stato di gravidanza, può coinvolgere infatti, anche il

sistema immunitario: è stata, di fatto, riscontrata una decrescita delle cellule immunitarie, nonostante i livelli costanti di immunoglobuline. Numerosi studi hanno, inoltre, analizzato i cambiamenti indotti dalla gravidanza sulle strutture oculari e le loro funzionalità. Sembrerebbero essere coinvolte di fatto: le palpebre, il cristallino, la coroide, nonché il film lacrimale, la cornea e la relativa refrazione.

Significative fluttuazioni sono state osservate anche nella pressione intraoculare e nell'ampiezza del campo visivo.

Per quanto concerne il film lacrimale, anche la gravidanza risulta contribuire alla prevalenza di DED nelle donne: in questa fase si è osservata, infatti, una riduzione della qualità e quantità delle lacrime secrete. Tale peggioramento della funzione lacrimale non sembrerebbe tuttavia essere associato ad un aggravamento della sintomatologia avvertita. La gravidanza appare influenzare indirettamente il film lacrimale, in primo luogo agendo sulla distruzione delle cellule acinari lacrimali e, in secondo luogo, modulando la produzione di TGF- β ¹ (Transforming Growth Factor- β 1) e di EGF (Epidermal Growth Factor) nelle cellule duttali ghiandolari attraverso l'azione proflogistica esercitata dalla prolattina. Sembra, inoltre, che il numero delle gravidanze correli direttamente con la gravità della disfunzione lacrimale⁹² e l'insorgenza di patologie oculari coinvolgenti il film pre-corneale e la cornea sottostante.

A livello corneale, invece, le alterazioni dei livelli ormonali delle donne incinte, comporterebbero una serie di variazioni topografiche. Secondo le ricerche eseguite da M. Millodot e Lamont⁹³ (1974), sembra che molti degli avvenimenti che si verificano durante il periodo premenstruale e, in genere, in quello mestruale si ripresentino anche durante la gravidanza: uno di questi concerne la sensibilità corneale che, oltre appunto a decrescere durante il periodo premenstruale, appare diminuire anche durante la gestazione. Ulteriori studi relativi specificatamente alla sensibilità corneale durante la gravidanza, evidenziano una maggior soglia di sensibilità corneale (Corneal Touch Thresold (CTT)) nelle donne

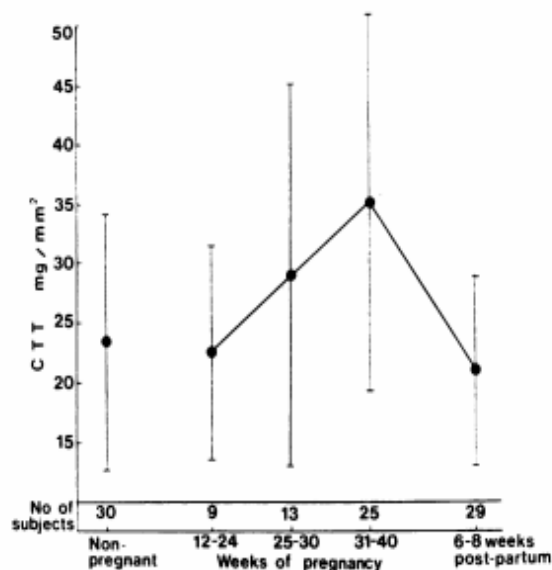


Figura 20- grafico riportante la soglia di sensibilità corneale media (CCT) del gruppo controllo (donne non in gravidanza) e delle donne esaminate durante il periodo di gravidanza e dopo il parto. Le linee verticali rappresentano la deviazione standard ± 1 . Reprinted from: M. Millodot, A. Lamont. *Influence of menstruation on corneal sensitivity*. Br J. Ophthalmol., 1974 Aug; 58(8): 752-756

incinta, che aumenta settimana dopo settimana durante la gestazione, con un picco massimo al termine della gravidanza stessa. La figura a lato (FIGURA 20) illustra una significativa differenza di CTT tra donne incinte e non incinte specificatamente attorno alla 31-40^a settimana. Non sono generalmente presenti importanti discrepanze tra CTT preparto e postparto. Lo studio eseguito, sostiene che la riduzione della sensibilità corneale nelle donne in stato di gravidanza sia attribuibile o, per lo meno, spesso correlata, al sovrappeso e alla ritenzione idrica (osservabile anche in altri distretti corporei come mani e caviglie). L'aumento di edema corneale rilevato, inoltre, sebbene non sia l'unico responsabile dell'aumento di CTT, potrebbe essere una possibile spiegazione della diminuzione di sensibilità, e potrebbe essere la causa delle variazioni topografiche corneale precedentemente citate e di ptosi. Non è dunque consigliabile, secondo Millodot, prescrivere una nuova correzione ottica alla paziente se non 6-7 settimane dopo il parto:⁹⁴ tali variazioni corneali potrebbero causare infatti una minor tolleranza delle lenti a contatto.⁹⁵

La gravidanza potrebbe inoltre essere un fattore di rischio della progressione del cheratocono.⁹⁶

Va infine aggiunto che anche durante il periodo dell'allattamento, dove il coinvolgimento degli ormoni è di grande entità, sono stati osservati diversi cambiamenti conformazionali corneali e costitutivi lacrimali, seppur meno significativi ed evidenti.

4.3.1 ANTICONCEZIONALI E FILM LACRIMALE

L'analisi relativa all'influsso degli ormoni sulla superficie oculare femminile non deve escludere l'influenza ormonale esercitata dai metodi contraccettivi (OC). La pillola anticoncezionale o pillola contraccettiva, in particolar modo, è un farmaco contraccettivo ormonale che agisce grazie alla piccola quantità di estrogeno e di progestinico presenti. Come si ricorderà, il meccanismo dell'ovulazione è controllato da un complesso sistema ormonale a tre livelli: nel sistema nervoso centrale l'ipotalamo produce, con una modalità propulsoria, un ormone (GnRH) di rilascio delle gonadotropine; questo agisce sull'ipofisi anteriore inducendo la produzione di due ormoni, detti rispettivamente FSH (ormone follicolo-stimolante) e LH (ormone luteinizzante), che agiscono sull'ovaia determinando gli eventi che comportano la maturazione del follicolo e l'ovulazione. La secrezione di questi due ormoni nell'ipofisi è tuttavia soggetta ad un meccanismo di controllo (feedback negativo) da parte dell'estradiolo prodotto dalle ovaie: infatti, ad un aumento della produzione di estradiolo corrisponde una riduzione della secrezione di FSH e LH,

probabilmente dovuta ad una ridotta sensibilità delle cellule ipofisarie all'ormone stimolante (GnRH). Anche il progesterone prodotto dalle ovaie inibisce il rilascio di LH. L'estrogeno e il progestinico contenuti nella pillola, simulano gli effetti degli ormoni naturali inibendo, in sintesi, gli eventi ormonali che inducono l'ovulazione.⁹⁷⁹⁸ Tuttavia, proprio perché gli ormoni contenuti nelle pillole contraccettive simulano gli effetti degli ormoni naturali e modulano le fasi del ciclo mestruale, essi possono essere causa di complicazioni e alterazioni in moltissimi distretti tra cui la superficie oculare. Nonostante ciò, Tomlinson et al.⁹⁹ non hanno riscontrato significative differenze nell'osmolarità del film lacrimale (test del BUT), nel tempo di evaporazione e nel volume delle donne facenti uso di OC rispetto ai casi controllo. Si deve tuttavia precisare che la letteratura scientifica a disposizione non è molto vasta e non fornisce ancora dati conclusivi a riguardo; si ritiene comunque che la presenza di etinil-estradiolo negli OC, cioè di estrogeni di sintesi, potrebbe essere in ogni caso in grado di incrementare la produzione di SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), influenzando negativamente la biodisponibilità degli androgeni circolanti. A ciò potrebbe aggiungersi un'indotta riduzione delle cellule mucipare caliciformi a livello congiuntivale nelle donne sotto terapia contraccettiva ormonale.

Un'indagine del 2013 inerente alla relazione esistente tra lenti a contatto, contraccettivi e segni e sintomi DED in giovani donne, evidenzia tuttavia che l'osmolarità lacrimale non sembra essere strettamente influenzata né dall'OC né dall'utilizzo di LaC. L'uso combinato di entrambi i presidi potrebbe però essere un fattore di rischio il DED.¹⁰⁰

4.4 LA MENOPAUSA

Il termine dell'età fertile della donna (tra i 45 e i 55 anni) coincide con la menopausa, quella fase in cui si assiste alla permanente perdita della funzionalità ovarica. In questo periodo si osservano nella donna una serie di cambiamenti trofici, metabolici, sessuali e psicologici, i quali coinvolgono inevitabilmente anche le strutture oculari e il loro assetto. Dal punto di vista biochimico, infatti, la progressiva riduzione della produzione ovarica di androgeno, estradiolo e progesterone induce, tra le altre cose, un incremento di estrogeni di provenienza periferica che va ad alterare l'omeostasi della superficie oculare. Ciò è anche dovuto ad un aumento della concentrazione delle gonadotropine (specie dell'FSH: Follicle Stimulating Hormone) e ad una lenta riduzione della produzione di androgeni surrenalici (DHEAS). Nello specifico, la deprivazione ormonale correlata alla menopausa fisiologica, aumenta il rischio di disfunzione della superficie oculare con secchezza, ridotto volume

lacrimale ed iperemia della congiuntiva bulbare; gli indici di funzione lacrimale (osmolarità, volume, test di Schirmer) correlano inoltre con i livelli di testosterone circolante. Durante la menopausa si verifica, inoltre, un aumento dell'espressione di mucine nel film lacrimale (in particolare MUC1 e MUC16): questo sembra associarsi prevalentemente ad un peggioramento della sintomatologia avvertita piuttosto che ad un effettivo scadimento della funzione lacrimale dei test specifici.¹⁰¹

La menopausa inoltre, e gli anni che la precedono, sono caratterizzati da cambiamenti che non interessano solo il film lacrimale ma coinvolgono, ancora una volta, anche la cornea. Tali cambiamenti corneali includono: variazioni dello spessore, della curvatura e della sensibilità corneale. Questi parametri, interessanti sia per la prescrizione di lenti a contatto quando necessario, sia per l'eventuale chirurgia refrattiva, sono, ugualmente alle altre fasi fisiologiche e non qui affrontate, dipendenti dagli ormoni. Per quanto concerne la cornea infatti, N. Keskin et al. hanno dimostrato nel loro studio una significativa decrescita di CCT (Central Corneal Thickness) nella post-menopausa in confronto alla premenopausa ($521,18 \pm 73,97 \mu\text{m}$ rispetti $561 \pm 42,84 \mu\text{m}$): ciò sembrerebbe essere strettamente dovuto ai livelli di estradiolo presenti.¹⁰² Si ricorderà che anche nel periodo fertile era presente una relazione biunivoca tra ormoni e cornea.

La curvatura corneale, invece, non sembra differire tra il periodo immediatamente precedente la menopausa e quello successivo. I valori di curvatura corneale centrale orizzontale e verticale pre- e post- menopausa sono rispettivamente: $43.5 \pm 1.25 \text{ D}$, $44.1 \pm 1.53 \text{ D}$ (pre) $43.9 \pm 1.4 \text{ D}$, $44.6 \pm 1.3 \text{ D}$ (post).¹⁰³ Sebbene non ci siano grandi differenze tra le due coppie di valori, tuttavia si è riscontrata una forte correlazione tra i parametri di curvatura corneale orizzontale e i livelli di estrogeno durante il periodo post-menopausa: si ritiene che la decrescita di tali livelli induca un diminuzione di curvatura del meridiano orizzontale. Il meridiano verticale invece non appare subire relative modificazioni indotte dall'ormone.

Si puntualizza tuttavia, che i processi che hanno luogo a livello della superficie oculare non sono ancora del tutto chiari; ciò nonostante risulta ancora una volta evidente il ruolo degli ormoni nel controllo, nella regolazione e nell'alterazione dell'omeostasi delle strutture lì presenti. Negli ultimi anni, sono emersi trattamenti atti a sovvertire tale alterazione dei costituenti della superficie oculare: uno di questi è la terapia ormonale sostitutiva (HRT). È stato dimostrato che donne in terapia HRT presentano una minor prevalenza di sintomi riferibili a DED ed ottengono migliori performance al test di Schirmer (che valuta l'aspetto quantitativo della produzione lacrimale). La HRT sembrerebbe manifestare effetti benefici sulla morfologia delle cellule epiteliali congiuntivali, sull'espressione di perossidasi nel

liquido lacrimale (enzimi ad azione antiossidante ed antimicrobica) e sulla quantità e qualità della produzione lacrimale. D'altra parte, i dati derivanti dal Women's Health Study, condotto su oltre 25.000 donne, dimostrano invece, come la prevalenza di occhio secco sia significativamente maggiore in donne sottoposte a HRT (6,67%), specie se a base di soli estrogeni (9,05%), rispetto ai soggetti controllo (5,93%) e come spesso la sintomatologia si manifesti proprio in coincidenza con l'inizio della terapia sostitutiva.¹⁰⁴ Quest'ultima asserzione, sebbene sia confermata da ulteriori studi, non appare tuttavia affidabile: essi non forniscono alcuna informazione, infatti, sull'eventuale utilizzo di lenti a contatto delle donne sottoposte a tale studio, o di altri farmaci attivi assunti sulla superficie oculare. Del resto, le terapie ormonali sostitutive non sono tutte uguali. Esse si distinguono in base alla composizione, al rapporto estrogeni/progestinici, all'attività progestinica (se a carattere neutro o anti-androgenico), alla via di somministrazione (per osmosi, transdermica, intrauterina...); è importante poi considerare l'ampia variabilità introdotta da parametri quali l'età della donna, le co-morbilità (come dislipidemie, resistenza insulinica o allergie), il concomitante utilizzo di farmaci (come le statine, gli anti-ipertensivi o i farmaci attivi sul sistema immune), nonché le pregresse patologie o interventi oculari: la necessità di tener conto di uno scenario tanto vasto rende ragionevole, almeno in parte, l'esistenza di studi aventi riscontri discordanti sulla correlazione tra HRT e il DEDCS.

Di recente interesse è invece il capitolo sul ruolo dei fitoestrogeni sulla superficie oculare. Con questo termine si intende qualsiasi molecola non steroidea, prodotta dal mondo vegetale, che si lega al recettore degli estrogeni modulandone l'azione. Fonti alimentari di fitoestrogeni sono la soia, i cereali, le noci, i legumi, le crucifere. I potenziali effetti sull'organismo umano sono risultano molteplici, potendo infatti agire sulla fertilità, sullo sviluppo, sul sistema immunitario e su quello cardiovascolare, sia dal punto di vista del profilo lipidico che da quello della reattività vascolare. Un recente studio ha dimostrato come l'introito con la dieta di fitoestrogeni associati ad antiossidanti (isoflavoni 200 mg + acido lipoico 100 mg + olio di pesce 180 mg) possa migliorare significativamente i segni ed i sintomi di secchezza oculare nelle donne in post-menopausa.

Va infine aggiunto che, essendo gli androgeni gli ormoni sessuali maschili per eccellenza, questi disordini a livello della superficie oculare si verificano, similmente alle donne (seppur in misura minore), anche negli uomini durante l'andropausa. L'andropausa, tuttavia, un complesso di fenomeni di ordine fisiologico e psichico riferibili al declino dell'attività funzionale del testicolo e al conseguente abbassamento dei livelli di androgeni, è una sindrome cronologicamente mal delimitabile. Contrariamente a quanto avviene nel climaterio femminile, infatti, in cui la scomparsa dei flussi mestruali costituisce un

momento fisiologico chiaramente individuabile e di preciso significato, l'andropausa non è facilmente identificabile. Numerosi studi di tipo trasversale e longitudinale, tra cui il Baltimore Longitudinal Study of Aging (1958-1978), il Massachusetts Male Aging Study (1987-2004) e l'European Male Aging Study (2002-2011), hanno dimostrato la progressiva diminuzione di concentrazione di testosterone con l'avanzare dell'età, processo che ha inizio nella terza decade di vita e che prosegue lentamente nei periodi successivi.

4.5 LA VECCHIAIA: L'ULTIMA E INEVITABILE FASE FISIOLÓGICA

L'invecchiamento provoca, sia nell'uomo che nella donna, oltre a modificazioni organiche interne, anche alterazioni delle aree superficiali (in quanto maggiormente esposte alla luce) quali: sclerosi vasale, assottigliamento e atrofia della cute, appiattimento dell'interfaccia dermo-epidermica, e ridotta funzionalità delle ghiandole sudoripare e sebacee. A livello della sostanza fondamentale inoltre, diminuisce la quantità di proteoglicani e in particolare dell'acido ialuronico; a ciò consegue una diminuzione del contenuto idrico cutaneo e della quantità di collagene, che altera la sua struttura molecolare e comporta una riduzione dell'elasticità cutanea.

Questa fase della vita, comune in entrambi i sessi, risulta essere più lineare negli uomini: si osserva infatti una relazione piuttosto costante tra l'invecchiamento dell'organismo (della cute, in particolare) e l'avanzare dell'età. Nella donna, invece, si denota un decadimento più rapido soprattutto durante il climaterio, il periodo che segue la menopausa. Sia l'ipoestrogenismo che l'ipoprogesteronismo infatti, che caratterizzano il pattern ormonale post-menopausale, sembrerebbero contribuire fortemente alle modificazioni cutanee in quanto entrambi gli ormoni hanno recettori specifici sui fibroblasti del derma e ne stimolano la proliferazione e l'attività; la diminuzione di tali ormoni nell'organismo induce, quindi, un processo di degradazione e morte dei fibroblasti stessi. La carenza estrogenica, in particolare determina inoltre una ridotta produzione di collagene, un aumento dei legami crociati tra le fibre collagene e, infine, una diminuzione del flusso ematico e del contenuto di acqua con conseguente riduzione dello spessore cutaneo.¹⁰⁵

Anche l'occhio, al pari della cute, è coinvolto nelle variazioni indotte dall'assetto ormonale relative all'invecchiamento. Le alterazioni che hanno luogo a livello della superficie oculare durante il periodo dell'adolescenza e del ciclo mestruale, della gravidanza e della menopausa, relazionate e dipendenti dai livelli ormonali, si verificano inevitabilmente anche in questa fase della vita. In questo periodo, entrambi i sessi sono fortemente esposti

all'incidenza di DED.¹⁰⁶ La riduzione degli estrogeni (specificatamente nelle donne), e la presenza di livelli sierici di androgeni al di sotto della norma (bassi livelli di testosterone, come detto in precedenza, potrebbero infatti essere fattori inducenti discomfort oculare e secchezza anche nell'uomo durante l'andropausa) potrebbero motivare l'aumento dell'incidenza di tale patologia in età senile. Il DED potrebbe essere, infatti, l'esito ultimo di un ambiente privo di antiinfiammatori e presentante secrezione ed accumulo di citochine. Tale ipotesi è avvalorata da studi sperimentali effettuati su conigli albinici New Zealand caratterizzati da deficienza androgenica: è stata riscontrata una degenerazione della struttura e della funzionalità della ghiandola lacrimale dovuta a processi apoptotici ed alla presenza di cellule presentanti l'antigene sulla superficie delle cellule acinose, che aumentano l'infiltrazione linfocitaria della ghiandola.

All'aumento dell'incidenza del DED relativo all'età concorre anche uno scarso volume acquoso del film lacrimale, il quale risulta essere di circa 1 μ L inferiore rispetto a quello dei giovani. La qualità della lacrima appare, inoltre, di gran lunga inferiore nei costituenti rispetto a un film lacrimale standard-ottimale. Anche questo fattore, in base a quanto ampiamente trattato nel Terzo Capitolo, è strettamente dipendente dall'influsso ormonale sulla ghiandola lacrimale e sulle ghiandole accessorie. Lo stesso avviene a livello della ghiandola di Meibomio, dove i lipidi polari e apolari secreti appaiono essere infatti costituiti da ioni molto differenti da quelli costituenti lo strato lipidico giovanile.

Negli anziani è, inoltre, diffuso il fenomeno dell'epifora, la condizione nella quale si osserva l'uscita della lacrima dovuta alla condizione dell'ectropion senile, una lassità del muscolo orbicolare (e più precisamente del piatto tarsale) e dei legamenti cantali che non hanno più la tensione sufficiente a contrastare la forza di gravità: la palpebra inferiore si estroflette, quindi, verso l'esterno. L'epifora tuttavia può anche essere dovuta alla chiusura dei puntini lacrimali. Anche questo potrebbe essere un fattore concorrente all'insorgenza di DED: una maggior superficie oculare esposta, una minor efficiente distribuzione dello strato preoculare correlato a una dislacrimia dovuta ad un'alterazione dell'ormonale alterato induce, tra le altre cose, un maggior aumento dell'evaporazione del film lacrimale stesso e un incremento della probabilità di contrarre disfunzioni oculari superficiali.

Un altro cambiamento relativo all'età, è la forte tendenza della cornea ad alterare la sua conformazione. Sebbene tali variazioni non siano direttamente relazionate al DED, una breve analisi delle stesse può comunque risultare utile: le modificazioni morfologiche corneali, trattate in ogni paragrafo, permettono infatti non solo di comprendere più a fondo l'entità dell'influenza ormonale e della fisiologia nelle strutture oculari, ma anche di fornire informazioni valide per un eventuale applicazione di lenti a contatto.

In età geriatrica e in entrambi i sessi (seppur in percentuale maggiore nei soggetti maschili),¹⁰⁷ si è osservata una progressiva modificazione dell'asse dell'astigmatismo presente, tendente al contro regola. Ciò è probabilmente dovuto alla diminuzione della pressione sul meridiano corneale orizzontale.¹⁰⁸ Uno studio eseguito un anno prima aveva anch'esso asserito che i soggetti con astigmatismo aumentavano negli anni, ma ipotizzava che l'asse dell'astigmatismo ruotasse progressivamente verso un astigmatismo contro regola presumibilmente per il fatto che le variazioni dell'astigmatismo corneale erano relazionate a quelle dell'astigmatismo interno.¹⁰⁹

5 LA DIVERSA PERCEZIONE DEL DOLORE NEL DED TRA I SESSI

Oltre alle difformità anatomiche e fisiologiche-ormonali presenti nei due sessi, sono state individuate anche differenze nella percezione del dolore, e in particolar modo nella percezione del dolore oculare in presenza di DED.

Studi epidemiologici e dati di laboratorio hanno dimostrato significative evidenze cliniche e sperimentali sulla diversa percezione del dolore nei due sessi e nei due generi.¹¹⁰ Numerose ricerche affermano che gli uomini avrebbero una maggior soglia del dolore delle donne. Lo stesso sembrerebbe verificarsi anche in età infantile e in quella adolescenziale.¹¹¹ Tale difformità potrebbe essere dovuta alle differenze intrinseche dei due sessi, ovvero a differenze ormonali e genetiche presenti nella neurochimica celebrale. Studi eseguiti sugli animali forniscono una chiara immagine di tali difformità di genere. In uno studio eseguito sui ratti, per esempio, Liu et al. hanno riscontrato una forte interdipendenza tra sesso e tipo di dolore provato: tale correlazione avrebbe manifestato la presenza di anti-nocicettori (riducenti, quindi, la percezione dello stimolo doloroso) mediati da proteina specifica (Dyn) associata a recettori oppioidi kappa (KOR). Il sesso e il tipo di dolore risultano essere importanti fattori coinvolti nel processo di anti-nocicezione Dyn/KOR.¹¹² Anche la risposta dopaminergica al dolore sembrerebbe tuttavia svolgere un importante ruolo nell'alleviamento dello stesso.

Oltre ai fattori di natura neurochimica coinvolti nella percezione del dolore, tuttavia, concorre anche la psiche: uno studio eseguito su popolazione anziana affetta da malattie croniche, ha evidenziato che le donne tenderebbero in misura maggiore degli uomini ad adottare strategie psicologiche quali l'accettazione e la non considerazione della condizione di dolore.¹¹³

Gli specialisti dovrebbero tenere in considerazione tale aspetto nel trattamento dei pazienti, consapevoli delle difformità di genere nella percezione del dolore e nelle modalità di alleviamento dello stesso. Avere una soglia del dolore e una tolleranza più bassa potrebbe sottoporre il sesso femminile a un possibile inadeguato trattamento del dolore.

SECONDA PARTE

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA PREVALENZA DELLA SINDROME DA OCCHIO SECCO (DED)

INTRODUZIONE

La Prima Parte di questo elaborato mirava a riportare e argomentare tutti quei dati, ricavati dalla letteratura, che evidenziavano l'interazione tra età, sesso e ormoni e il DED. Gli studi citati, infatti, analizzavano non solo la prevalenza della patologia in esame, ma anche alcuni dei principali fattori endogeni coinvolti. La Seconda Parte qui trattata, invece, si basa su un'indagine conoscitiva relativa al DED, volta a rilevare, sperimentalmente, la prevalenza di tale disfunzione stratificandola nei fattori precedentemente enunciati (età e sesso).

Al fine di comprendere al meglio lo studio analitico che segue, è tuttavia necessario introdurre e descrivere brevemente i questionari utilizzati in questa indagine:

- il **questionario di McMonnies** (McMonnies Dry Eye History Questionnaire), rientrante tra i 12 questionari validati relativi all'occhio secco, consiste in 12 domande, la maggior parte delle quali caratterizzate da risposta dicotoma (si/no). Questo questionario, utilizzato nell'indagine conoscitiva qui effettuata, è uno dei test di screening per il DED maggiormente impiegato sulla popolazione. Tra le varie domande si includono quelle relative all'uso di lenti a contatto, a pregresse condizioni di occhio secco, e all'eventuale sintomatologia accusata in determinati ambienti.
- il **questionario OSDI** (Ocular Surface Disease Index), anch'esso tra i questionari convalidati, è quello più utilizzato per la misurazione della severità della patologia: costituito da 12 domande, indaga sui sintomi oculari del soggetto in esame e sugli effetti che essi comportano nelle attività di vita quotidiana.

La diversa natura di questi due questionari non solo ha permesso l'individuazione della prevalenza di tale disfunzione, ma ha anche fornito informazioni utili relativamente a specifiche sintomatologie e a possibili fattori di rischio estrinseci. Si riportano i due questionari nella sezione METODO.

Va aggiunto inoltre, che a tali questionari sono stati associati anche: una serie di domande (non validate, a solo scopo di indagine) specifiche ed esclusive per le donne, inerenti al

comfort oculare e alle fasi ormonali, e una scala VAS (Scala Visiva Analogica) modificata, mirante a valutare il comfort oculare del soggetto da 0 a 10.

OBIETTIVO

Indagare sulla prevalenza e la sintomatologia del DED tramite la divulgazione di questionari validati e non validati, allo scopo di esaminare l'influenza del sesso, degli ormoni e dell'età in tale disfunzione su popolazione casuale-mista, e di analizzare eventuali interazioni esistenti tra le variabili considerate.

METODO

Il metodo utilizzato in questa indagine conoscitiva consiste nella distribuzione/divulgazione di un unico plico (o link) ad un campione casuale-misto (341 persone: 137 (M); 204 (F)) contenente: due questionari (McMonnies e OSDI); una scala di VAS inerente al comfort oculare; e una serie finale di 8 domande rivolte esclusivamente alle donne.

I partecipanti ammessi a questa indagine dovevano rispettare due requisiti essenziali: avere un'età minima di 18 anni ed essere di razza caucasica.

I dati raccolti in forma anonima, inoltre, sono stati fin da subito suddivisi in 4 gruppi in base al tipo di popolazione indagata e alla loro nazionalità:

- soggetti dell'Ambulatorio Cornea della Clinica Oculistica di Padova ai quali è stato consegnato un plico cartaceo contenente i questionari;
- soggetti reclutati nel Centro Ottico-Optometrico Giorgione di Noale (VE) ai quali è stato consegnato, ugualmente al gruppo precedente, un unico plico cartaceo;
- soggetti casuali tedeschi ai quali è stato inviato il link del questionario online in versione tedesca (tali soggetti sono conoscenti, e amici/parenti di quest'ultimi);
- soggetti casuali italiani ai quali è stato inviato il link del questionario online (tali soggetti sono conoscenti, e amici/parenti di quest'ultimi).

Questa divisione è stata pensata al fine di poter eventualmente risalire ai singoli dati dei gruppi qualora fossero emersi risultati anomali, e di individuare le possibili peculiarità e difformità presenti tra i gruppi stessi. I dati raccolti sono sempre stati stratificati ed analizzati mediante le variabili del sesso e dell'età (suddivisa nelle seguenti fasce: <25; 25-45; >45). Si puntualizza, inoltre, che le due modalità di indagine (cartacea e online) erano costituite dalle stesse identiche domande; anche la traduzione da italiano a tedesco è stata la più fedele possibile.

Infine, il periodo di tempo durante il quale è avvenuta la distribuzione/divulgazione dei questionari e la raccolta dei dati, è compreso tra il 26 Marzo e il 17 Maggio 2018.

➤ ANALISI STATISTICA

La sintesi descrittiva dei parametri valutati è stata eseguita mediante i consueti metodi della statistica descrittiva: frequenza assoluta e relativa (percentuale) per le variabili qualitative; media, deviazione standard, intervallo di variazione (range) per quelle quantitative.

Le risposte alle domande dei questionari sono state trattate in maniera semi-quantitativa utilizzando il codice numerico con cui sono state identificate le risposte qualitative (es. 0=no, 1=non so, 2=sì). In tal modo un valore medio basso indica tendenzialmente l'assenza della problematica, un valore medio alto indica tendenzialmente la presenza della problematica.

Preliminarmente è stata condotta un'analisi di qualità delle risposte ai questionari da parte dell'intero campione di rispondenti senza distinguere per tipologia: la verifica dell'attendibilità delle risposte di ciascun questionario – prima, seconda e terza parte – è stata effettuata mediante un'analisi fattoriale delle stesse ed il successivo confronto della struttura di fattori risultante (numero di fattori significativi, distribuzione delle domande tra i fattori, coefficiente di inclusione di ciascuna domanda nel fattore principale) con quella dimostrata dai lavori di validazione pubblicati in letteratura.

Successivamente l'analisi specifica di questa parte sperimentale della tesi ha riguardato:

1. L'associazione tra parametri qualitativi. Tale analisi è stata effettuata mediante test del Chi-quadrato applicato alle tabelle di contingenza.
2. L'associazione tra le caratteristiche del campione e la risposta alle domande dei questionari. Un modello statistico di Analisi della Varianza (ANOVA) a tre fattori: sesso, classe di età (<25, 25-45, >45 anni) e tipologia del campione (questionario online, questionario cartaceo, pazienti dell'ambulatorio oculistico, rispondenti di lingua tedesca) è stato applicato singolarmente a ciascuna risposta al questionario. Qualora il test rifiutasse in maniera statisticamente significativa l'ipotesi nulla di uguaglianza tra le medie si è proceduto, per i fattori "classe di età" e "tipo di campione", ad un test *post-hoc* per confronti multipli con correzione di Bonferroni al fine di individuare puntualmente le differenze.

Tutte le analisi sono state eseguite mediante software statistico SAS® v.9.3 su personal computer. I test statistici sono stati valutati come significativi se $P < 0.05$.



QUESTIONARIO SUL COMFORT OCULARE

(1^ PARTE)

Data.....

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

Sesso: M F

Età: <25 Tra 25 e 45 >45

Uso LaC: Non uso LaC RGP Morbide

1)	Accusa qualcuno dei seguenti sintomi oculari?
	<input type="checkbox"/> Bruciore <input type="checkbox"/> Pizzicore <input type="checkbox"/> Sensazione di corpo estraneo <input type="checkbox"/> Secchezza <input type="checkbox"/> Indolenzimento
2)	Con quale frequenza?
	<input type="checkbox"/> Mai <input type="checkbox"/> Qualche volta <input type="checkbox"/> Spesso <input type="checkbox"/> Costantemente
3)	Le sono mai stati prescritti colliri per la secchezza oculare?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so
4)	Ha problemi di artrite?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so
5)	Ha problemi con la tiroide?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so
6)	Accusa secchezza delle mucose del naso, della bocca, della gola o della vagina?

	<input type="checkbox"/> Mai <input type="checkbox"/> Qualche volta <input type="checkbox"/> Spesso <input type="checkbox"/> Costantemente
7)	I suoi occhi sono sensibili al fumo, allo smog, all'aria condizionata, al riscaldamento centralizzato?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so
8)	I suoi occhi si arrossano facilmente dopo aver nuotato in piscina?
	<input type="checkbox"/> Non effettua nuoto <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Talvolta
9)	Assume qualcuno dei seguenti farmaci?
	<input type="checkbox"/> Antistaminici pastiche <input type="checkbox"/> Colliri antistaminici <input type="checkbox"/> Diuretici <input type="checkbox"/> Sonniferi <input type="checkbox"/> Tranquillanti <input type="checkbox"/> Contraccettivi orali <input type="checkbox"/> Medicamenti per ulcera duodenale, o per disturbi digestivi, per ipertensione arteriosa <input type="checkbox"/> altro
10)	I suoi occhi sono irritati o "asciutti" il giorno dopo aver assunto alcool?
	<input type="checkbox"/> Non beve <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Talvolta
11)	Ritiene di dormire con gli occhi parzialmente aperti?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Talvolta
12)	Ha gli occhi irritati al risveglio mattutino?
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Talvolta

QUESTIONARIO SUL COMFORT OCULARE (2^ PARTE)

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai
1. occhi sensibili alla luce					
2. sensazione di sabbia negli occhi					
3. dolore o irritazione negli occhi					
4. visione annebbiata					
5. visione insufficiente					

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

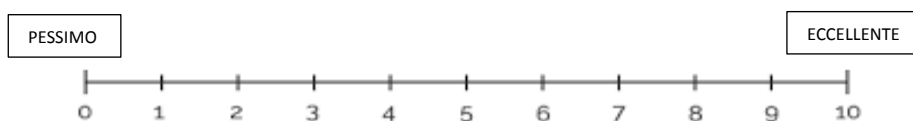
	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Come valuterebbe il Suo comfort oculare da 0 a 10?

(Apporre una X lungo la barra, nella posizione che meglio rappresenta la Sua condizione)



QUESTIONARIO SUL COMFORT OCULARE (3^ PARTE)

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

<p>1) Ha riscontrato un peggioramento lacrimale generale negli ultimi 10 anni?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p>2) Si ricorda di aver notato un peggioramento del comfort oculare in una delle seguenti fasi ormonali? (apporre anche più di una X)</p> <p><input type="checkbox"/> In età adolescenziale <input type="checkbox"/> Durante il ciclo mestruale <input type="checkbox"/> Durante la gravidanza <input type="checkbox"/> Dopo il parto <input type="checkbox"/> In menopausa</p> <p>3) Le sono mai stati prescritti/consigliati colliri o lacrime artificiali specifici al fine di migliorare il Suo comfort oculare nelle fasi precedentemente elencate?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p>
<p>1) Ha figli?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p>2) Se Sì, quanti?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> Tra 2 e 4 <input type="checkbox"/> Più di 4</p> <p>3) Si ricorda di un peggioramento lacrimale durante la fase di gravidanza?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non ricordo</p> <p>4) Si ricorda di un peggioramento lacrimale nel periodo successivo alla nascita di/dei suo/suoi figlio/i?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non ricordo</p>
<p>1) È in menopausa?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p>

Figura 21- Questionari utilizzati nell'indagine conoscitiva sulla prevalenza del DED.

RISULTATI

Il numero totale dei partecipanti a questa indagine (341) è stato suddiviso in base al sesso (137 maschi e 204 femmine) ed all'età 139 (<25), 89 (25-45) e 113 (>45) (si riporta a lato una tabella riassuntiva).

- Procedendo per ordine, similmente quindi alla disposizione dei questionari e delle domande del plico consegnato ai soggetti in esame, si analizzano innanzitutto i dati rilevanti emersi dal questionario di McMonnies. Fin da subito, si osserva il significativo e maggior uso di LaC nelle donne rispetto agli uomini (25% (F) e 13,9% (M) $P=0,012$) e la diminuzione del porto delle stesse in entrambi i sessi all'avanzare dell'età (28%, 19,1%, 12,3%

Età	Sesso		
	Maschi	Femmine	Totale
<25	55	84	139
	39,57%	60,43%	40,76%
	40,15%	41,18%	
25-45	41	48	89
	46,07%	53,93%	26,10%
	29,93%	23,53%	
>45	41	72	118
	36,28%	63,72%	33,14%
	29,93%	35,29%	
Totale	137	204	341
	40,18%	35,29%	100,00%

Figura 22- Tabella riassuntiva dei partecipanti totali esaminati, suddivisi in base al sesso e alle fasce d'età.

$P=0,0085$). Ciò escluderebbe l'ipotesi che l'uso delle LaC sia un fattore implicato nell'aumento della prevalenza del DED in età più avanzata. Verrebbe invece da supporre che il porto delle LaC, maggiore nelle donne, potrebbe contribuire alla prevalenza del DED nel sesso femminile. Analisi statistiche incrociate, tuttavia, non hanno correlato in maniera univoca il porto delle LaC a una maggior probabilità di secchezza oculare. Se da un lato, infatti, si è evidenziato un prevalente uso di collirio nelle portatrici di lenti a contatto che nei portatori; dall'altro si è comunque riscontrato un maggior uso di collirio nelle non portatrici rispetto ai non portatori. Ciò confermerebbe quanto affermato da S.P. Chen et al.:¹¹⁴ ovvero che le LaC di per sé non influiscono direttamente sulla secchezza oculare ma potrebbero essere un fattore contribuente all'insorgenza se combinato con altri. Anche per quanto concerne i colliri, il loro utilizzo è dipendente dal sesso ($0,336 \pm 0,730$ (M); $0,627 \pm 0,920$ (F). $P= 0,0008$), sebbene non appaia significativamente relazionato all'età ($P=0,2982$) e nemmeno al gruppo campione indagato ($P=0,0887$).

Appare evidente fin da subito l'indicativo ruolo del sesso nella prevalenza del DED. Nelle tabelle sotto-riportate si può infatti osservare come quasi tutte le condizioni e le sintomatologie indagate evidenzino la relazione tra sesso e tale prevalenza. Ogni domanda (eccetto quella relativa all'artrite e all'alcol evidenziate in grigio) riporta valori medi di risposta maggiori per il sesso femminile, ad indicare che le donne sono più predisposte e più sottoposte a fattori di rischio del DED degli uomini.

I valori di risposta del McMonnies che tuttavia meritano un'analisi più approfondita sono quelli inerenti ai problemi di tiroide ($P=0,0093$) -le cui alterazioni ormonali influiscono ampiamente sulle strutture della superficie oculare-, l'assunzione di farmaci (tra cui contraccettivi) e la secchezza delle mucose.

Per quanto concerne il primo fattore associato, uno studio più attento non ha evidenziato una significativa interazione tra problemi tiroidei e la sindrome da occhio secco. Nello specifico, sono stati valutati i punteggi totali del McMonnies e dell'OSDI dei soggetti manifestanti problemi tiroidei: solo circa il 23% degli appartenenti a questa categoria presentava un punteggio ≥ 10 nel McMonnies e ≥ 13 nell'OSDI. Da tale valore percentuale si potrebbe ipotizzare che una disfunzione tiroidea contribuisca all'incidenza del DED, sebbene non sia un fattore di rischio diretto. Ciò è dimostrato dal fatto che tra i soggetti indagati che avevano risposto "no" riguardo ai problemi di tiroide, l'8,56% ha manifestato comunque la condizione di occhio secco. Anche per quanto riguarda l'uso di contraccettivi, interessante solo e unicamente le donne, non sono state nuovamente rilevate significative interazioni tra anticoncezionali e DED manifesto. La percentuale risulta addirittura minore di quella del caso precedente: l'8,70% delle donne facenti uso di contraccettivi sembrerebbe affetta da DED.

I valori di risposta relativi alla secchezza delle mucose, infine, risultano essere piuttosto interessanti: non solo tale condizione sembra verificarsi prevalentemente nelle donne ($P=0,0014$) ed avere un trend di crescita all'aumentare dell'età ($P=0,0011$), con una significativa difformità di valore tra le fasce d'età più giovani rispetto a quella più anziana.; ma appare anche dipendere dalla variabilità del gruppo campione intervistato ($P<0,0001$). Si osserva, nello specifico, una marcata diversità di risposta tra il gruppo 4 (tedeschi-online) e gli altri gruppi.

- Il punteggio totale del questionario McMonnies, calcolato in base al sesso e all'età e derivante dal punteggio attribuito ad ogni singola risposta fornita, suscita particolare interesse: mentre si è riscontrata una maggior prevalenza (aspettata) di DED nelle donne ($4,774 \pm 3,720$ (M); $6,490 \pm 3,915$ (F). $P<0,0001$), non è apparsa, invece, alcuna relazione evidente dipendente dall'avanzare dell'età. Secondo gli studi statistici effettuati, non sarebbe presente un'interazione tra punteggio ed età ($P=0,4208$), né tra punteggio e sesso*età ($P=0,2358$): non si evidenzia, infatti, una relazione significativa tra le due variabili. Appare, invece, una somiglianza di valori medi di risposta nei soggetti di età <25 e quelli >45 : i soggetti giovani sembrerebbero avere un punteggio molto simile a quelli più anziani; i partecipanti della fascia intermedia avrebbero,

invece, i valori più bassi. Si evidenzia, inoltre, una difformità di risposta attesa tra i gruppi campione ($P=0,0121$), e in particolare tra il gruppo 1 e 2, e il gruppo 3: emerge, infatti che i soggetti reclutati in Ambulatorio riportino un punteggio McMonnies totale maggiore degli altri due gruppi.

Similmente a quanto riscontrano nel questionario McMonnies, anche per quanto riguarda la scala VAS relativa al comfort oculare percepito dai soggetti esaminati si può attestare la significatività solo dell'influenza del sesso del soggetto ($8,007 \pm 1,517$ (M), $7,228 \pm 1,800$ (F). $P=0,0001$) sui valori medi di risposta; l'età (seppure borderline ($P=0,0592$)) non appare invece essere una variabile di rilievo nella valutazione del comfort generale. Tuttavia, la sintomatologia delle due fasce d'età estreme rispetto a quella intermedia ha un andamento pressoché concorde ai valori del McMonnies precedentemente esposti ($7,516 \pm 1,514$ (<25); $8,000 \pm 1,732$ (25-45); $7,115 \pm 1,901$ (>45)). Diversamente da quest'ultimo, però, tali valori non sono correlati al gruppo campione sebbene la significatività sia anch'essa borderline.

Nel questionario OSDI, infine, i punteggi totali ottenuti sono rappresentati da una funzione crescente avente come coordinate il valore del punteggio e l'età del soggetto. Tale forte dipendenza tra età e il valore del punteggio ($P=0,0005$) è tuttavia affiancata da una indicativa correlazione tra sesso e entità del punteggio stesso. ($P < 0,0001$).

- Per quanto concerne i risultati ottenuti dal questionario OSDI, esso ci fornisce ulteriori dati interessanti relativi alla sindrome da occhio secco e alla sua prevalenza. Come già detto, le femmine risultano avere punteggi più alti dei maschi ($20,890 \pm 18,185$ (F); $12,423 \pm 13,941$ (M)) con valore medio OSDI borderline tra l'assenza di DED e lieve DED. Le femmine riportano inoltre sintomatologie più frequenti in ambienti luminosi ($P=0,0029$), in condizione di vento ($P=0,0023$), in luoghi molto secchi ($P=0,0004$) o in presenza di condizionatore ($P=0,0053$), durante la lettura ($P=0,0152$) e la guida notturna ($P < 0,0001$), accusando molto spesso anche visione insufficiente ($P=0,0010$). Alcuni di questi sintomi e problemi tuttavia, non appaiono essere solo sesso-dipendenti ma anche età-dipendenti. Come ci si aspetterebbe, la sensazione di visione annebbiata e insufficiente, i problemi di lettura e di guida notturna, e lo stare in luoghi molto secchi, vengono accusati maggiormente in età avanzata piuttosto che nei soggetti giovani. Lo stesso vale per la sensazione di sabbia negli occhi ($P=0,0002$). Ciò che invece sorprende, sono i valori medi di risposta dati alle domande inerenti a problemi evidenziati lavorando al computer e guardando la tv. I valori relativi ai problemi riscontrati al computer non presentano elevate difformità tra le varie fasce d'età ($0,741 \pm 0,897$ (<25);

0,809 \pm 0,940 (25-45); 0,903 \pm 0,982 (>45)). Si sottolinea come il valore di risposta medio dei più giovani, tuttavia, sia tra i più alti dati nel corso del questionario dai soggetti di questa categoria, secondo solo a sensibilità alla luce e al vento. I problemi riportati, invece, guardando la TV sono di poco maggiori nelle fasce d'età estreme rispetto alla fascia d'età intermedia (0,583 \pm 0,876 (<25); 0,506 \pm 0,868 (25-45); 0,777 \pm 1,007 (>45)), con una dipendenza dall'età calcolata $P=0,1130$). Sebbene tali valori non siano di per sé indicativi e significativi, si potrebbe comunque avanzare l'ipotesi di una possibile mutazione della superficie oculare delle nuove generazioni, conseguente a determinati fattori ambientali e individuali.

- Anche nella 3^a parte del plico, a cui solo le donne erano chiamate a rispondere, emergono dati meritevoli di considerazione e riflessione. Uno di questi è il valore medio di risposta alla domanda relativa ad un'identificazione di un peggioramento lacrimale negli ultimi 10 anni: il 27,71% delle ragazze di età <25 anni hanno notato un peggioramento lacrimale allo scorrere degli anni maggiore delle donne comprese tra i 25 e i 45 anni (25%). Tali dati potrebbero essere un'ulteriore manifestazione della fragilità della superficie oculare nelle nuove generazioni, influenzata da fattori di rischio diversi rispetto a quelle passate.

Per quanto concerne la fase ormonale nel quale è stato riscontrato il peggioramento ormonale, il 31% delle donne rispondenti a tale domanda ha affermato di aver notato una diminuzione di comfort oculare durante l'adolescenza, mentre il 27% durante il ciclo mestruale. Si sottolinea in particolar modo come quest'ultima sintomatologia sia stata avvertita dal 27% delle ragazze <25 anni, e da ben il 50% delle donne appartenenti alla fascia d'età intermedia. A ciò si aggiunge il rilevante valore percentuale (83,64%) delle donne >45 che hanno risposto affermativamente ad un peggioramento lacrimale riscontrato in menopausa. Questi dati sembrerebbero confermare quanto analizzato nel Quarto Capitolo, ovvero la presenza di un'alterazione lacrimale durante le fasi ormonali che si accentua, in particolar modo, con l'avanzare dell'età. Non avviene lo stesso, invece, nel periodo gestazionale, dove non si evidenziano particolari interazioni tra peggioramento lacrimale e gravidanza stessa: il 92% del totale delle donne intervistate hanno risposto di non aver riscontrato o notato condizioni di dislacrimia o ipolacrimia durante il periodo della gestazione. Non appare, inoltre, alcun dato indicativo per quanto riguarda la sintomatologia post-partum (solo circa il 9% delle madri intervistate hanno riscontrato un peggioramento lacrimale).

I restanti valori ricavati dalle domande di questa sezione attestano comunque la forte correlazione tra l'aumento di sintomatologia e l'avanzare dell'età e confermano l'omogeneità dei risultati tra i quattro gruppi campione.

DISCUSSIONE

Ciò che emerge dai risultati ottenuti in questa indagine conoscitiva conferma quanto ampiamente riportato dalla letteratura: i punteggi calcolati dai questionari confermano una prevalenza e una sintomatologia di DED maggiore nei soggetti di sesso femminile. Si è dimostrato, quindi, anche sperimentalmente, che il sesso è un fattore di rischio di tale patologia. Per quanto concerne invece l'età, è presente una generale prevalenza di sintomi e problemi nei soggetti >45 rispetto a quelli più giovani, descrivibile con una funzione crescente avente come ascisse l'età, e le ordinate la prevalenza. Ciò nonostante, sono state evidenziate alcune difformità relative ai punteggi dei due questionari considerati (OSDI e McMonnies) in relazione all'età, le quali potrebbero essere attribuibili alla diversa natura dei questionari utilizzati: si ricorderà infatti che mentre il questionario McMonnies è più indicato nella rilevazione del DED; il questionario OSDI è più specifico nella valutazione della severità del DED.¹¹⁵ Queste differenze potrebbero tuttavia derivare anche dal calcolo del punteggio stesso: mentre l'uno provvede ad un semplice calcolo dei punti ottenuti ad ogni risposta, l'altro si basa sulla seguente formula $\frac{(\text{somma punteggi risposte}) \times 100}{(\text{numero risposte date}) \times 4}$.

Si sottolinea, inoltre, la presenza di alcuni dati interessanti e inaspettati. Ciò che sorprende dei dati rilevati dall'OSDI, nello specifico, è l'elevato valore di punteggio totale riscontrato nella fascia d'età <25 anni. La media del punteggio di tale fascia, infatti, è pari a 14,843 ±12,735, il quale corrisponde secondo i parametri di valutazione OSDI a "lieve DED". Questa condizione di manifestazione, seppur lieve, di DED in soggetti molto giovani appare insolita, soprattutto se valutata in relazione al punteggio dei soggetti appartenenti alla categoria d'età tra i 25 e i 45 anni. La somiglianza presente tra i due punteggi (15,174 ±17,159) potrebbe far pensare a una precoce predisposizione al DED nelle nuove generazioni, dovuta forse a cambiamenti dello stile di vita e dell'ambiente circostante. A tal proposito, si sono osservati alcuni risultati discordanti con il trend di crescita relativo all'età precedentemente descritto, tra cui: il punteggio del McMonnies, quello relativo ai problemi guardando la TV, il comfort oculare percepito e il peggioramento lacrimale riscontrato; le nuove generazioni sembrerebbero, infatti, accusare sintomatologie e disordini talvolta più comparabili ai soggetti più anziani che a quelli della categoria intermedia (25-45 anni). Tali valori potrebbero rafforzare l'ipotesi più volte avanzata,

ovvero che le nuove generazioni siano più inclini delle generazioni “passate” all’incidenza del DED: l’uso di videoterminali fin dalla tenera età, stili di vita mutati negli anni non solo per quanto concerne l’alimentazione, ma anche per quanto riguarda la qualità e quantità del tempo impiegato all’aria aperta potrebbero influire anche sulle caratteristiche protettive della superficie oculare. La scarsità di studi eseguiti nei giovani riguardo la sindrome da occhio secco e l’impossibilità di stratificare ulteriormente il campione considerato in questa sede (in quanto si perderebbe di significato scientifico), purtroppo, non permette di indagare più a fondo su questa questione. Persiste l’esigenza di effettuare ulteriori studi in soggetti <40 anni.

Ulteriori evidenze riscontrate in questa indagine interessano il porto di lenti a contatto: appare che le LaC non siano direttamente coinvolte nella prevalenza del DED, o meglio, la prevalenza del DED nelle donne, non è giustificabile con il maggior uso percentuale (rispetto agli uomini) di LaC. Le LaC, in accordo con quanto affermato da Jason J. Nichols e Loraine T. Sinnott,¹¹⁶ potrebbero essere un fattore di rischio contributivo ma non sufficiente.

Si confermano, inoltre, in parte, gli studi eseguiti relativi all’influenza ormonale sui distretti della superficie oculare. Nello specifico è stata rilevata una diminuzione del comfort oculare durante alcune fasi ormonali quali il ciclo mestruale e la menopausa, mentre non sono apparse significative evidenze di peggioramento lacrimale durante la gestazione e nel periodo post-partum.

Infine, non si riferiscono considerevoli differenze tra i valori di risposta dati dai soggetti ai quali è stato presentato il plico di questionari cartaceo e quelli compilanti il questionario online; così come non sono state osservate dissomiglianze (attese in numerosi punti dei questionari) tra i valori medi del gruppo ambulatoriale e quelli dei gruppi italiani cartacei e non. Ciò potrebbe essere dovuto all’esiguità dei soggetti appartenenti a tale gruppo e all’insufficienza di significatività scientifica delle loro risposte. Si evidenzia, inoltre, l’assenza di manifeste dissomiglianze tra questionari online italiani e questionari online tedeschi. L’eterogeneità dei valori di risposta riportati, tuttavia, dal gruppo tedesco emerge se confrontato con tutti i gruppi. Sebbene sia probabile che la diversa formulazione linguistica contribuisca parzialmente a tali difformità, si sottolinea la presenza di numerosi e possibili altri fattori contributivi quali: differenze anatomo-genetiche presenti tra le due nazionalità, differenti stili di vita e attitudini, regione geografica di provenienza (in questo caso i soggetti reclutati erano residenti della Rheinland-Pfalz (Renania Palatinato)), cultura. La numerosità delle variabili in gioco ammette, quindi, solo una valutazione indicativa di tali difformità, le quali necessitano di ulteriori studi e approfondimenti.

➤ **TABELLE RIASSUNTIVE DI ALCUNI STUDI STATISTICI EFFETTUATI**

	Sesso						
	Range	Maschi			Femmine		
		N	Mean	Deviazione standard	N	Mean	Deviazione standard
Accusa qualche sintomo oculare	0-5	137	0,920	1.195	204	1,010	1.036
Con che frequenza	0-3	137	0,606	0,679	204	0,819	0,789
Colliri per la secchezza oculare	0-2	137	0,336	0,730	204	0,627	0,920
Problemi di artrite	0-2	137	0,226	0,556	204	0,196	0,526
Problemi di tiroide	0-2	137	0,124	0,373	204	0,265	0,627
Accusa secchezza delle mucose	0-3	137	0,438	0,629	204	0,613	0,676
Occhi sensibili (fumo, smog...)	0-2	137	0,818	0,885	204	1,196	0,916
Occhi rossi dopo la piscina	0-2	137	0,657	0,752	204	0,716	0,817
Assume farmaci (numero)	0-8	137	0,255	0,543	204	0,520	0,662
Occhi irritati o asciutti dopo alcol	0-2	137	0,175	0,468	204	0,108	0,355
Dorme con occhi semiaperte	0-2	137	0,124	0,445	204	0,132	0,418
Occhi irritati al risveglio mattino	0-2	137	0,234	0,546	204	0,358	0,623

	Età									
	Range	<25			25-45			>45		
		N	Mean	S. Dev.	N	Mean	S. Dev.	N	Mean	S. Dev.
Accusa qualche sintomo oculare	0-5	139	1,101	1,144	89	1,022	1,177	113	0,779	0,916
Con che frequenza	0-3	139	0,763	0,708	89	0,685	0,717	113	0,735	0,835
Colliri per la secchezza oculare	0-2	139	0,417	0,798	89	0,494	0,854	113	0,637	0,926
Problemi di artrite	0-2	139	0,101	0,347	89	0,146	0,441	113	0,389	0,725
Problemi di tiroide	0-2	139	0,165	0,475	89	0,247	0,589	113	0,230	0,583
Accusa secchezza delle mucose	0-3	139	0,438	0,641	89	0,517	0,676	113	0,646	0,667
Occhi sensibili (fumo, smog...)	0-2	139	1,050	0,911	89	1,011	0,911	113	1,062	0,948
Occhi rossi dopo la piscina	0-2	139	0,755	0,760	89	0,485	0,820	113	0,619	0,805
Assume farmaci (numero)	0-8	139	0,374	0,593	89	0,337	0,542	113	0,522	0,721
Occhi irritati o asciutti dopo alcol	0-2	139	0,223	0,511	89	0,101	0,371	113	0,053	0,225
Dorme con occhi semiaperti	0-2	139	0,230	0,556	89	0,124	0,422	113	0,009	0,094
Occhi irritati al risveglio mattino	0-2	139	0,360	0,637	89	0,236	0,544	113	0,301	0,581

Tabella 1- Tabelle riportanti i valori di risposta media del 1° QUESTIONARIO (McMonnies) in base al sesso e alle fasce d'età. I valori assegnati a ciascuna risposta sono riconducibili a quelli validati del questionario McMonnies.

	Età								
	<25			25-45			>45		
	N	Valore medio risposta	Dev. standard	N	Valore medio risposta	Dev. standard	N	Valore medio risposta	Dev. standard
McMonnies	139	5,950	3,815	89	5,371	3,534	113	5,956	4,335
OSDI	139	14,843	12,735	89	15,174	17,159	113	22,566	20,439
Comfort	139	7,561	1,514	89	8,000	1,732	113	7,155	1,901

	Sesso					
	Maschi			Femmine		
	N	Valore medio risposta	Deviazione standard	N	Valore medio risposta	Deviazione standard
McMonnies	137	4,774	3,720	204	6,490	3,915
OSDI	137	12,423	13,941	204	20,890	18,185
Comfort	137	8,007	1,517	204	7,228	1,800

Tabella 2- Tabelle riportanti i valori di punteggio medio totale dei questionari OSDI e McMonnies rilevati in base al sesso e alle fasce di età. Si riporta anche il valore di risposta media della scala VAS relativa al comfort oculare.

	Sesso						
	Range	Maschi			Femmine		
		N	Valore medio risposta	Deviazione standard	N	Valore medio risposta	Deviazione standard
Occhi sensibili alla luce	0-4	137	0,788	0,870	204	1,167	1,175
Sensazione di sabbia negli occhi	0-4	137	0,307	0,637	204	0,436	0,756
Dolore e irritazione agli occhi	0-4	137	0,540	0,707	204	0,676	0,814
Visione annebbiata	0-4	137	0,547	0,822	204	0,735	0,893
Visione insufficiente	0-4	137	0,504	0,787	204	0,838	1,064
Problemi nella lettura	0-4	137	0,489	0,850	204	0,770	1,003
Problemi nella guida notturna	0-4	137	0,372	0,718	204	0,868	1,152
Problemi al computer	0-4	137	0,562	0,746	204	0,980	1,002
Problemi guardando la TV	0-4	137	0,401	0,752	204	0,779	0,995
Fastidio in condizioni di vento	0-4	137	0,642	0,983	204	1,069	1,201
Fastidio frequentando luoghi molto secchi	0-4	137	0,372	0,795	204	0,775	1,122
Fastidio frequentando luoghi con AC	0-4	137	0,387	0,851	204	0,681	1,027

Tabella 3- Tabella riportante i valori di risposta media del 2° QUESTIONARIO (OSDI) in base al sesso. I valori assegnati a ciascuna risposta sono riconducibili a quelli validati del questionario OSDI.

	Età									
	Range	<25			25-45			>45		
		N	Valore medio risposta	Dev. standard	N	Valore medio risposta	Dev. standard	N	Valore medio risposta	Dev. standard
Occhi sensibili alla luce	0-4	139	0,993	1,032	89	0,876	1,032	113	1,150	1,159
Sensazione di sabbia negli occhi	0-4	139	0,237	0,519	89	0,360	0,661	113	0,584	0,894
Dolore e irritazione agli occhi	0-4	139	0,568	0,614	89	0,562	0,825	113	0,735	0,897
Visione annebbiata	0-4	139	0,590	0,778	89	0,506	0,725	113	0,867	1,031
Visione insufficiente	0-4	139	0,590	0,954	89	0,573	0,903	113	0,947	1,016
Problemi nella lettura	0-4	139	0,424	0,732	89	0,494	0,799	113	1,071	1,155
Problemi nella guida notturna	0-4	139	0,561	0,964	89	0,584	0,915	113	0,867	1,161
Problemi al computer	0-4	139	0,741	0,879	89	0,809	0,940	113	0,903	0,982
Problemi guardando la TV	0-4	139	0,583	0,876	89	0,506	0,868	113	0,779	1,007
Fastidio in condizioni di vento	0-4	139	0,820	1,092	89	0,753	1,014	113	1,106	1,256
Fastidio frequentando luoghi molto secchi	0-4	139	0,388	0,803	89	0,640	1,069	113	0,867	1,161
Fastidio frequentando luoghi con AC	0-4	139	0,446	0,836	89	0,573	1,054	113	0,699	1,043

Tabella 4- Tabella riportante i valori di risposta media del 2° QUESTIONARIO (OSDI) in base alle fasce di età. I valori assegnati a ciascuna risposta sono riconducibili a quelli validati del questionario OSDI.

➤ **TABELLE RIPORTANTI LA SUDDIVISIONE DEI SOGGETTI INDAGATI NEI GRUPPI CAMPIONE E I VALORI MEDI DI RISPOSTA DEI QUESTIONARI MCMONNIES E OSDI DIPENDENTI DAL GRUPPO CAMPIONE**

		Campione									
		Online italiani		Cartacei italiani (ottica)		Ambulatorio Clinica oculistica Padova		Online tedeschi		Totale	
Sesso	Età	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Maschi	<25	38	69,1	5	9,1	-	-	12	21,8	55	100,00
	25-45	22	53,7	6	14,6	1	2,4	12	29,3	41	100,00
	>45	25	61,0	8	19,5	7	17,1	1	2,4	41	100,00
	TOT	85	62,0	19	13,9	8	5,8	25	18,2	137	100,00
Femmine	<25	65	77,4	12	14,3	1	1,2	6	7,1	84	100,00
	25-45	30	62,5	5	10,4	1	2,1	12	25,0	48	100,00
	>45	39	81,9	10	13,9	3	4,2	-	-	72	100,00
	TOT	154	75,5	27	13,2	5	2,5	18	8,8	204	100,00
Totale	<25	103	74,1	17	12,2	1	0,7	18	12,9	139	100,00
	25-45	52	58,4	11	12,4	2	2,2	24	27,0	89	100,00
	>45	84	74,3	18	15,9	10	8,8	1	0,9	113	100,00
	TOT	239	70,1	46	13,5	13	3,8	43	12,6	341	100,00

Tabella 5- Tabella riportante la suddivisione dei soggetti reclutati in questa indagine conoscitiva nei 4 gruppi precedentemente descritti.

	Campione											
	Online italiani			Cartacei italiani (ottica)			Ambulatorio Clinica oculistica Padova			Online tedeschi		
	N	Mean	Dev.S.	N	Mean	Dev.S.	N	Mean	Dev.S.	N	Mean	Dev.S.
McMonnies	239	5,657	4,038	46	5,391	3,493	13	8,154	4,018	43	6,326	3,503
OSDI	239	18,062	17,628	46	13,988	12,434	13	20,768	22,481	43	17,051	16,668
Comfort	239	7,464	1,634	46	7,522	1,472	13	6,577	2,344	43	8,279	2,097

Tabella 6- Tabella riportante i valori di risposta media dei punteggi totali dei due questionari (McMonnies e OSDI) e della scala di VAS modificata in base ai vari gruppi campione. I valori di punteggio di McMonnies e OSDI calcolati sono riconducibili a quelli validati. Si evidenziano, inoltre, in giallo i questionari/domande che hanno presentato dipendenza di punteggio dal campione considerato.

	Campione								
	Range	Online italiani N=239		Cartacei italiani (ottica) N=46		Pazienti dell'ambulatorio N=13		Online tedeschi N=43	
		Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.
Accusa qualche sintomo oculare	0-5	0.812^a	0.967	0.870^b	0.806	1.308	1.109	1.884^{ab}	1.562
Con che frequenza	0-3	0.690^c	0.781	0.783	0.664	1.308^c	0.947	0.744	0.539
Colliri per secchezza oculare	0-2	0.481	0.844	0.522	0.888	1.077	1.038	0.488	0.827
Problemi di artrite	0-2	0.427	0.617	0.500	0.753	0.846	0.801	0.116	0.324
Problemi di tiroide	0-2	0.192	0.523	0.196	0.542	0.385	0.768	0.256	0.581
Accusa secchezza delle mucose	0-3	0.510^{d,e}	0.607	0.239^{d,f}	0.431	0.538 ^g	0.776	1.047^{e,f,g}	0.844
Occhi sensibili (fumo, smog, ...)	0-2	1.121	0.920	1.022	0.977	0.769	1.013	0.721	0.766
Occhi rossi dopo piscina	0-2	0.690	0.786	0.565	0.720	0.462	0.877	0.907	0.840
Assume farmaci (numero)	0-3	0.427	0.617	0.500	0.753	0.846^h	0.801	0.116^h	0.324
Occhi irritati o asciutti dopo alcol	0-2	0.142	0.406	0.152	0.470	0.154	0.555	0.070	0.258
Dorme con occhi semiaperti	0-2	0.126	0.411	0.239ⁱ	0.603	0.077	0.277	0.047^j	0.305
Occhi irritati al risveglio mattutino	0-2	0.301^l	0.566	0.435^{k,l}	0.750	0.846^{j,k,m}	0.899	0.047^{l,m}	0.213

Tabella 7- Test di Bonferroni per confronti multipli post-hoc ad ANOVA a tre fattori (sesso, classe di età, tipo di campione): a) P<0.0001; b) P<0.0001; c) P=0.0063; d) P=0.0399; e) P<0.0001; f) P<0.0001; g) P=0.0028; h) P=0.0039; i) P=0.0342; j) P=0.0011; k) P=0.0506 B; l) P=0.0118; m) P<0.0001. Questionario McMonnies.

	Campione								
	Range	Online italiani N=239		Cartacei italiani (ottica) N=46		Pazienti dell'ambulatorio N=13		Online tedeschi N=43	
		Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.	Mean	Dev.S.
Occhi sensibili alla luce	0-4	1.067	1.102	0.891	0.823	1.077	1.382	0.837	1.090
Sensazione di sabbia negli occhi	0-4	0.368	0.697	0.304	0.511	0.538	1.127	0.512	0.827
Dolore e irritazione agli occhi	0-4	0.603	0.748	0.565	0.688	1.077	1.188	0.651	0.842
Visione annebbiata	0-4	0.615^a	0.806	0.500^p	0.837	0.923	1.256	1.000^{a,b}	1.024
Visione insufficiente	0-4	0.741^c	0.979	0.283^{e,d}	0.455	1.077	1.382	0.837^d	1.111
Problemi nella lettura	0-4	0.724	0.970	0.413	0.717	0.846	1.345	0.488	0.910
Problemi nella guida notturna	0-4	0.703	1.045	0.457	0.862	0.385	0.650	0.791	1.166
Problemi al computer	0-4	0.921^e	0.916	0.326^{e,f}	0.474	0.615	1.193	0.791^f	1.125
Problemi guardando la TV	0-4	0.674	0.899	0.304	0.511	0.923	1.498	0.628	1.113
Fastidio in condizioni di vento	0-4	0.954	1.168	0.978	1.164	0.923	1.256	0.488	0.798
Fastidio frequentando luoghi molto secchi	0-4	0.632	1.056	0.565	0.958	0.769	1.092	0.512	0.883
Fastidio frequentando luoghi con AC	0-4	0.582	0.975	0.391	0.954	0.615	1.121	0.628	0.926

Tabella 8- Test di Bonferroni per confronti multipli post-hoc ad ANOVA a tre fattori (sesso, classe di età, tipo di campione): a) P=0.0003; b) P=0.0008; c) P=0.0172; d) P=0.0013; e) P=0.0004; f) P=0.0219. Questionario OSDI.

CONCLUSIONE

Giunti al termine di questo elaborato appare evidente che il sesso (e l'attività ormonale propria) e l'età, siano i principali fattori di rischio intrinseci implicati nella patologia del DED. L'influenza di questi fattori sulla superficie oculare e l'influsso delle fasi fisiologiche e para-fisiologiche ormone-dipendenti a cui il soggetto è differentemente sottoposto nell'arco della sua vita, incidono pesantemente nelle strutture di tali distretti. La donna risulta più predisposta all'incidenza del DED rispetto a un soggetto di sesso maschile per una serie di fattori, che non comprendono solo l'interazione tra ormoni e strutture oculari, ma anche la costituzione anatomica delle stesse. Tale problema, inoltre, affligge maggiormente le donne anche per la diversa percezione del dolore. Come si è visto, le donne sembrerebbero possedere una soglia di tolleranza del dolore inferiore agli uomini. Anche nell'indagine conoscitiva relativa alla prevalenza del DED contenuta in questo elaborato, si è cercato di rilevare la diversa percezione tra i sessi: la scala VAS modificata presente nei questionari sottoposti e indagante, però, solo il comfort oculare generale dei soggetti esaminati, riporta un punteggio medio inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Sebbene questa informazione ricavata sia avvalorata dal fatto che le femmine accusano quasi sempre maggiore sintomatologia dei maschi, va tuttavia evidenziato come le donne siano anche maggiormente sottoposte a fattori di rischio del DED rispetto agli uomini. Ciò potrebbe giustificare la prevalenza di risposte affermative alle domande sintomatologiche nelle donne. A tal proposito, uno studio più dettagliato e, magari, selettivo su pazienti affetti da DED manifesto, potrebbe indirizzare l'attenzione sulle differenze sintomatologiche tra i sessi a parità di punteggio OSDI. Ulteriori approfondimenti relativi alle differenze nell'organizzazione delle informazioni cerebrali, alla percezione del dolore nonché al comportamento e alle attitudini dei due sessi durante le tappe fisiologiche e non- della vita, potrebbero indubbiamente contribuire nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento delle patologie, quali il DED.

L'analisi prevalentemente effettuata sui principali fattori intrinseci (sesso, età e influsso ormonale) coinvolti, non ha dato tuttavia modo di considerare, se non alla fine, il numero e l'entità di moltissimi altri fattori coinvolti, i quali potrebbero essere solo bias di confondimento o essere effettivamente fattori di rischio. Tale indagine conoscitiva ha contribuito, infatti, oltre che a confermare la prevalenza di DED nelle donne e nei soggetti più anziani, anche ad analizzare alcuni dei possibili fattori di rischio modificabili, individuando tra i quali uno che in particolare meriterebbe di studi più approfonditi: lo stile di vita delle nuove generazioni. Non si parla solo dell'ambiente che oggi giorno le circonda

o degli alimenti che assumono, ma anche della qualità (in salute) del tempo impiegato, delle attività che svolgono e del loro rapporto con la tecnologia. Ciò a cui gli studi futuri dovrebbero rivolgere l'attenzione non è tanto la sintomatologia del DED in sé, ma la promozione della salute oculare e la prevenzione del DED. L'utilizzo di una chiara definizione di DED, questionari standardizzati e univoci, atti a rilevare valori normalizzati, sensibili e significativi coopererebbe a tale prevenzione. Un maggiore auto-monitoraggio da parte del paziente, e una maggior consapevolezza della patologia, da parte degli specialisti e del pubblico stesso contribuirebbe inoltre fortemente alla salute oculare e all'economia del Paese (basti pensare che il costo totale annuale di gestione di 1000 pazienti affetti da DED in Europa è stimato tra USD 0,27 milioni (Francia) e USD 1,10 milioni (Inghilterra)).¹¹⁷

BIBLIOGRAFIA

- [1] J.A. Clayton, A. F. Davis. *Sex-greuder disparities and women's health*. *Curr Eye Res* 2015; 40: 102-9.
- [2] Susan E. Short, Yang Claire Yang, Tania M. Jenkins. *Sex, gender, genetics and health*. *Am J. Public Health* 2013; 103 (Suppl 1): S93-101.
- [3] F. Stapleton, M. Alves, V.Y. Bunya, I.Jalbert, K. Lekhanont, F. Malet, K. Na, D. Schaumberg, M. Uchino, J. Vehof, E. Viso, S. Vitale, L. Jones. *TFOS DEWS II Epidemiology Report*. *The Ocular Surface* xxx (2017) 334e368.
- [4] D.A. Schaumberg, R. Dana, J.E. Buring, D.A. Sullivan. *Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies*. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763e8.
- [5] J.M. Ahn, S.H. Lee, T.H. Rim, R.J. Park, H.S. Yang, T.I. Kim, et al. *Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010-2011*. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1205e14. e7.
- [6] H. Hashemi, M. Khabazkhoob, A. Kheirkhah, M.H. Emamian, S. Mehravaran, M. Shariati, et al. *Prevalence of dry eye syndrome in an adult population*. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42(3): 242e8.
- [7] F. Malet, M. Le Goff, J. Colin, C. Schweitzer, M.N. Delyfer, J.F. Korobelnik, et al. *Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study*. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(6): e429e36.
- [8] M. Uchino, Y. Nishiwaki, T. Michikawa, K. Shirakawa, E. Kuwahara, M. Yamada, et al. *Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: koumi study*. *Ophthalmology* 2011; 118(12): 2361e7.
- [9] J.M. Ahn, S.H. Lee, T.H. Rim, R.J. Park, H.S. Yang, T.I. Kim, et al. *Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010-2011*. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(6): 1205e14. e7.
- [10] Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. *Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life*. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(4):799e806.
- [11] H. Hashemi, M. Khabazkhoob, A. Kheirkhah, M.H. Emamian, S. Mehravaran, M. Shariati, et al. *Prevalence of dry eye syndrome in an adult population*. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 42(3): 242e8.

- [12] Tong L, Tongg L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, et al. *A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population*. *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb; 16(1): 31e7.
- [13] B. Guo, P. Lu, X. Chen, W. Zhang, R. Chen. *Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study*. *Ophthalmic Epidemiol* 2010; 17(4): 234e41.
- [14] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. *Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging*. *Ophthalmology* 1995; 102: 678e86.
- [15] De Vita S, Damato R, De Marchi G, Sacco S, Ferraccioli G. *True primary Sjogren's syndrome in a subset of patients with hepatitis C infection: a model linking chronic infection to chronic sialadenitis*. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 1101e5.
- [16] Toussiro E, Le Huede G, Mouglin C, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D. *Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection*. *J Rheumatol* 2002; 29: 2382e5.
- [17] Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. *Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study*. *J Rheumatol* 2001; 28: 2245e51.
- [18] Villalta D, Mytilinaiou MG, Elsner M, Hentschel C, Cuccato J, Somma V, et al. *Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) in patients with autoimmune liver diseases*. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 1e5.
- [19] A.J. Thody, S. Shuster. *Control and function of sebaceous glands*. *Physiol Rev* 1989; 69: 383-416.
- [20] N.M. Guttridge. *Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle*. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994; 14: 38e48.
- [21] P.S. Soni. *Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea*. *Am J Optom Physiol Opt* 1980; 57: 825e34.
- [22] J.A. Lomholt, N. Ehlers. *Graft survival and risk factors of penetrating keratoplasty for microbial keratitis*. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 418e22.
- [23] T. Nakamura, K. Nishida, A. Dota, M. Matsuki, K. Yamanishi, S. Kinoshita. *Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 549e56.

- [24] E.N. Fish. *The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses*. Nat Rev Immunol 2008; 8: 737-44.
- [25] G. Ghazeeri, L. Abdullah et al. *Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors*. Am J Reprod Immunol. 2011; 66: 163-9.
- [26] A. Mejer, J.J Chang, E.S. Chan, R.B. Pollard, H.K. Sidhu, S. Kulkarni et al. *Sex differences in the Toll-like receptors-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1*. Nat Med 2009; 15: 955-9.
- [27] D.K. Sen, G.S. Sarin, G.P. Mathur, K. Saha. *Biological variation of immunoglobulin concentrations in normal human tears related age and sex*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1978; 56: 439-44.
- [28] O.G. Gudmundsson, J. Bjornsson, K. Olafsdottir, K.J. Bloch, M.R. Allansmith, D.A. Sullivan. *T cell populations in the lacrimal gland during aging*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1988; 66: 490e7.
- [29] M. Nasu, O. Matsubara, H. Yamamoto. *Post-mortem prevalence of lymphocytic infiltration of the lacrimal gland: a comparative study in autoimmune and non-autoimmune diseases*. J. Pathol 1984; 143: 11e5.
- [30] T. Krishnan, N.V. Prajna, K. Gronert, C.E. Oldenburg, K.J. Ray, J.D. Keenan, et al. *Gender differences in re-epithelialisation time in fungal corneal ulcers*. Br. J. Ophthalmol 2012; 96: 137e8.
- [31] Y. Gao, K. Min, Y. Zhang, J. Su, M. Greenwood, K. Gronert. *Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease*. J. Immunol 2015; 195: 3086e99.
- [32] S. Nussey, S. Whitehead. *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: British Institute of Organ Studies. 2001.
- [33] S.M. Richards, M. Liu, B.D. Sullivan, D.A. Sullivan. *Gender-related differences in gene expression of the lacrimal gland*. Adv Exp Med Biol 2002; 506: 121e7.
- [34] D.A. Sullivan, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. *Do sex steroids exert sexspecific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and Meibomian glands?* Mol. Vis 2009; 15: 1553e72.
- [35] I. Toda, B.D. Sullivan, E.M. Rocha, L.A. Da Silveira, L.A. Wickham, D.A. Sullivan. *Impact of gender on exocrine gland inflammation in mouse models of Sjogren's syndrome*. Exp. Eye Res. 1999; 69: 355e66.

- [36] D.A. Schaumberg, R. Dana, J.E. Buring, D.A. Sullivan. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 763e8.
- [37] S. Truong, N. Cole, F. Stapleton, B. Golebiowski. Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom* 2014; 97: 324e36.
- [38] D.A. Sullivan, R.V. Jensen, T. Suzuki, S.M. Richards. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and Meibomian glands? *Mol Vis* 2009; 15: 1553e72.
- [39] S.M. Richards, M. Liu, R.V. Jensen, F. Schirra, H. Yamagami, M.J. Lombardi, et al. *Androgen regulation of gene expression in the mouse lacrimal gland.* *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 96: 401e13.
- [40] J.L. Ubels, J.T. Wertz, K.E. Ingersoll, R.S. Jackson 2nd, M.D. Aupperlee. *Downregulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid.* *Exp Eye Res* 2002; 75: 561e71.
- [41] J.A. Tan, D.R. Joseph, V.E. Quarmby, D.B. Lubahn, M. Sar, F.S. French, et al. *The rat androgen receptor: primary structure, autoregulation of its messenger ribonucleic acid, and immunocytochemical localization of the receptor protein.* *Mol. Endocrinol.* 1988; 2: 1276e85.
- [42] F.J. Rocha, L.A. Wickham, J.D. Pena, J. Gao, M. Ono, R.W. Lambert, et al. *Influence of gender and the endocrine environment on the distribution of androgen receptors in the lacrimal gland.* *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993; 46: 737e49.
- [43] L.G. Mendelsohn. *Prostate cancer and the androgen receptor: strategies for the development of novel therapeutics.* *Prog. Drug. Res.* 2000; 55: 213e33.
- [44] C.C. Zouboulis, M. Bohm. *Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne.* *Exp. Dermatol.* 2004; 13(Suppl 4): 31e5.
- [45] K.L. Krenzer, M.R. Dana, M.D. Ullman, J.M. Cermak, D.B. Tolls, J.E. Evans, et al. *Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4874e82.
- [46] S. Hiwatari. *Protein anabolic steroids in ophthalmology.* *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol. Ges.* 1964; 65: 424e6.
- [47] I. Ploc, J. Sulcova, L. Starka. *Androgen metabolism in the epithelium of the bovine cornea.* *Endokrinologie* 1978; 72: 327e33.
- [48] P. Khandelwal, S. Liu, D.A. Sullivan. *Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells.* *Mol Vis* 2012; 18: 1055e67.

- [49] S.A. Whitehead, S. Nussey. *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: BIOS: Taylor & Francis. 2001.
- [50] Zutshi. *Hormones in Obstetrics and Gynaecology*. Jaypee Brothers Publishers. p. 74. 1 January 2005.
- [51] G. Lombardi, S. Zarrilli, A. Colao, L. Paesano, C. Di Somma, F. Rossi, M. De Rosa. *Estrogens and health in males*. *Molecular and Cellular Endocrinology*. June 2001. 178 (1–2): 51–5.
- [52] H.G. Burger. *Androgen production in women*. *Fertility and Sterility*. 77 (Suppl. 4): S3–5. April 2002.
- [53] F.Z. Stanczyk. *Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception*. Review. September 2002.
- [54] K.J. Ryan. *Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology*. *Cancer Research*. 42 (8 Suppl.): 3342s–3344s. August 1982.
- [55] F. Schirra, T. Suzuki, D.P. Dickinson, D.J. Townsend, I.K. Gipson, D.A. Sullivan. *Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva*. *Cornea* 2006; 25: 438e42.
- [56] D.A. Sullivan, R.V. Jensen, T. Suzuki, S.M. Richards. *Do sex steroids exert sexspecific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and Meibomian glands?* *Mol. Vis*. 2009; 15: 1553e72.
- [57] T. Suzuki, Y. Kinoshita, M. Tachibana, Y. Matsushima, Y. Kobayashi, W. Adachi, et al. *Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea*. *Curr. Eye Res*. 2001; 22: 28e33.
- [58] G. Fuchsjager-Mayrl, J. Nepp, C. Schneeberger, M. Sator, W. Dietrich, A. Wedrich, et al. *Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women*. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci* 2002; 43: 2841e4.
- [59] T. Suzuki, F. Schirra, S.M. Richards, N.S. Treister, M.J. Lombardi, P. Rowley, et al. *Estrogen's and progesterone's impact on gene expression in the mouse lacrimal gland*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 158e68.
- [60] E. Sato, D. Sullivan. *Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjogren's syndrome*. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci* 1994; 35: 2632e42.
- [61] R. Rahimi Darabad, T. Suzuki, S.M. Richards, F.A. Jakobiec, F.R. Zakka, S. Barabino, et al. *Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice?* *Exp Eye Res* 2014; 127: 153e60.

- [62] A.J. Thody, S. Shuster. *Control and function of sebaceous glands*. *Physiol. Rev* 1989; 69: 383e416.
- [63] T. Suzuki, F. Schirra, S. Richards, R. Jensen, D. Sullivan. *Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland*. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 2008; 49: 1797e808.
- [64] B. Riss, S. Binder, P. Riss, P. Kemeter. *Corneal sensitivity during the menstrual cycle*. *Br J Ophthalmol*. 1982; 66: 123e6.
- [65] P. Versura, M. Fresina, E.C. Campos. *Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye*. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23: 385e90.
- [66] R. Mencucci, L. Terracciano, M. Dei. *Occhio secco "in rosa". Correlazioni tra superficie oculare ed assetto ormonale femminile*. Articolo tratto dal bimensile "EYE DOCTOR". 19 Luglio 2014.
- [67] A.C. Dias, C.M. Mo'dulo, A.G. Jorge, A.M. Braz, A.A. Jordao, F.R. Bertazolli, J. Silva de Paula, E. Melani Rocha. *Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007 July, Vol.48.
- [68] E. Sarandol, S. Tas, M. Dirican, Z. Serdar. *Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation*. *Cell Biochem Funct.* 2005; 23: 1-8.
- [69] E. Masterson, H.F. Edelhauser, D.L. Van Horn. *The role of thyroid hormone in the development of the chick corneal endothelium and epithelium*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1977, Vol 16/2.
- [70] R.C. Pereira, V. Jorgetti, E.Canalís. *Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts*. *American Journal of Physiology*, 1999.
- [71] I.L. Kahán, M. Varsányi-Nagy, M. Tóth, A. Nádrai. *The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development*. *Experimental Eye Research*, 1990.
- [72] D. Glinóer. *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology*. *Endocrine Reviews*, 1997.
- [73] Z. Gatzioúfas, S. Thanos. *Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during Pregnancy*. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2008.
- [74] D.S. Ismailova et al. *Ocular Surface Changes in Thyroid Eye Disease*. *Orbit*. 2013 Apr.

- [75] R.A. Hoffman, P. Wertz, P. Habeeb. *Harderian glands of golden hamsters: morphological and biochemical responses to thyroid hormones*. J Comp Physiol. 1989.
- [76] Longo, Fauci, Kasper Hauser, Jameson, Loscalzo. Harrison. Principi di medicina interna, 18° edizione, 2014 Jan, CEA.
- [77] J.G. Lawrenson, R. Birhah, P.J. Murphy, H. Wellcome. *Tear-film lipid layer morphology and corneal sensation in the development of blinking in neonates and infants* Laboratories for Visual Science, Department of Optometry and Visual Science, City University, London, UK. School of Optometry and Vision Sciences, Cardiff University, Cardiff, UK. 21 Maggio 2007.
- [78] M.M. Lavezzo, S.A. Schellini, C.R. Padovani, F.E. Hirai. *Eye blink in newborn and preschool-age children*. Department of Ophthalmology, Botucatu School of Medicine, Universidade Estadual Pauliste, Botucatu, São Paulo, Brazil. 8 Novembre 2007.
- [79] M. Esmaeelpour, P. O. Watts, M. E. Boulton, J. Cai, P. J. Murphy. *Tear Film Volume and Protein Analysis in Full-term Newborn Infants*. Cornea. 2011 Apr; 30(4): 400–404.
- [80] F. Mantelli, E. Tiberi, A. Micera, A. Lambiase, F. Visintini, S. Bonini. *MUC5AC overexpression in tear film of neonates*. Interdisciplinary Center for Biomedical Research (CIR). Laboratory of Ophthalmology Campus Bio Medico University of Rome. Complex Operative Unit (UOC) of Neonatology (Ospedale Generale Cristo.) Roma. IRCCS G.B. Bietti Eye Foundation. Roma. 21 Maggio 2007.
- [81] M. Esmaeelpour, P.O. Watts, M.E. Boulton, J. Cai, P. J. Murphy. *Tear Film Volume and Protein Analysis in Full-term Newborn Infants*. Cornea. Author manuscript; available in PMC 2013 May 10. 2011 Apr; 30(4): 400–404.
- [82] T. Autzen, L. Bjørnstrøm. *Central corneal thickness in full-term newborns*. Department of Ophthalmology (Head: K. Work), Odense University Hospital, Odense, Denmark. 1989.
- [83] W. Portellinha, R. Belfort. Jr. *Central and peripheral corneal thickness in newborns*. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brazil. Aprile 1991.
- [84] C. Kirwan, M. O'Keefe, S. Fitzsimon. *Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants*. Children's University Hospital (Dublin), Rotunda Hospital (Dublin), University College Dublin. 11 Ottobre 2005.

- [85] R. Friling, D. Weinberger, I. Kremer, R. Avisar, L. Sirota, M. Snir. *Keratometry measurements in preterm and full-term newborn infants*. 2002
- [86] A. Penny, Chiang, E. Michael, S. Keith. *Keratometry in children*. Eye & Contact Lens. Aprile 1990.
- [87] H.C. Fledelius, M. Stubgaard. *Changes in refraction and corneal curvature during growth and adult life*. Department of Ophthalmology (Heads: P. H. Alsbirk, H. C. Fledelius and E. Goldschmidt), Frederiksborg County Hospital, Hillerød, Denmark. Ottobre 1986.
- [88] P. Versura, M. Fresina. E.C. Campos. *Ocular Surface Changes over the Menstrual Cycle in Woman with and without Dry Eye*. 7 luglio 2009.
- [89] D. Vavilis, S. Maloutas, M. Nazioutziki, E. Boni, J. Bontis. *Conjunctiva is an Estrogen-Sensitive Epithelium*. Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Ophthalmology (Aristotelian University of Thessaloniki), Department of Cytopathology, (Hippokration Hospital), Thessaloniki, Grecia. Ottobre 1995.
- [90] P.M. Kiely, L.G. Carney, G. Smith. *Menstrual Cycle Variations of corneal Topography and Thickness*. Department of Optometry, University of Melbourne, Parkville. Australia. American Journal of Optometry & Physiological Optics. 1983.
- [91] J. Zhang, H. Wang, Q. Yu, Q. Tong, Q. Lu. *Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography: A New Way Measuring Choroidal Thickness in Pregnant Women*. Journal of Ophthalmology. Article ID 8296574, 9 pages. 2017.
- [92] Sukhwinder Kaur Bajwa, Sukhwinder Singh, Sukhminder Jit Singh Bajwa. *Ocular tissue responses to sex hormones*. Maggio 1971.
- [93] M. Millodot, A. Lamont. *Influence of menstruation on corneal sensitivity*. Br J. Ophthalmol., 1974 Aug; 58(8): 752–756
- [94] M. Millodot. *The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea*. From the Department of Optometry, University of Wales Institute of Science and Technology. British Journal of Ophthalmology. 1977.
- [95] Dinn, B. Robert, Harris, Alon, Marcus, S. Peter *Ocular Changes in pregnancy*. Obstetrical & Gynecological Survey: February 2003 - Volume 58 -Issue 2- p 137-144.
- [96] Bilgihan, Kamil, Hondur, Ahmet, Sul, Sabahattin, Ozturk, Sertac. *Pregnancy-induced progression of keratoconus*. Volume 30, capitol 9, pag 991-994. Settembre 2011.

- [97] R.M. Berne, M.N. Levy, B.M. Koeppen, B.A. Stanton. *Fisiologia*. Ambrosiana. Milano, 2000.
- [98] B.G. Katzung. *Farmacologia generale e clinica*. Padova, Piccin, 2006.
- [99] F.K. Idu, M.O. Emina, C.O. Ubaru. *Tear secretion and tear stability of women on hormonal contraceptives*. J Optom 2013; 6: 45-50 - Vol. 6 Num.1 DOI: 10.1016/j.optom.2012.08.006.
- [100] S.P. Chen, G. Massaro-Giordano, M. Pistilli, C.A. Schreiber, V.Y. Bunya. *Tear Osmolarity and Dry Eye Symptoms in Women Using Oral Contraception and Contact Lenses*. Aprile 2013.
- [101] R. Mencucci, L. Terracciano, M. Dei. *Occhio secco "in rosa". Correlazioni tra superficie oculare ed assetto ormonale femminile*. Articolo tratto dal bimensile "EYE DOCTOR". 19 luglio 2014.
- [102] N. Keskin, S. Canturk, S. Aydin, H. Saygili, C. Ozgun. *An objective method to determine corneal changes during menopause*. Department of Obstetrics and Gynecology; 2Department of Ophthalmology, Istanbul University Faculty of Medicine; Department of Ophthalmology, Hospital of Dumlupinar University, Kutahya (Turkey). (2006)
- [103] E. Aydin, H.D. Demir, F. Demirturk, A. C. Caliskan, H. Aytan and U. Erkorkmaz. *Corneal topographic changes in premenopausal and postmenopausal women*. Department of Ophthalmology, Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Biostatistics, Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey. 14 maggio 2007.
- [104] David A. Sullivan, Eduardo M. Rocha et al. *The ocular surface. TFSSO DEWS II. Sex, gender and hormones report*. 12 Aprile 2017.
- [105] Piera Versura, Emilio Campos. *Occhio secco e menopausa*. Dipartimento Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti "A.Valsalva", Sezione Oftalmologia, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna.
- [106] David A. Sullivan, M. Reza Dana, James E. Evans, Benjamin D. Sullivan. *Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human Meibomian gland secretion*. Settembre 2006.
- [107] Goto Tomoko, Klyce Stephen D., Zheng Xiaodong, Maeda Naoyuki, Kuroda Teruhito, Ide Chizuko. *Gender- and age- related differences in corneal topography*. Aprile 2001.
- [108] Marino Formenti. *Optometria geriatrica*. Dispense di Optometria.

- [109] E. Gudmundsdottir, F. Jonasson, V. Jonsson, E. Stefa´nsson, H. Sasaki, K. Sasaki. “*With the rule*” astigmatism is not the rule in the elderly. The Iceland-Japan Co-Working Study Groups. Department of Ophthalmology, University of Iceland and Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan. 24 maggio 2000.
- [110] J.S. Mogil. *Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon*. Nat Rev Neurosci 2012;13:859e66.
- [111] M. Vierhaus, A. Lohaus, A.K. Schmitz. *Sex, gender, coping, and self-efficacy: mediation of sex differences in pain perception in children and adolescents*. Eur J Pain 2011; 15(621): e1e8.
- [112] H. Hagiwara, M. Ishida, J. Arita, D. Mitsushima, T. Takahashi, F. Kimura, et al. *The cAMP response element-binding protein in the bed nucleus of the stria terminalis modulates the formalin-induced pain behavior in the female rat*. Eur J Neurosci 2009; 30: 2379e86.
- [113] H.Y. Yu, F.I. Tang, M.C. Yeh, B.I. Kuo, S. Yu. *Use, perceived effectiveness, and gender differences of pain relief strategies among the community-dwelling elderly in Taiwan*. Pain Manag Nurs 2011; 12: 41e9.
- [114] S.P. Chen, G. Massaro-Giordano, M. Pistilli, C.A. Schreiber, V.Y. Bunya. *Tear Osmolarity and Dry Eye Symptoms in Women Using Oral Contraception and Contact Lenses*. Aprile 2013.
- [115] G. Fuentes-Pàez, J.M. Herreras et al. *Lack of Concordance Between Dry Eye Syndrome Questionnaires and Diagnostic Test*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86(1): 3-7.
- [116] J.J. Nichols, L.T. Sinnott. *Tear Film, Contact Lens and Patient Related Factors Associated with Contact Lens Related-Dry Eye*. Arvo Journals. Volume 47, Articolo 4. Aprile 2006.
- [117] J.P. Clegg, J.F. Guest, A. Lehman, A.F. Smith. *The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists*. Ophthalmic Epidemiol 2006; 13(4): 263e74.

SITOGRAFIA

<https://en.wikipedia.org/wiki/Androgen>

<https://en.wikipedia.org/wiki/Estrogen>

https://it.wikipedia.org/wiki/Ciclo_mestruale

<http://www.treccani.it/enciclopedia/andropausa>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio innanzitutto il Dott. Fabiano Cavarzeran, per aver collaborato all'indagine conoscitiva con l'analisi statistica dei dati raccolti.

Ringrazio Vision Ottica Giorgione, per aver contribuito alla realizzazione di questo elaborato.

Ringrazio, infine, i miei genitori perché su di loro ho sempre potuto contare, e mio fratello, per avermi costantemente spronata.
