



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας και διατροφή»

ΜΑΡΙΑ ΑΡΑΜΠΑΤΖΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρούδη Σοφία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Επιβλέπων Καθηγητής

Δαστιρίδου Άννα, Χειρουργός Οφθαλμίατρος, Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Τμήμα  
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής

Λάρισα, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

---



**“Nutrition and age- related macular degeneration”**

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	5
ABSTRACT .....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
2. Μέθοδοι.....	11
1. ΟΡΙΣΜΟΙ .....	13
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	15
3. ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	16
4. Αποτελέσματα .....	17
4.1. Έκθεση αρχικής υπόθεσης .....	17
4.2. Δοκιμαστική μελέτη .....	19
4.2.1. Δοκιμαστική μελέτη .....	20
4.3 ANTIKEIMENO .....	23
5. Συζήτηση.....	24
6. Μελέτη πληθυσμού .....	28
6.1 Κατάσταση μετανάστευσης.....	28
6.2 Οφθαλμική εξέταση και ταξινόμηση ΗΕΩ .....	29
6.2.1 Αξιολόγηση του συστημικού κινδύνου .....	30
6.3 Γονότυπος.....	30
6.3.1 Στατιστική ανάλυση .....	31
6.4 Σύνοψη .....	32
6.5 Αποτελέσματα .....	32
7. Επίπτωση της ΗΕΩ .....	33
Συστημικοί παράγοντες κινδύνου για το περιστατικό ΗΕΩ .....	33
Παράγοντες οφθαλμικού κινδύνου για περιστατικό ΗΕΩ .....	33
Συζήτηση.....	34
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	38

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια που επιβλέπει την εργασία μου Dr.Ανδρούδη Σοφία. Μου παρείχε επωφελείς συμβουλές για τη βελτίωσή της και συνέβαλε με τις υποδείξεις της, στη διαμόρφωση και ολοκλήρωσή της.

Επίσης την Dr. Δαστιρίδου και τον Dr.Καψωριτάκη, μέλη της τριμελούς επιτροπής για το ενδιαφέρον, με το οποίο περιέβαλαν την παρούσα εργασία.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου, χωρίς την συμβολή των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σημασία:** Η αιμορραγική εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ) παραμένει η κύρια αιτία τύφλωσης στις ανεπτυγμένες χώρες και επηρεάζει περισσότερα από 150 εκατομμύρια παγκοσμίως. Παρά τις αποτελεσματικές αντι-αγγειογενετικές θεραπείες για τη λιγότερο επικρατούσα νεοαγγειακή μορφή της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας, οι θεραπείες λείπουν για την πιο διαδεδομένη ξηρή μορφή. Ομοιότητες στους παράγοντες κινδύνου και παθογένεια μεταξύ ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας και αθηροσκλήρωσης έχουν οδηγήσει τους ερευνητές να μελετήσουν τις επιδράσεις των στατινών στην επίπτωση της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας και την πρόοδο με μικτά αποτελέσματα. Ένας περιορισμός αυτών των μελετών ήταν η ετερογένεια της ασθένειας ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και η έλλειψη τυποποίησης στη δοσολογία στατινής.

**Στόχος:** Μας ενδιέφερε να μελετήσουμε τις επιδράσεις των στατινών υψηλής δόσης, παρόμοιες με εκείνες που δείχνουν την υποχώρηση των αθηροσκληρωτικών πλακών, στην ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας.

**Σχεδίαση:** Πιλοτική, πολυκεντρική, ανοικτή, προοπτική κλινική μελέτη 26 ασθενών με διάγνωση της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας και παρουσία πολλών μεγάλων, μαλακών αποθεμάτων ορνιθώσεως. Οι ασθενείς έλαβαν 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως και παρακολουθούνταν κατά την έναρξη και κάθε 3 μήνες με πλήρη οφθαλμολογική εξέταση, καλύτερη διόρθωση οπτικής οξύτητας (VA), φωτογραφίες βάσης, τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) και εργαστήριο αίματος (AST, ALT, CPK, η χοληστερόλη, η TSH, η κρεατινίνη, καθώς και ένα τεστ εγκυμοσύνης για τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση).

**Αποτελέσματα:** Είκοσι τρία άτομα ολοκλήρωσαν μια ελάχιστη παρακολούθηση 12 μηνών. Η υψηλή δόση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των καταθέσεων drusen που σχετίζονται με την αύξηση όρασης (+3,3 γράμματα,  $p = 0,06$ ) σε 10 ασθενείς. Κανένα άτομο δεν προχώρησε σε προχωρημένη νεοαγγειακή ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας.

**Συμπεράσματα:** Στατινές υψηλής δόσης μπορεί να οδηγήσουν σε διαχωρισμό επιθηλιακών αποκολλήσεων drusenoid pigment (PEDs) και βελτίωση σε VA, χωρίς ατροφία ή νεοαγγείωση σε υποομάδα υψηλού κινδύνου ασθενών με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Επιβεβαιώνεται η επιβεβαίωση από μεγαλύτερες μελέτες.

**Λέξεις κλειδιά:** Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ)-καροτενοειδή-λουτεΐνη-ζεαξανθίνη-Omega-3-πολυακόρεστα λιπαρά οξέα-Οξειδωτικό στρες-Λέξεις κλειδιά-Σχετικός με την ηλικία εκφυλισμός της ωχράς κηλίδας-Blue Mountain Eye Study-Νιτρικά-Λαχανικά



## ABSTRACT

**Importance:** Age-related macular degeneration (HEΩ) remains the leading cause of blindness in developed countries, and affects more than 150 million worldwide. Despite effective anti-angiogenic therapies for the less prevalent neovascular form of age-related macular degeneration, treatments are lacking for the more prevalent dry form. Similarities in risk factors and pathogenesis between age-related macular degeneration and atherosclerosis have led investigators to study the effects of statins on age-related macular degeneration incidence and progression with mixed results. A limitation of these studies has been the heterogeneity of age-related macular degeneration disease and the lack of standardization in statin dosage.

**Objective:** We were interested in studying the effects of high-dose statins, similar to those showing regression of atherosclerotic plaques, in age-related macular degeneration.

**Design:** Pilot multicenter open-label prospective clinical study of 26 patients with diagnosis of age-related macular degeneration and the presence of many large, soft drusenoid deposits. Patients received 80 mg of atorvastatin daily and were monitored at baseline and every 3 months with complete ophthalmologic exam, best corrected visual acuity (VA), fundus photographs, optical coherence tomography (OCT), and blood work (AST, ALT, CPK, total cholesterol, TSH, creatinine, as well as a pregnancy test for premenopausal women).

**Results:** Twenty-three subjects completed a minimum follow-up of 12 months. High-dose atorvastatin resulted in regression of drusen deposits associated with vision gain (+3.3 letters,  $p = 0.06$ ) in 10 patients. No subjects progressed to advanced neovascular HEΩ.

**Conclusions:** High-dose statins may result in resolution of drusenoid pigment epithelial detachments (PEDs) and improvement in VA, without atrophy or neovascularization in a high-risk subgroup of HEΩ patients. Confirmation from larger studies is warranted.

**Keywords:** Age-Based Macular Degeneration (HDD) -Carotenoids-Lutein-Zeaxanthin-Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids-Oxidative Stress-Keywords-Age-Related Macular Degeneration-Blue Mountain Eye Study-Nitrate-Vegetables

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια αυξανόμενη ασθένεια που παρουσιάζει μεγάλη επιβάρυνση με υψηλή συχνότητα στους ηλικιωμένους: είναι η πρώτη αιτία τύφλωσης στις αναπτυγμένες χώρες. Είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια με γενετικούς παράγοντες και διατροφικούς παράγοντες. Τα καροτενοειδή, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη είναι συστατικά της χρωστικής της ωχράς κηλίδας και έχουν ρόλο φίλτρου για το μπλε φως και τον αντιοξειδωτικό ρόλο. Άλλοι παράγοντες διατροφής μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο αντιοξειδωτικών: ψευδάργυρο, σελήνιο, βιταμίνη E, βιταμίνη C, που οδηγούν στη μελέτη ARED. Είναι η μόνη μελέτη με αποδεδειγμένα θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου (στάδια 3 και 4). Ένας υψηλός γλυκαιμικός δείκτης αυξάνει το οξειδωτικό στρες. Τα μακράς αλύσου ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν προστατευτική επίδραση. Τα διαθέσιμα δεδομένα παρουσιάζονται και συζητούνται. Πρόκειται για νέα προληπτικά ζητήματα.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ) είναι η κύρια αιτία της μη αναστρέψιμης απώλειας όρασης στον αναπτυγμένο κόσμο (Miller, 2013, Wong et al., 2014). Η μη νεοαγγειακή ή «ξηρή» μορφή αντιπροσωπεύει το 85% όλων των AMü και χαρακτηρίζεται από συσσώρευση εξωκυτταρικών αποθέσεων, που ονομάζεται drusen (Sarks et al., 1994), μεταξύ του βασικού στρώματος του αμφιβληστροειδούς χρωματισμένου επιθηλίου (RPE) και του εσωτερικού κολλαγόνου στρώμα της μεμβράνης Bruch (BM), που είναι το εσωτερικό τοίχωμα του χοριοειδούς. Η εξέλιξη σε προχωρημένο στάδιο ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας περιλαμβάνει ατροφία του RPE και επικαλυπτόμενων φωτοαντιδραστήρων (γεωγραφική ατροφία) και / ή χοριοειδούς νεοαγγείωσης (νεοαγγειακή ή «υγρή» HEΩ). Ενώ υπάρχουν αποτελεσματικές αντι-αγγειογόνες θεραπείες για τη λιγότερο επικρατούσα νεοαγγειακή HEΩ, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την πιο διαδεδομένη ξηρή μορφή (Miller, 2013).

Πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, της υπέρτασης και της κατάστασης των λιπιδίων του ορού) σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της HEΩ και οι δύο ασθένειες μοιράζονται γονίδια ευαισθησίας (Miller, 2013, Yip et al., 2015; Tomany et al., 2004, Sene and Apte, 2014, Sene κ.ά., 2015). Αυτό υποδηλώνει ότι και οι δύο ασθένειες έχουν ομοιότητες στην παθογένεσή τους και ότι οι παρεμβάσεις που μειώνουν τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων μπορεί να είναι χρήσιμες στην HEΩ.

Η μεμβράνη Bruch (BM) βρίσκεται κάτω από το RPE και σχηματίζει το εσωτερικό περιθώριο του χοριοκοιλιά, και έτσι θεωρείται το δομικό ανάλογο του αγγειακού εντόμου (Curcio et al., 2001). Οι ανάλογες γήρανση μεταβολές στο αγγειακό έσω και BM θεωρούνται ότι σχετίζονται με την οδό της αθηροσκλήρωσης και HEΩ, αντίστοιχα (Sivaprasad et al., 2005). Οι ομοιότητες στη μοριακή σύνθεση πρωτεϊνών του drusen και των αρτηριοσκληρωτικών αποθέσεων επιβεβαιώνουν αυτή την αντίληψη (Mullins et al., 2000). Και στις δύο περιπτώσεις, απολιποπρωτεΐνη Β (apo B) και χοληστερόλη συσσωρεύονται, με μετέπειτα τροποποίηση, οξειδωση και συσσωμάτωση. Τα συστατικά Drusen προέρχονται από τοπικούς ιστούς (retin / RPE που εκκρίνουν apo B, λιποπρωτεΐνες που περιέχουν E (Wang et al., 2009, Johnson et al., 2011)) και από την κυκλοφορία (Curcio et al. , 2010) και τόσο η HEΩ όσο και η αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο εμπλέκουν την κατακράτηση λιποπρωτεϊνών. Στην HEΩ, μπορεί να προκύψει μια φλεγμονώδης αντίδραση στο συσσωρευμένο υλικό με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και άλλων συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος, που μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία των κυττάρων RPE και / ή στην επαγωγή μιας προ-αγγειογονικής κατάστασης και της νεοαγγειακής HEΩ.

Με δεδομένες αυτές τις παρατηρήσεις και ομοιότητες μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της ΗΕΩ, έχει υποτεθεί ότι η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επηρεάσει την κατάσταση του ΗΕΩ και / ή την εξέλιξη (Hall et al., 2001). Οι στατίνες καταστέλλουν τη σύνθεση χοληστερόλης αναστέλλοντας την αναγωγή HMG-CoA (το ένζυμο που καταλύει το στάδιο περιορισμού του ρυθμού στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης). Επιπλέον, αυξάνουν τα επίπεδα των ηπατικών LDL υποδοχέων (Billheimer et al., 1983), μειώνουν τη σύνθεση apo B (Arag et al., 1990) και καταστέλλουν την πρενυλίωση (προσθήκη υδρόφοβων μορίων σε μια πρωτεΐνη που είναι μια φυσιολογική διαδικασία που ελέγχει τον εντοπισμό (Kino et al., 2005). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση αυτή με αντικρουόμενα δεδομένα (Gehlbach et al., 2009). Μια έκθεση του Cochrane του 2015 (Gehlbach et al., 2015) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι "[τα στοιχεία είναι] ανεπαρκή για να συμπεράνουμε αν οι στατίνες έχουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη ή στην καθυστέρηση της εμφάνισης ή της εξέλιξης της ΗΕΩ". Μια μικρή, τυχαιοποιημένη, η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της επίδρασης της συμβαστατίνης στην πορεία της ΗΕΩ δημοσιεύθηκε πρόσφατα και πρότεινε ότι η συμβαστατίνη στα 40 mg ημερησίως (ισοδύναμη με 20 mg ατορβαστατίνης) μπορεί να επιβραδύνει την πρόοδο της πρώιμης / ενδιάμεσης ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας, ειδικά για όσους βρίσκονται σε κίνδυνο συμπληρωματικός παράγων Η (CFH) γονότυπος CC (Y402H) (Guymer et al., 2013). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα έδειξε ότι η χρήση στατίνης για περισσότερο από ένα χρόνο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νεοαγγειακής ΗΕΩ (VanderBeek et al., 2013) και οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι αυτοί οι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με στατίνες, αντί για στατίνες που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για νεοαγγειακή ΗΕΩ. Η μελέτη Alienor πρότεινε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με υψηλή συγκέντρωση HDL μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΗΕΩ. Επιπλέον, διαπίστωσε ότι η HDL δυσλειτουργία μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας (Coughnard-Gregoire et al., 2014). Αντίθετα, τα δεδομένα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τριών πληθυσμιακών ομάδων σε μια περίοδο παρακολούθησης 20 ετών δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λιπιδίων ή των γονιδίων της οδού λιπιδίων με τη συχνότητα ή την εξέλιξη της ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας (Klein et al., 2014a).

Ένας σημαντικός περιορισμός σε όλες σχεδόν τις μελέτες μέχρι σήμερα είναι η μεγάλη ετερογένεια της νόσου ΗΕΩ (περισσότερα από 100 γονίδια σε κίνδυνο και αρκετές φαινότυποι) (Miller, 2013, Fritsche et al., 2015) και έλλειψη τυποποίησης στη στατίνη (Gehlbach et al., 2009, 2015) ή λιποφιλικότητα (Wu et al., 2010, Chitose et al., 2014, Fong, 2014). Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις από την καρδιαγγειακή βιβλιογραφία ότι η δόση της στατίνης έχει σημασία (Cannon et al., 2004, Pitt et al., 1999). Η μελέτη PROVE-IT (Khush and Waters, 2004) έδειξε ότι η δόση στατίνης μπορεί να είναι πιο σημαντική από τα επίπεδα της LDL-c, ενώ οι δοκιμές REVERSAL και ASTEROID έδειξαν όφελος από τη θεραπεία με

μέτρια ένταση / δοσολογία (Nissen, 2005, Nissen et al., 2006, 2004). Η δοκιμή ASTEROID έδειξε ακόμη και την υποχώρηση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης με θεραπεία με στατίνες πολύ υψηλής έντασης (Nissen et al., 2006). Παρομοίως, οι Yu et al. (Yu et al., 2007) και δύο μελέτες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MR) έδειξαν υποχώρηση του λιπιδικού πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας μετά από υψηλή δόση στατίνης (Kramer et al., 2011, Zhao κ.ά., 2011).

Εδώ παρουσιάζουμε την πρώτη απόδειξη ότι η θεραπεία με υψηλή δόση ατορβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση του drusen και βελτίωση της οπτικής οξύτητας (VA) σε ασθενείς με HEΩ με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για εξέλιξη.

**2. Μέθοδοι:** Διεξήχθη μια μελέτη περίπτωσης και πιλοτική πολυκεντρική φάση 1-2 προληπτικής επεμβατικής μελέτης (Mass Eye and Ear, Boston, Ηνωμένες Πολιτείες και Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα) με έγκριση θεσμικού ελέγχου (IRB) και ενημέρωση δόθηκε συναίνεση από όλους τους συμμετέχοντες. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι υδρόφιλες στατίνες (όπως η πραβαστατίνη) μπορεί να μην είναι ισοδύναμες με τις υδρόφοβες στατίνες (Wu et al., 2010, Chitose et al., 2014, Fong, 2014) και χρησιμοποιούμε την υδρόφοβη ατορβαστατίνη, καθημερινά). Οι εγκλείσεις σε πειραματικές μελέτες ήταν οι εξής: ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών με διάγνωση HEΩ και παρουσία πολλών μεγάλων (με διάμετρο N300 μm και άνω των 100 μm σε ύψος) μαλακών drusenoid PED. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: παρουσία (ή ιστορικό) σημαντικής γεωγραφικής ατροφίας ή χοριοειδούς νεοαγγείωσης σε κάθε μάτι. άλλες οφθαλμικές παθήσεις που θα μπορούσαν να μειώσουν το VA (εκτός από τον ήπιο καταρράκτη). ιστορικό οφθαλμικής χειρουργικής (εκτός από την εκχύλιση καταρράκτη). (εντός των προηγούμενων 2 ετών) σε δόση ισοδύναμη με την ατορβαστατίνη  $\geq 40$  mg. ιστορικό ηπατικής νόσου, ραβδομυόλυση ή αλλεργία στις στατίνες. την εγκυμοσύνη ή τη νοσηλεία. η τρέχουσα χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με στατίνες (π.χ. κυκλοσπορίνη, συστηματική ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεάσης Hiv). και αυξημένες τρανσαμινάσες ή κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) κατά την έναρξη. Η ψευδοφαγία δεν ήταν λόγος για αποκλεισμό, εκτός εάν συνοδεύεται από σημαντική οπίσθια κάψουλα στο οπίσθιο μέρος. Οι ασθενείς έλαβαν 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση βασικής γραμμής, καλύτερη διόρθωση από τη μελέτη της πρώιμης θεραπείας με διαβήτη αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS), φωτογραφίες fundus, autofluorescence fundus, τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) και εργαστήριο αίματος (AST, ALT, CPK, ολική χοληστερόλη, TSH, κρεατινίνη, καθώς και ένα τεστ εγκυμοσύνης για γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές). Αν υπήρχε υποψία για απόκρυφη νεοαγγειακή HEΩ και FA και ICG. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κάθε 3 μήνες με εξετάσεις ματιών, απεικόνιση OCT και AST, ALT, ολική χοληστερόλη και παρακολούθηση CPK. Η καλύτερη διόρθωση της

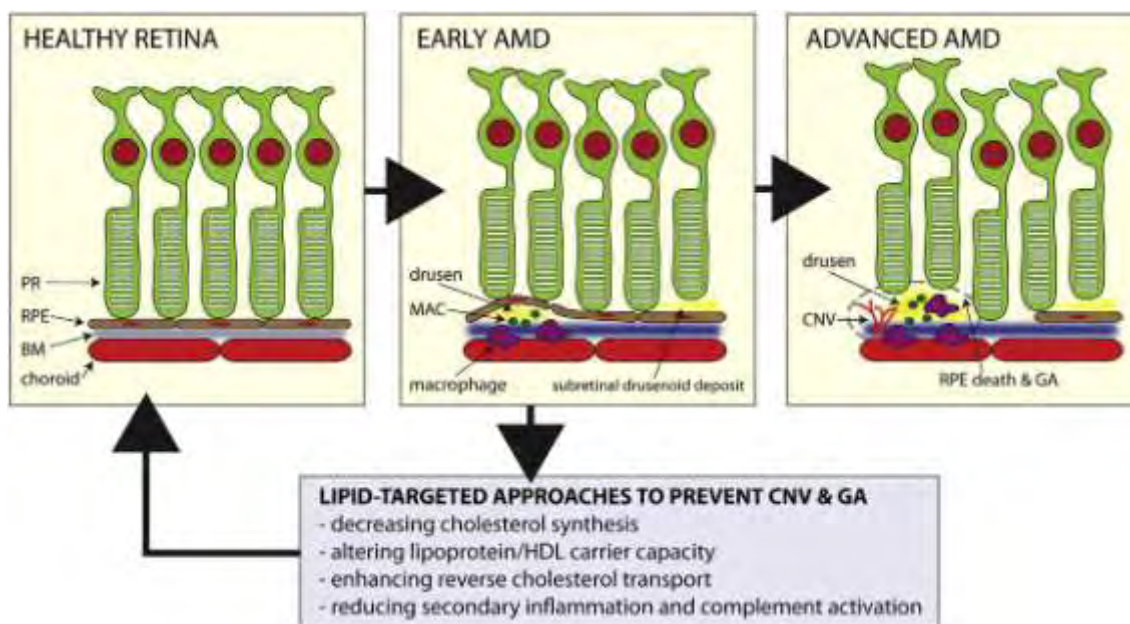
ακτινοβολίας VA (EDTRS) και της φωτογραφίας fundus ελήφθησαν κάθε 6 μήνες και κατά την έξοδο από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν τουλάχιστον 1 έτος. Οι γιατροί που είχαν εκπαιδευτεί στην εσωτερική ιατρική συμμετείχαν στο σχεδιασμό της πιλοτικής μελέτης και στην παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι στατιστικές πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση GraphPad Statistical Software (La Jolla, CA 92037 USA).

Ο όγκος του πυρήνα μετρήθηκε με αυτοματοποιημένη ανάλυση των αυξήσεων του επιθηλίου της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς (RPE) με το Cirrus HD-OCT. Οποιαδήποτε αυτοματοποιημένη μέτρηση μπορεί να έχει τεχνητά αντικείμενα στην κατάτμηση, ειδικά εάν η ποιότητα των OCT δεν είναι επαρκής. Όλες οι σαρώσεις επαληθεύτηκαν ότι η κατάτμηση ήταν κατάλληλη.

## 1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ) αποτελεί μια σημαντική αιτία μειωμένης όρασης στους ηλικιωμένους. Είναι μια πολυπαραγοντική πάθηση που οφείλεται σε μη τροποποιήσιμους παράγοντες (ηλικία, γενετική προδιάθεση) και τροποποιήσιμους παράγοντες, ιδιαίτερα διατροφικούς. Τα ξανθοφιλικά καροτενοειδή είναι τα δομικά στοιχεία της χρωστικής της ωχράς κηλίδας και δρουν ως φίλτρο με μπλε φως και αντιοξειδωτικό ρόλο. Άλλοι θρεπτικοί παράγοντες θα μπορούσαν να παρεμβαίνουν ως αντιοξειδωτικά είναι: ψευδάργυρος, σελήνιο, βιταμίνη E, βιταμίνη C, όπως έδειξε και η μελέτη AREDS. Αυτή είναι η μοναδική μελέτη που έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα με μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου στο στάδιο 3 και το στάδιο 4. Ένας υψηλός γλυκαιμικός δείκτης αυξάνει το οξειδωτικό στρες. Τέλος, μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν προστατευτική επίδραση. Τα διαθέσιμα δεδομένα παρουσιάζονται και συζητούνται. Αυτοί είναι σημαντικοί τομείς πρόληψης.

2. Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ) αποτελεί μια οφθαλμική πάθηση με υψηλό επιπολασμό στους ηλικιωμένους: είναι η πρώτη αιτία τύφλωσης στις ανεπτυγμένες χώρες. Αποτελεί μια πολυπαραγοντική ασθένεια που οφείλεται σε γενετικούς και διατροφικούς παράγοντες.



Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (ΗΕΩ) είναι η κύρια αιτία σοβαρής όρασης σε παγκόσμιο επίπεδο, αντιπροσωπεύοντας το 8,7% της παγκόσμιας τύφλωσης (1, 2, 3, 4, 5, 6). Είναι καθοριστικής σημασίας η κατανόηση των επιπτώσεων του πληθυσμού και των παραγόντων κινδύνου της ΗΕΩ στις στρατηγικές σχεδιασμού για τη μελλοντική παροχή υγειονομικής περίθαλψης στη γήρανση του πληθυσμού. Παλαιότερες μελέτες έχουν αναφέρει

την επίπτωση των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ που κυμαίνονται από 5 έως 10 χρόνια παρακολούθησης στον Καυκάσιο ( 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12), κινέζικο (13) , ιαπωνικό (14) και Μαλαισιανό πληθυσμό. Έχει αναφερθεί ένα φάσμα συστηματικών και οφθαλμικών παραγόντων κινδύνου για την ΗΕΩ, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος (16 ,17 , 18 , 19 , 20 , 21 , 22), της δυσλιπιδαιμίας (16 , 17 , 23 , 24) και της παρουσίας μαλακού drusen ή / και χρωστικής ανωμαλίας (25 , 26 , 27 , 28 , 29 , 30 , 31 , 32 , 33 , 34, 35 , 36) . Από όσο γνωρίζουμε, δεν έχουν πραγματοποιηθεί προηγούμενες προοπτικές μελέτες σε Ινδούς για να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισης της ΗΕΩ και οι συναφείς παράγοντες κινδύνου.

Οι πληθυσμοί μεταναστών από αναπτυσσόμενες σε ανεπτυγμένες χώρες μπορεί να επηρεαστούν από την αλλαγή τρόπου ζωής και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. δίαιτες δυτικού τύπου, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καπνίσματος κ.λπ.) (37 , 38) . Για παράδειγμα, οι μετανάστες δεύτερης γενιάς Ινδών στη Σιγκαπούρη (39) και η Αυστραλία (40) έχουν υψηλότερο επιπολασμό επιπλοκών σχετιζόμενων με το διαβήτη σε σύγκριση με τους μετανάστες πρώτης γενιάς, πιθανώς λόγω του μεταβολικού αντίκτυπου μιας δυτικοποιημένης δίαιτας (41 , 42) . Με έναν αυξανόμενο αριθμό Ασιατών Ινδών που έχουν μεταναστεύσει σε ολόκληρο τον κόσμο, η μελέτη του αντίκτυπου της μετανάστευσης στην επίπτωση της ΗΕΩ μπορεί να αποκαλύψει περαιτέρω παράγοντες κινδύνου για την ΗΕΩ.

Επιπλέον, εκτιμάται ότι τα γονίδια εξηγούν περίπου το 50% της κληρονομικότητας της ΗΕΩ. Υπάρχουν πάνω από 36 γενετικοί τόποι που ανακαλύφθηκαν το καθένα με διάφορους ρόλους στην ανάπτυξη της ΗΕΩ. Στους Ασιάτες, οι γενετικοί τόποι που αποδίδονται περισσότερο στην ανάπτυξη της ΗΕΩ είναι το γονίδιο συμπληρωματικού παράγοντα Η ( CFH) και οι τόποι σχετιζόμενοι με την ηλικία ευαίσθητος επιδερμίδας 2 (ARMS2) / απαίτηση υψηλών θερμοκρασιών A-1 (HTRA1) όπως αναφέρεται στο Genetics in ΗΕΩ στην κοινοπραξία Ασιατών (GAMA) (43) . Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο ARMS2 έχει ισχυρότερη επίδραση στην ανάπτυξη ΗΕΩ σε σύγκριση με το γονίδιο CFH (44 , 45). Απαιτούνται περαιτέρω εργασίες για τη στήριξη αυτής της γενετικής σύνδεσης στον ινδικό πληθυσμό.

Ενόψει αυτών των αναπάντητων ερωτημάτων, επιδιώχθηκε ο προσδιορισμός των 6 χρόνων εμφάνισης και των οφθαλμικών, συστημικών και γενετικών παραγόντων κινδύνου των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ στους Ινδιάνους της Σιγκαπούρης και εξετάστηκαν αυτές οι διαφορές μεταξύ των πρώτων και δεύτερων ινδικών μεταναστών.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι άτομα με χαμηλές συγκεντρώσεις καροτενοειδών και αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ). Τα εργαστηριακά δεδομένα δείχνουν ότι τα καροτενοειδή και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες συμβάλλουν στην προστασία του αμφιβληστροειδούς από την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται εν μέρει από την απορρόφηση του φωτός. Ο αμφιβληστροειδής συσσωρεύει δύο καροτενοειδή, την λουτεΐνη και τη ζεαξανθίνη, ως τη χρωστική της ωχράς κηλίδας, η οποία είναι πιο πυκνή στο κέντρο και μειώνεται στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή. Ο αμφιβληστροειδής διανέμει επίσης την άλφα-τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) σε ένα μη ομοιόμορφο χωρικό μοτίβο. Ο συνδυασμός των στοιχείων υποδηλώνει ότι τα καροτενοειδή και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να βοηθήσουν στην επιβράδυνση μερικών από τις καταστροφικές διεργασίες στον αμφιβληστροειδή που οδηγούν σε εκφυλισμό της ωχράς κηλίδας λόγω ηλικίας.

Αντιοξειδωτικές βιταμίνες και β-καροτένιο σε άλλες εκφυλιστικές καταστάσεις που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες.

### 3. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Το νιτρικό διαιτολόγιο, που βρίσκεται κυρίως σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά και παντζάρια, αποτελεί πρόδρομο του μονοξειδίου του αζώτου. Η υποανάπτυξη ή υπερπαραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου εμπλέκεται στην αιτιολογία αρκετών οφθαλμικών παθήσεων. Ωστόσο, δεν έχει αξιολογηθεί η δυνητική επίδραση της πρόσληψης διατροφικών νιτρικών αλάτων στον κίνδυνο εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (HEΩ).

#### **Σκοπός**

Η διερεύνηση της χρονικής συσχέτισης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης νιτρικών αλάτων (τόσο από φυτικές όσο και μη πηγές πηγές) και την 15ετή επίπτωση της HEΩ, ανεξάρτητα από πιθανές συγχύσεις.

#### **Σχέδιο**

Μια διαχρονική μελέτη που διεξήχθη από το 1992-1994 έως το 2007-2009.

#### **Συμμετέχοντες / ρύθμιση**

Η Blue Mountain Eye Study είναι μια δημογραφική μελέτη των ενηλίκων ηλικίας 49 και πάνω, από μια περιοχή δυτικά του Σίδνεϊ της Αυστραλίας. Κατά την έναρξη της μελέτης, εξετάστηκαν 2.856 συμμετέχοντες με πλήρη διατροφικά δεδομένα και πληροφορίες HEΩ και από αυτούς, 2.037 συμμετέχοντες επανεξετάστηκαν 15 χρόνια αργότερα και έτσι συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση επίπτωσης.

#### **Τα κυριότερα αποτελέσματα μετρήθηκαν**

Η συχνότητα εμφάνισης της HEΩ (κύριο αποτέλεσμα) αξιολογήθηκε από τις φωτογραφίες του αμφιβληστροειδούς. Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με τη χρήση ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου για την συχνότητα των τροφίμων. Η πρόσληψη νιτρικών αλάτων από λαχανικά και μη βλαβερές πηγές υπολογίστηκε με τη χρήση μιας επικυρωμένης πλήρους βάσης δεδομένων.



## 4. Αποτελέσματα

### 4.1. Έκθεση αρχικής υπόθεσης

Ένας κατά τα άλλα υγιής 63χρονος άνδρας με ΗΕΩ για τα συμπληρώματα βιταμινών που σχετίζονται με την ηλικιακή ομάδα (AREDS) παρουσίασε για δεύτερη γνώμη λόγω της υποβαθμισμένης VA. Η αρχική τιμή VA ήταν 20/25 σε κάθε μάτι με σημαντική παραμόρφωση. Η φασματοσκόπηση αποκάλυψε αμφίπλευρες εκτεταμένες συρρέουσες μεγάλες μαλακές drusen και μεταβολές χρωστικής (Εικ. 1, άνω σειρά). Ο φασματικός τομέας OCT (SD-OCT) επιβεβαίωσε σημαντικές drusenoid PEDs καθώς και αρχιτεκτονική παραμόρφωση των υπερκείμενων στρωμάτων RPE και φωτο-υποδοχέων (Εικόνα 2, κορυφαία σειρά). Δεν υπήρχε υπο-αμφιβληστροειδής ή ενδοθηλιακό υγρό. Η κανονική συμπλήρωση βιταμινών AREDS συνεχίστηκε. Ένα χρόνο αργότερα, ο ασθενής έγινε πιο συμπτωματικός και η VA μειώθηκε ελαφρά σε 20/30 σε κάθε μάτι. Μετά από εκτενή συζήτηση, ο ασθενής ξεκίνησε με ατορβαστατίνη, ξεκινώντας με 10 mg ημερησίως και αυξάνοντας σταδιακά για 9 μήνες με προκαθορισμένο ρυθμό (διαστήματα δύο μηνών 10 mg / ημέρα, 20 mg / ημέρα, 40 mg / ημέρα, 60 mg / ημέρα και 80 mg / ημέρα) στην επιθυμητή ημερήσια δόση των 80 mg. Έξι μήνες μετά την επίτευξη μιας ημερήσιας δόσης 80 mg ατορβαστατίνης, η VA βελτιώθηκε κατά 12 γράμματα σε 20/20 και εξετάστηκε με εξέταση βάθους και SD-OCT αποκαλύπτοντας πλήρη εξαφάνιση του drusen χωρίς συνοδεία ατροφία του RPE. Οι ενδοτραχιακές υπερ-ανακλαστικές εστίες παρέμειναν (Εικόνες 1 και 2, κάτω σειρά).

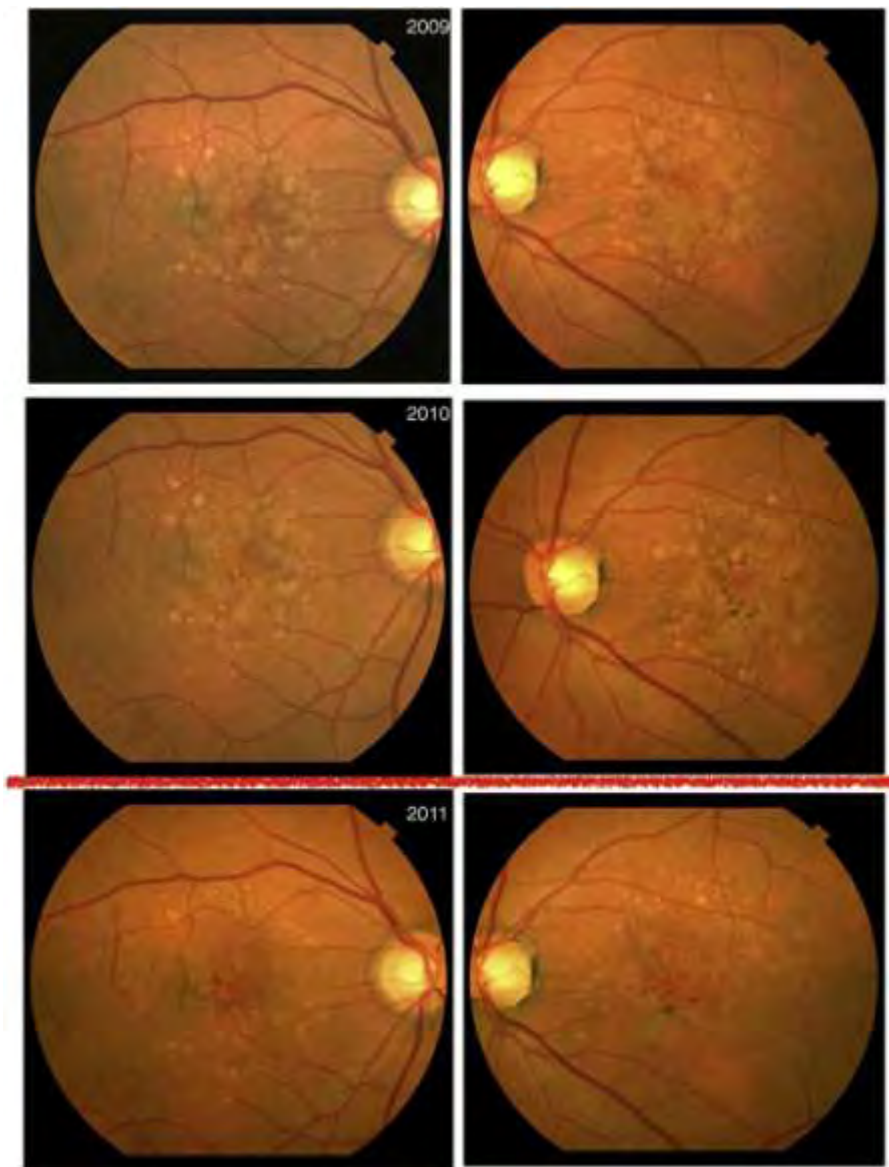


Fig. 1. Color fundus images of a 63-year-old man with HEΩ and large soft drusen and drusneoid pigment epithelial detachments. Upper panel at presentation, middle panels one year later at start of atorvastatin and lower panels a year after atorvastatin treatment.

## 4.2. Δοκιμαστική μελέτη

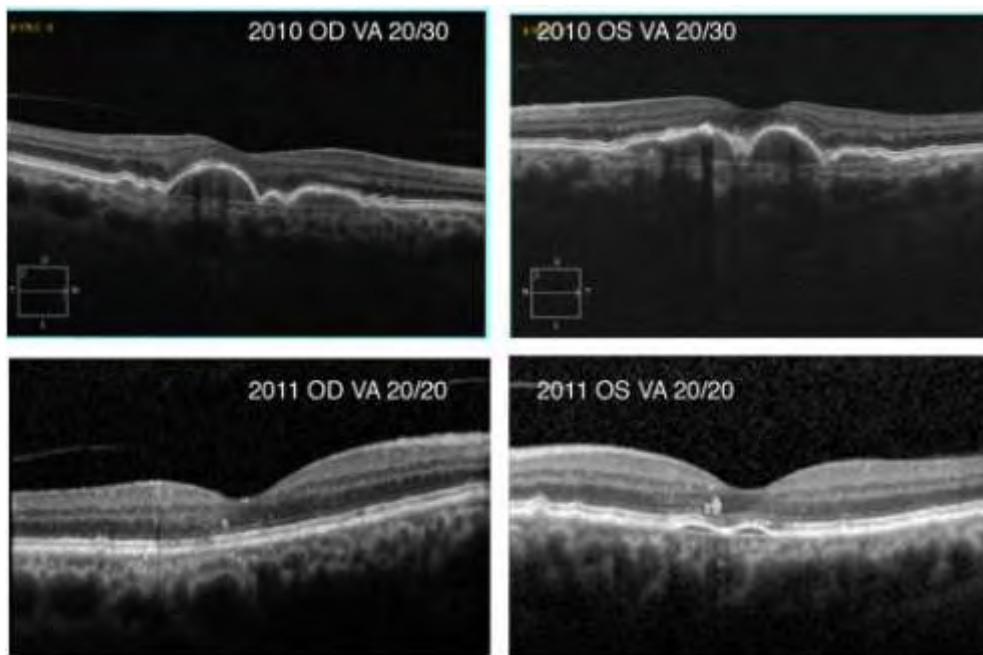
Δεδομένων αυτών των δραματικών αποτελεσμάτων, ξεκινήσαμε μια πιλοτική ανοιχτή πολυκεντρική επεμβατική προοπτική δοκιμή σε δύο ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα, μία στις Ηνωμένες Πολιτείες και μία στην Ευρώπη, για να διαπιστώσουμε εάν αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να είναι γενικεύσιμα. Από τους 26 ασθενείς που συμμετείχαν στα δύο κέντρα, 23 ολοκλήρωσαν την πιλοτική μελέτη (10 από την Ευρώπη, 13 από τις Ηνωμένες Πολιτείες). Όλοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι και επτά ήταν άντρες. Τρεις ασθενείς αποχώρησαν από τη μελέτη: ένας λόγω κράμπες, ένας λόγω μυϊκών πόνων και ένας επειδή ο ασθενής αισθάνθηκε ότι το φάρμακο προκάλεσε απώλεια μαλλιών. Κανένας ασθενής δεν έδειξε αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (LFT) που απαιτούσαν έξοδο από τη μελέτη.

Δέκα από τους 23 ασθενείς (Πίνακας 1) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με σημαντική υποχώρηση των αποθεμάτων drusen, με οκτώ ασθενείς να δείχνουν σχεδόν πλήρη παλινδρόμηση (παρόμοια με την Εικόνα 2). Οι ανταποκριτές (4 από τις Ηνωμένες Πολιτείες, 6 από την Ευρώπη,  $p = 0,1221$ ) είχαν μείωση όγκου από  $0,57 \pm 0,47 \text{ mm}^3$  σε  $0,049 \pm 0,051 \text{ mm}^3$  ( $p = 0,012$ ). Ο όγκος των μη ανταποκρινόμενων μεταβλήθηκε από  $0,23 \pm 0,20 \text{ mm}^3$  σε  $0,35 \pm 0,32 \text{ mm}^3$ .

Κατά μέσο όρο, οι συμμετέχοντες έλαβαν 3 επιστολές, ενώ οι μη ανταποκριτές έχασαν 2,3 επιστολές. Ο μέσος χρόνος απόκρισης (ανίχνευση των δεσεσενιδικών αποθέσεων χωρίς ατροφία) ήταν 11,7 μήνες (εύρος 3-22). Έξι ασθενείς ανταποκρίθηκαν κατά 12 μήνες και εννέα κατά μήνα. Το μέσο άτομο-έτη παρακολούθησης ήταν  $\sim 30$ . Κανένας από τους ασθενείς δεν μετατράπηκε σε νεοαγγειακή HEΩ. Σύμφωνα με τον ηλεκτρονικό υπολογισμό κινδύνου ([http:// caseyHEΩcalc.ohsu.edu](http://caseyHEΩcalc.ohsu.edu)), αναμένεται ότι το 14% των περιπτώσεων (3-4 / 23 ασθενείς) θα μετατραπεί σε νεοαγγειακή HEΩ. Το σφάλμα άλφα μας για την ανίχνευση μηδενικών περιπτώσεων είναι 2,1%.

Οι ανταποκριτές ήταν ελαφρώς παλαιότεροι από τους μη ανταποκρινόμενους ( $70,6 \pm 6,2$  έναντι  $66,2 \pm 5,5$ ,  $p = 0,081$ ) και είχαν ίσα βασικά επίπεδα χοληστερόλης ( $210 \pm 33,4$  έναντι  $207 \pm 37,4$   $p = 0,86$ ). Η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την κατάσταση απόκρισης ( $49 \pm 31,2$  στους ανταποκριθέντες έναντι  $71 \pm 35,9$  σε μη ανταποκρινόμενους,  $p = 0,14$ ). Οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερο λόγο πιθανότητας (7,71) να είναι ανταποκρινόμενοι, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (95% όρια εμπιστοσύνης 0,746-79,7746,  $p = 0,0886$ ). Δεν υπήρχαν προφανείς διαφορές στη χρήση πολυβιταμινών, χρήση ασπιρίνης, κατανάλωση ιχθυελαίου ή αντι-υπερτασικά φάρμακα.

Υπήρξε μόνο ένας καπνιστής στη μελέτη μας. Η ατορβαστατίνη δεν φαίνεται να έχει θετική ή αρνητική επίδραση στην εξέλιξη των χρωματογραφικών μεταβολών στις φωτογραφίες του βυθού ή στις ενδοθωρακικές υπερ-ανακλαστικές εστίες.



#### 4.2.1. Δοκιμαστική μελέτη

Κατά μέσο όρο, οι συμμετέχοντες έλαβαν 3 επιστολές, ενώ οι μη ανταποκριτές έχασαν 2,3 επιστολές. Ο μέσος χρόνος απόκρισης (ανίχνευση των δεσεσενιδικών αποθέσεων χωρίς ατροφία) ήταν 11,7 μήνες (εύρος 3-22). Έξι ασθενείς ανταποκρίθηκαν κατά 12 μήνες και εννέα κατά μήνα. Το μέσο άτομο-έτη παρακολούθησης ήταν ~ 30. Κανένας από τους ασθενείς δεν μετατράπηκε σε νεοαγγειακή ΗΕΩ. Σύμφωνα με τον ηλεκτρονικό υπολογισμό κινδύνου (<http://caseyHEΩcalc.ohsu.edu>), αναμένεται ότι το 14% των περιπτώσεων (3-4 / 23 ασθενείς) θα μετατραπεί σε νεοαγγειακή ΗΕΩ. Το σφάλμα άλφα μας για την ανίχνευση μηδενικών περιπτώσεων είναι 2,1%.

Οι ανταποκριτές ήταν ελαφρώς παλαιότεροι από τους μη ανταποκρινόμενους ( $70,6 \pm 6,2$  έναντι  $66,2 \pm 5,5$ ,  $p = 0,081$ ) και είχαν ίσα βασικά επίπεδα χοληστερόλης ( $210 \pm 33,4$  έναντι  $207 \pm 37,4$   $p = 0,86$ ). Η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την κατάσταση απόκρισης ( $49 \pm 31,2$  στους ανταποκριθέντες έναντι  $71 \pm 35,9$  σε μη ανταποκρινόμενους,  $p = 0,14$ ). Οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερο λόγο πιθανότητας (7,71) να είναι ανταποκρινόμενοι, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (95% όρια εμπιστοσύνης 0,746-79,7746,  $p = 0,0886$ ). Δεν υπήρχαν προφανείς διαφορές στη χρήση πολυβιταμινών, χρήση ασπιρίνης, κατανάλωση ιχθυελαίου ή αντι-υπερτασικά φάρμακα. Υπήρξε μόνο ένας

καπνιστής στη μελέτη μας. Η ατορβαστατίνη δεν φαίνεται να έχει θετική ή αρνητική επίδραση στην εξέλιξη των χρωματογραφικών μεταβολών στις φωτογραφίες του βυθού ή στις ενδοθωρακικές υπερ-ανακλαστικές εστίες.

Οι ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (HEΩ), αποτελούν ένα τεράστιο βάρος και μια αυξανόμενη ανησυχία για τη δημόσια υγεία, δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού. Οι μοριακοί μηχανισμοί που προκαλούν HEΩ δεν έχουν ακόμη καθοριστεί, κυρίως για δύο λόγους: (i) οι μελέτες χρησιμοποιούν ακατάλληλα κύτταρα. Οι περισσότεροι χρησιμοποιούν είτε ανώριμους κυτταρικούς τύπους (π.χ. αθάνατες κυτταρικές σειρές) είτε κύτταρα που προέρχονται από μεταθανάτια από ασθενείς με νόσο αργής σταδίου. Κανένα είδος κυττάρου δεν μπορεί να μοντελοποιήσει τα σημαντικά αρχικά στάδια μιας ασθένειας που σχετίζεται με την ηλικία και τα τελευταία είναι περιορισμένα και, επομένως, δεν υπόκεινται σε εφαρμογές υψηλής απόδοσης. Επιπλέον, ούτε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μελετήσουν μεμονωμένα τη λειτουργία ενός μόνο γονιδίου. (ii) Οι περισσότερες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία δεν μπορούν να μελετηθούν επειδή έχουν πολλαπλούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου, η υποκείμενη κυτταρική παθοφυσιολογία είναι κακώς κατανοητή,

Η δυσλειτουργία επιθηλιακών χρωστικών αμφιβληστροειδούς (RPE) στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ) οδηγεί σε κεντρική απώλεια όρασης. Τα αρχικά στάδια της HEΩ χαρακτηρίζονται από κίτρινα εναποθέματα drusen έξω από δυσλειτουργική RPE. Το αυξανόμενο μέγεθος και ο αριθμός του drusen και η σχετιζόμενη φλεγμονή οδηγούν τελικά σε εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ως ηλικία ασθενούς. Σύνθετη νόσος χαρακτηρίζεται από τον θάνατο του κηλιδώδους ιστού εν γένει (ονομάζεται γεωγραφική ατροφία ή ξηρή HEΩ) ή χοριοειδική νεοαγγειοποίηση που προκαλεί διαρροή υγρού μέσα στην ωχρά κηλίδα (που ονομάζεται υγρή HEΩ).

Πρόσφατα, το κλειδί διεισδύσει στην εύρεση της αιτίας της HEΩ που έχουν μελετηθεί από genomewide μελέτες συσχέτισης (GWAS) όπου προσδιορίζονται μεταλλάξεις σε δύο γενετικούς τόπους ως παράγοντες κινδύνου για την HEΩ.

Ένας γενετικός τόπος που σχετίζεται με την HEΩ βρέθηκε στο 10q26, όπου ο κίνδυνος από τρεις μεταλλάξεις είναι αδιαχώριστος λόγω της ανισορροπίας της σύνδεσης. Οι μεταλλάξεις αποτελούνται από ένα SNP (rs10490924) το οποίο παράγει την μετάλλαξη A69S στο υποτιθέμενο γονίδιο ευαισθησίας 2 (ARMS2), που κωδικοποιεί μια del443ins54 διαγραφή εισαγωγής η οποία διαγράφει τις αλληλουχίες σήματος πολυαδενυλίωσης του μεταγραφώματος RNA και του SNP, rs11200638, στον υποκινητή των απαιτήσεων υψηλής θερμοκρασίας A σερίνη πεπτιδάση 1 (HTRA1, Yang et al., 2006). Ο άλλος σημαντικός γενετικός τόπος που συνδέεται με την AMY είναι στο χρωμόσωμα 1q31, όπου ένας μεμονωμένος νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs1061170 προκαλεί μια μεταλλαγμένη

μετάλλαξη Y402H σε παράγοντα συμπληρώματος Η (CFH • Edwards et al., 2005 • Klein κ.ά., 2005 • Hageman et al., 2005 , Haines κ.ά., 2005 ). Αυτοί οι δύο γενετικοί τόποι, 1q31 και 10q26, ήταν οι πρώτοι που εντοπίστηκαν στον ανθρώπινο GWAS και προσδίδουν τον σημαντικότερο γενετικό κίνδυνο των αλληλομορφών ΗΕΩ. Οι αρχικές μελέτες κοόρτης έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΗΕΩ ήταν 4,6 φορές μεγαλύτερος από τον άγριου τύπου μεταξύ ετεροζυγών και 7,4 φορές αυξημένος για τους ομοφυλόφιλους για το αλληλόμορφο κινδύνου CFH (Klein et al., 2005). Αυτά τα ετερόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου ARMS2 / HTRA1 ήταν σε 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΗΕΩ, ενώ οι ομόζυγοι είχαν 8.2 φορές αυξημένο κίνδυνο (Rivera et al., 2005 ). Είναι γνωστό ότι μια εκφυλιστική νόσος του αμφιβληστροειδούς παρόμοια με την ΗΕΩ που ονομάζεται Doyme κυψελοειδής δυσπλασία κηλίδας ανακαλύφθηκε πρόσφατα ότι προκαλείται από μεταλλάξεις κωδικοποίησης EFEMP1 και οι οικογένειες που μεταφέρουν μεταλλάξεις ασθενειών αναπτύσσουν δεκαπενία νόσου και αμφιβληστροειδικού εκφυλισμού νωρίτερα από ότι οι ασθενείς με ΗΕΩ (Stone et al., 1999 ). Παρόλο που υπάρχει φαινοτυπική αλληλεπικάλυψη, δεν είναι γνωστή αν οι δύο ασθένειες συνδέονται μηχανικά. Περαιτέρω μοριακές μελέτες αυτών των γενετικών παραγόντων κινδύνου μπορεί να παρέχουν μεγάλη εικόνα για τους μηχανισμούς αυτών των ασθενειών.

### 4.3 ANTIKEIMENO

Στόχος ήταν να καθοριστούν οι 6 χρόνοι εμφάνισης και οι παράγοντες κινδύνου της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (HEΩ) που σχετίζεται με την ηλικία των πρώτων και δεύτερων γενεών των Ινδιάνων της Σιγκαπούρης. Η βασική εξέταση διεξήχθη το 2007-9 και η δετής προοπτική παρακολούθηση αυτού του Ινδικού πληθυσμού το 2013-5. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε συνεντεύξεις με ερωτηματολόγια και περιεκτικές ιατρικές και οφθαλμολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν τυποποιημένη για την απογραφή της Σιγκαπούρης το 2010. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την επίπτωση της HEΩ αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ πρώτης και δεύτερης γενεάς μεταναστών. Μεταξύ των 2200 ατόμων που συμμετείχαν στην εξέταση παρακολούθησης (ποσοστό ανταπόκρισης 75,5%), έγιναν διαβαθμισμένες φωτογραφίες βυθού το 2105. Οι ηλικιακά τυποποιημένες περιπτώσεις πρόωρης και καθυστερημένης HEΩ ήταν 5,26% και 0,51% αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της πρώιμης HEΩ συσχετίστηκε με ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων (HR 1,59, 95% CI 1,04-2,45), δείκτης μάζας σώματος κάτω από το βάρος (BMI) (HR 3,12, 95% CI 1,37-7,14) (ΔΜΣ <18,5 έναντι 18,51-25 kg / m<sup>2</sup>), κατανάλωση βαριάς αλκοόλης (HR 3.14 95% CI 1.25-7.89) και ARMS2 rs3750847 ομόζυγο φορέα γενετικών τόπων (HR 2.52, 95% CI 1.59-3.99). Βρέθηκε μια σχετικά χαμηλή επίπτωση της πρώιμης HEΩ σε αυτόν τον ινδικό πληθυσμό της Σιγκαπούρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Τόσο οι πρώτοι όσο και οι δεύτεροι Ινδοί μετανάστες έχουν παρόμοια πρότυπα εμφάνισης και παράγοντα κινδύνου για την πρώιμη HEΩ.

## 5. Συζήτηση

Η ΗΕΩ είναι η κύρια αιτία της μη αναστρέψιμης απώλειας όρασης στους ενήλικες στον βιομηχανικό κόσμο (Wong et al., 2014). Χαρακτηριστικά αυτής της ασθένειας είναι τα πλούσια σε λιπίδια βασικά γραμμικά κοιτάσματα και το drusen μεταξύ του βασικού ελαστικού RPE και του υπόλοιπου BM (Wang et al., 2009, Curcio et al., 2011), τα οποία είναι γνωστό ότι περιέχουν συμπληρώματα (Crabb, 2014) και διάφορα ανοσογόνα και τοξικά υλικά, όπως η 7-κετοχοληστερόλη (Rodriguez et al., 2014) και το αμυλοειδές (Luihl et al., 2006). Σε πολλές μελέτες, το drusen που υποβλήθηκε σε δειγματοληψία για ανάλυση δεν περιορίζεται στην ωχρά κηλίδα. αυτό είναι σημαντικό να σημειωθεί επειδή μπορεί να κυριαρχήσει το περιφερειακό drusen (το οποίο μπορεί να διαφέρει από το κηλιδώδες drusen) (Crabb, 2014, Crabb et al., 2002). Η λιπιδίαση του BM θεωρείται ότι παρεμποδίζει τη μεταφορά των ενώσεων που είναι απαραίτητες για την υγεία του αμφιβληστροειδούς και του RPE (Moore κ.ά., 1995, Pauleikhoff κ.ά., 1990, Ethier κ.ά., 2004, Cankova κ.ά., 2011, Hussain et. al., 2010). Η εξάλειψη αυτών των καταθέσεων θεωρείται ευρέως ως πιθανό όφελος για τους ασθενείς. Παρόλο που ο drusen μπορεί να υποχωρήσει αυθόρμητα, νέες αλλοιώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε άλλες θέσεις (Klein et al., 2004, Yehoshua et al., 2011) και συχνά αναπτύσσονται αργά στάδια ασθένειας (γεωγραφική ατροφία και χοριοειδής νεοαγγείωση) (1992), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους των χοίρων (Klein et al., 2004, Yehoshua et al., 2011, Brader κ.ά., 2013). Πολλές μελέτες έχουν μελετήσει τρόπους για τη μείωση του drusen, και συγκεκριμένα της μελέτης Προφυλακτική θεραπεία της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (PTHEΩ), η οποία χρησιμοποίησε λέιζερ 810 nm για τη θεραπεία του drusen (Friberg et al., 2006) Garcia Filho et αι., 2014). Δυστυχώς, και οι δύο μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν παλινδρόμηση ή πρόληψη της εξέλιξης στην ύστερη ΗΕΩ ή βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Εδώ παρουσιάζουμε μια αναφορά περίπτωσης και τα αποτελέσματα μιας πιλοτικής πιλοτικής μελέτης ανοιχτής πινακίδας που παρέχει την πρώτη απόδειξη ότι η ιατρική παρέμβαση με υψηλή δόση ατορβαστατίνης μπορεί να προκαλέσει παλινδρόμηση μεγάλου drusen χωρίς πρόοδο σε προηγμένη ΗΕΩ και με πιθανή βελτίωση της VA.

Η ΗΕΩ είναι μια ετερογενής ασθένεια, με διάφορους φαινότυπους, συμπεριλαμβανομένων των τύπων και του μεγέθους του drusen (Miller, 2013). Πριν από επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο των στατινών σε ΗΕΩ (Hall et al, 2001?. Gehlbach et al, 2009, 2015?. Guymer et al, 2013?. VanderBeek et al, 2013?. Cougnard-Gregoire et al, 2014.?. Οι Klein et al., 2014a, 2007, Tan et al., 2007) δεν διαμόρφωσαν ούτε διακρίνουν ασθενείς με βάση τον υπότυπο ΗΕΩ. Είναι απίθανο ότι οι στατίνες θα πρέπει πέρα από-ο-συμβούλιο αποτελεσματικότητα σε μια ετερογενή νόσο, και για το λόγο αυτό



επικεντρώθηκε σε ασθενείς με μεγάλα μαλακά drusen και drusenoid PEDs, το οποίο είναι γνωστό παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. HEΩ είναι επίσης πολυπαραγοντική, με N100 αναφέρθηκαν σε κίνδυνο γονίδια τα οποία μπορούν να ομαδοποιηθούν σε οδούς (Miller, 2013) με ένα υποσύνολο των HEΩ που σχετίζονται με γονίδια τα οποία μπορούν να ευθυγραμμιστούν σε μια αθηροσκλήρωσης-σαν εξέλιξη (Fritsche et al, 2015?. Pikuleva και Curcio, 2014 · Chen et al., 2010 · Cheng et al., 2015 · Neale et al., 2010 · Reynolds et al., 2010 · Fritsche κ.ά., 2013). Αν και προηγούμενες μελέτες έδειξαν αρνητική συνολική συσχέτιση μεταξύ της HEΩ και χρήση στατινών, έκαναν προτείνουν ένα πιθανό προστατευτικό ρόλο σε μια υποομάδα ασθενών με μαλακό drusen ή σε ασθενή με το γονίδιο κίνδυνο σε κίνδυνο CFH γονότυπο CC (Y402H) (Guymet et al., 2013 · Klein et al., 2007 · Tan et al., 2007). Αυτά τα ευρήματα, σε συνδυασμό με τη μελέτη μας, υποδηλώνουν ότι οι στατίνες μπορεί να έχουν ιδιαίτερο ρόλο σε ορισμένους (μεσοπρόθεσμα υψηλού κινδύνου, μεγάλες καταθέσεις drusenoid), αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με HEΩ.

Οι καρδιαγγειακές μελέτες υποδεικνύουν ότι η επίδραση των στατινών στην παλινδρόμηση της αθηρωματικής παθολογίας μπορεί να μην σχετίζεται με τα πραγματικά επίπεδα LDL ή HDL του ορού που επιτυγχάνονται, όπως δείχνει η δοκιμή PROVE-IT (Khush and Waters, 2004) ή από μια πιο πρόσφατη μελέτη κεφαλής- σύγκριση κεφαλής της ατορβαστατίνης 80 mg έναντι της ροσουβαστατίνης 40 mg (Nicholls et al., 2011). Παρομοίως, δεν παρατηρήσαμε διαφορές στη μείωση της στάθμης χοληστερόλης μεταξύ των ανταποκριτών και των μη ανταποκρινόμενων στην πιλοτική μας μελέτη, υποδηλώνοντας ότι παράγοντες εκτός από την απόκριση μείωσης των λιπιδίων μπορεί να είναι σημαντικοί για τα παρατηρούμενα φαινόμενα. Αυτό δεν σημαίνει ότι η μείωση των λιπιδίων δεν είναι απαραίτητη. η μείωση των λιπιδίων μπορεί να είναι μια επιτρεπτή κατάσταση για την παλινδρόμηση drusen να συμβεί μέσω άλλων μηχανισμών. Οι μακροφάγοι γήρανσης έχουν μειωμένα επίπεδα του μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1, μειωμένη εκροή χοληστερόλης και μια προ-αγγειογονική πόλωση (Sene et al., 2013). Η αυξημένη πρόσληψη cholest-erol ανακεφαλαιώνει αυτές τις "γήρανσης" αλλαγές στα μακροφάγα και οδηγεί σε προχωρημένη νεοαγγειακή HEΩ παθολογία σε ποντικούς (Sene et al., 2013). Μηχανιστικά, η μείωση των λιπιδίων από τις στατίνες μπορεί να αντιστρέψει αυτή τη "γήρανση" μακροφάγων και έτσι να βελτιώσει την παθολογία της HEΩ. Επιπλέον, οι ποντικοί που τρέφονται με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά επιδεικνύουν ότι η RPE και η BM μεταβάλλονται παρόμοια με τη γήρανση του ανθρώπου και την HEΩ, όπως τα σταγονίδια λιπιδίων στο BM. Η χορήγηση σιμβαστατίνης οδήγησε σε σημαντική αναστροφή αυτών των αλλαγών (Barathi et al., 2014). Αυτό υποδηλώνει ότι η μείωση των λιπιδίων μπορεί να είναι ένας απαραίτητος παράγοντας στην αναστροφή της παθολογίας της HEΩ (Barathi et al., 2014). Οι στατίνες πιστεύεται ότι

έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Profumo et al., 2014). Το RPE, που λούζεται από το υψηλό περιβάλλον έντασης οξυγόνου του χοριοκοιλιαδίου (Friedman et al., 1964, Linsenmeier and Braun, 1992), είναι ευαίσθητο στο χρόνιο οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση της ΗΕΩ (Hollyfield, 2010, Klein et al., 2014b · Suzuki et al., 2007, 2012 · Winkler et al., 1999). Οι στατίνες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τον επαγόμενο από οξειδωτικό στρες βλάβη στο RPE και αυξάνουν τη βιωσιμότητα (Kim et al., 2012, Qian et al., 2011). Οι στατίνες ρυθμίζουν την έκκριση ApoB100 σε καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα RPE μέσω της διαμόρφωσης επιπέδων RPE χοληστερόλης (Wu et al., 2010), αν και όχι όλες οι στατίνες είναι ισοδύναμες, με λιπόφιλες (όπως η ατορβαστατίνη) αποτελεσματικότερες από τις υδρόφιλες (όπως η πραβαστατίνη). Αυτή η διαφορετική επίδραση της κατηγορίας των στατίνων στη λειτουργία RPE είναι μια ακόμη πιθανή μεταβλητή που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών που δεν κάνουν διάκριση μεταξύ κατηγοριών στατίνων.

Παρά τα υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά της ομάδας ασθενών μας, καμία από αυτές δεν προχώρησε σε νεοαγγειακή ή υγρή ΗΕΩ. Όπως σημειώθηκε νωρίτερα, οι ποντικοί που τράφηκαν με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης είχαν μια εναλλαγή στον προangiogenic τύπο των μακροφάγων και τον αυξημένο υγρό ΗΕΩ φαινότυπο (Sene et al., 2013). Οι στατίνες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την IL-6 της φλεγμονώδους κυτοκίνης (Ito et al., 2002), για να ρυθμίσουν προς τα κάτω την έκφραση του VEGF σε επαγόμενη από TNPα ελικοειδή αγγεία των αμφιβληστροειδικών αγγείων σε ποντίκια (Robinson et al., 2011) και να μειώσουν την επαγόμενη από λέιζερ χοριοειδή νεοαγγείωση σε μοντέλο ποντικού νεοαγγειακής ΗΕΩ (Yamada et al., 2007), υποδεικνύοντας ένα ευεργετικό ρόλο των στατινών στην πρόληψη της μετατροπής σε νεοαγγειακή ΗΕΩ.

Επιπλέον, οι στατίνες μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς με μεγάλες υποσιτιδικές εναποθέσεις RPE sub-RPE μέσω πολλαπλών πιθανών μηχανισμών: με την πρόληψη της συσσώρευσής τους μέσω της μείωσης της τοπικής και συστημικής παραγωγής, αυξάνοντας την ικανότητα των μακροφάγων και / ή RPE να καθαρίσουν τα συντρίμια ή / μειώνοντας την οξειδωτική βλάβη και σταθεροποιώντας την αγγειακή παροχή στην ωχρά κηλίδα.

Η ανοιχτή πιλοτική μελέτη ασφάλειας / αποτελεσματικότητας δείχνει ότι η εντατική θεραπεία με στατίνες μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου της ΗΕΩ, όπως το drusen, χωρίς πρόοδο στην προηγμένη ΗΕΩ και χωρίς απώλεια όρασης που συχνά συνοδεύει την αυθόρμητη εξαφάνιση του drusen. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με την υπόθεση της τοπικής παραγωγής πετρελαιοκηλίδας (Curcio et al., 2011) της παθογένειας ΗΕΩ. Φυσικά υπάρχουν αρκετοί προφανείς περιορισμοί της μελέτης μας. Πρόκειται για ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη πιλοτική μελέτη με μικρό και μάλλον ομοιογενές μέγεθος δείγματος που ακολουθείται κατά μέσο όρο μόνο για 1,5 έτη. Είναι γνωστό ότι

σπάνια μπορεί να συμβεί αυθόρμητη μείωση ή κατάρρευση του drusen χωρίς ατροφία και είναι πιθανό η στενή μας κοόρτη να επιλεγεί για τέτοιους ασθενείς. Επιπλέον, δεν γνωρίζουμε πόσο καιρό θα διαρκέσουν τα αποτελέσματα και πόσο θα πρέπει να χορηγούνται στατίνες. Τέλος, οι επιδράσεις των στατινών σε περιπτώσεις με προϋπάρχουσα ατροφία δεν εξετάζονται σε αυτήν την πιλοτική μελέτη. Για τους λόγους αυτούς, απαιτούνται μελλοντικές μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες για να εκτιμηθεί ο ακριβής ρόλος των στατινών στην ΗΕΩ. Αυτές οι μελέτες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις υποομάδες γονιδιώματος και φαινοτύπου της ΗΕΩ, καθώς και τη δοσολογία, τη λιποφιλικότητα και τη δραστητικότητα της δοκιμασμένης στατίνης.

## 6. Μελέτη πληθυσμού

Η μελέτη αυτή αξιοποίησε στοιχεία από την Indian Eye Study Σιγκαπούρης (SINDI), μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης των επιλέξιμων ινδικών ενηλίκων με βασική εξέταση που διενεργήθηκε από το 2007 έως το 2009 (16). Η μεθοδολογία προσλήψεων του SINDI περιγράφηκε λεπτομερώς αλλού (16). Το SINDI-2 (46) είναι η δευτέρη μελέτη παρακολούθησης (από το 2013 έως το 2015) μεταξύ Ινδών ενηλίκων που συμμετείχαν στη βασική μελέτη SINDI. Και οι 3400 συμμετέχοντες από το SINDI έστειλαν πρόσκληση για να παρακολουθήσουν τις δευτέρες εξετάσεις παρακολούθησης στο Ινστιτούτο Έρευνας των Οφθαλμών της Σιγκαπούρης (SERI) μέσω τηλεφώνου, ταχυδρομείου ή / και κατ'οίκον επισκέψεων.

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε στο SINDI-2 ήταν ταυτόσημο με αυτό της αρχικής μελέτης SINDI. Από τους 3400 συμμετέχοντες από την αρχική τιμή, οι 486 συμμετέχοντες βρέθηκαν να είναι επιλέξιμοι στο να συμμετάσχουν στην εξέταση Sindi-2, με 201 θανόντες, οι 164 με καταληκτικές ασθένειες, οι 62 που έχουν μεταναστεύσει, οι 40 που δεν κατέστη δυνατή η επικοινωνία, οι 13 με ψυχιατρικές ασθένειες και οι 6 οι οποίοι είναι φυλακισμένοι. Από τους υπόλοιπους 2914 συμμετέχοντες που θεωρήθηκαν επιλέξιμοι για την πλήρη παρακολούθηση, συμμετείχαν στο SINDI-2 2200 (ποσοστό ανταπόκρισης 75,5%). Μετά την εξαίρεση 95 συμμετεχόντων (4,3%) με φωτογραφίες που δεν μπορούσαν να αξιοποιηθούν, τα δεδομένα για τους υπόλοιπους 2,105 συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα έκθεση (ανατρέξτε στον Συμπληρωματικό Πίνακα 1 για τη σύγκριση μεταξύ των συμπεριλαμβανόμενων και των αποκλεισμένων ασθενών).

Τόσο η βασική μελέτη όσο και η μελέτη παρακολούθησης εγκρίθηκαν από το Συμβούλιο Θεσμικής Αναθεώρησης του SingHealth (αριθμός έγκρισης IRB: R933 / 42/2012), τη Σιγκαπούρη, και διεξήχθησαν σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συναίνεση.

### 6.1 Κατάσταση μετανάστευσης

Οι συμμετέχοντες ορίστηκαν ως «ινδικοί μετανάστες πρώτης γενιάς» αν γεννήθηκαν στην Ινδία και ως «ινδικοί μετανάστες δεύτερης γενιάς» αν γεννήθηκαν στη Σιγκαπούρη ανεξαρτήτως της χώρας γέννησης των γονέων τους (47). Έχουμε 793 μετανάστες πρώτης γενιάς, από τους οποίους 465 με γονείς από την Ινδία, 290 με γονείς από τη Μαλαισία, 39 με άλλες χώρες και 1 με την Ινδονησία.

## 6.2 Οφθαλμική εξέταση και ταξινόμηση ΗΕΩ

Διεξήχθη εκτενής οφθαλμολογική εξέταση για την υποκειμενική διάθλαση των συμμετεχόντων, την καλύτερη διόρθωση οπτικής οξύτητας από απόσταση (BCVA) και την οξύτητα όρασης. Διεξήχθη αυτόματη διάθλαση, κερατομετρία, οφθαλμική βιομετρία και τονομετρία. Σε διαστασιοποιημένες φωτογραφίες βασικής μελέτης της πρώιμης θεραπείας για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μελετήθηκαν τα πρότυπα πεδία 1 (με κέντρο στον οπτικό δίσκο) και 2 (με κέντρο την ωχρά) και για τα δύο μάτια χρησιμοποιώντας ψηφιακή φωτογραφική μηχανή αμφιβληστροειδούς (Canon CR-1 Mark-II Nonmydriatic Digital Retinal Camera, Canon).

Οι έμπειροι διδάσκοντες στο Κέντρο Έρευνας Όρασης, του Πανεπιστημίου του Σίδνεϊ, πραγματοποίησαν βαθμολόγηση ΗΕΩ χρησιμοποιώντας το Σύστημα βαθμολόγησης της μακροσκοπίας που σχετίζεται με την ηλικία του Wisconsin (48). Όλες οι φωτογραφίες ταξινομήθηκαν αρχικά με μάσκα, ακολουθούμενες από βαθμολόγηση της βασικής γραμμής και της εξάχρονης φωτογραφίας δίπλα-δίπλα. Η Πρώιμη ΗΕΩ ορίστηκε ως η παρουσία είτε μαλακής αδιαμφισβήτητης ή δικτυωτού drusen ή και των δύο μαλακών, διακριτών ανωμαλιών του δευτερεύοντος επιθηλίου τύπου drusen plus αμφιβληστροειδούς. Η καθυστερημένη ΗΕΩ ορίστηκε ως η παρουσία νεοαγγειακής ΗΕΩ ή γεωγραφικής ατροφίας (GA). Η νεοαγγειακή ΗΕΩ περιλάμβανε ορό ή αιμορραγική απόσπασση του RPE ή του αισθητικού αμφιβληστροειδούς και την παρουσία υποαμφιβληστροειδικών ή υπο-RPE αιμορραγιών ή υποανθραυσμένου ινώδους ουλώδους ιστού. Το GA χαρακτηρίστηκε από οξεία ακμή, χοντρικά στρογγυλές ή ωοειδείς περιοχές υποστρωματοποίησης RPE, με σαφώς ορατά αγγεία χοριοειδούς. Η ελάχιστη περιοχή GA ήταν 175um σε διάμετρο ή μεγαλύτερη (48).

### 6.2.1 Αξιολόγηση του συστημικού κινδύνου

Μια λεπτομερής συνέντευξη με ερωτηματολόγια διαχειρίστηκε από εκπαιδευμένους ερευνητές με τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν: επαφή και δημογραφικές πληροφορίες, εκπαίδευση, επίπεδο εισοδήματος, επάγγελμα, ιατρικό ιστορικό και παράγοντες του τρόπου ζωής (κάπνισμα, αλκοόλ). Η συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ ορίζεται ως: μη πότης (0 ημέρες την εβδομάδα κατανάλωσης αλκοόλ), μέτριος πότης (1-3 ημέρες την εβδομάδα κατανάλωσης αλκοόλ) και έντονος πότης (4-7 ημέρες την εβδομάδα κατανάλωσης). Δεν υπήρχαν πλήρη στοιχεία σχετικά με τις μονάδες ή τον τύπο κατανάλωσης οινοπνεύματος ανά ημέρα στον πληθυσμό της συγκεκριμένης μελέτης και συνεπώς αυτές οι πληροφορίες δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Τα ύψη των συμμετεχόντων μετρήθηκαν σε εκατοστά χρησιμοποιώντας μια τοιχοποιία. Το βάρος μετρήθηκε σε χιλιόγραμμα χρησιμοποιώντας ψηφιακή κλίμακα (SECA, μοντέλο 7822321009: Vogel & Halke, Αμβούργο, Γερμανία). Η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκαν με ψηφιακό αυτόματο σύστημα παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (Dinamap μοντέλο Pro Series DP110X-RW, 100V2, GE Medical Systems Information Technologies Inc., Milwaukee, ΗΠΑ) με τον συμμετέχοντα καθισμένο μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης. Το φλεβικό αίμα μη νηστείας συλλέχθηκε για αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c), γλυκόζη ορού, πρωτεΐνη C-αντιδρώσας (CRP) και επίπεδα λιπιδίων. Όλες οι δοκιμές βιοχημείας ορού διεξήχθησαν στο Εργαστήριο Γενικού Νοσοκομείου της Σιγκαπούρης την ίδια ημέρα.

Η υπέρταση ορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 140$  mmHg και η διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 90$  mmHg ή με διάγνωση από γιατρό. Ο διαβήτης ορίζεται ως HbA1c  $> 6,5\%$ , περιστασιακή γλυκόζη  $\geq 11,1$  mmol / L ή χρήση διαβητικού φαρμάκου. Η χρόνια νεφρική νόσο ορίστηκε ως εκτιμώμενη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης μικρότερη από 60 ml / λεπτό / 1,73 m, μετρούμενη από την κρεατινίνη του ορού (49). Το ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνει ιστορικό στεφανιαίας νόσου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στηθάγχη) και εγκεφαλικό επεισόδιο.

### 6.3 Γονότυπος

Η γονοτυποποίηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας Illumina Human OmniExpres ή Human Har610-Quad Beadchip. Τα κοινά συνδεδεμένα SNPs στα γονίδια *CFH* και *ARMS2 / HTRA-1*, συγκεκριμένα rs1061170 και rs3750847, δεν συμπεριλήφθηκαν στα Human610-Quad BeadChips. Ως εκ τούτου, προχωρήσαμε στη δοκιμή άλλων SNP εντός των γονιδίων ενδιαφέροντος, δηλαδή *CFH* και *ARMS2 / HTRA-1* για συσχετισμούς με την HEΩ. Επιλέξαμε την rs10801555 SNP για *CFH* και rs3750847 για *ARMS2* μετά την

επιβεβαίωση ότι ήταν σε τέλεια ανισορροπία σύνδεσης ( $LD? R^2 = 1,0$ ) με την παραλλαγή Y402H (rs1061170) για *CFH* και rs3750847 για *ARMS2* (49). Τα γενετικά δεδομένα αυτών των 2 SNP ήταν διαθέσιμα σε 1570 συμμετέχοντες.

### 6.3.1 Στατιστική ανάλυση

Τα χαρακτηριστικά της γραμμής βάσης συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένη με την ηλικία t-test μεταξύ των ατόμων που παρακολούθηθηκαν και εκείνων που δεν επέστρεψαν για εξέταση SINDI-2 ή είχαν μη αποικοδομήσιμες φωτογραφίες αμφιβληστροειδούς.

Οι εκτιμήσεις των επιπτώσεων ήταν τυποποιημένες στον πληθυσμό απογραφής του 2010 στη Σιγκαπούρη. Η πρόωρη εκδήλωση HEΩ καθορίστηκε από την εμφάνιση κατά την παρακολούθηση είτε ενός αδιαμφισβήτητου μαλακού ή δικτυωτού drusen είτε της ταυτόχρονης παρουσίας και των δύο διακριτών μαλακών drusen και των αμφιβληστροειδών ανωμαλιών χρωματισμού σε κάθε μάτι ατόμων στα οποία δεν υπήρχε πρόωρη ή καθυστερημένη HEΩ κατά την έναρξη. Η καθυστερημένη HEΩ του περιστατικού καθορίστηκε από την εμφάνιση κατά την παρακολούθηση της νεοαγγειακής HEΩ ή GA σε κάθε μάτι ατόμων στα οποία δεν υπήρχε καθυστερημένη HEΩ βλάβη κατά την έναρξη.

Οι συσχετίσεις των πιθανών παραγόντων κινδύνου με την επίπτωση της πρόωμης HEΩ αναλύθηκαν σε ξεχωριστά μοντέλα γενικής εξισορρόπησης εξισώσεων (GEE) τα οποία προσαρμόστηκαν για (1) την ηλικία και το φύλο (Μοντέλο 1), και (2) το κάπνισμα και την υπέρταση, ενώ υπήρχαν και επιπλέον μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές ( $P < 0,05$ ) στο Μοντέλο 1. Οι παράγοντες κινδύνου για τα όψιμα HEΩ δεν αξιολογήθηκαν εξαιτίας του χαμηλού αριθμού περιπτώσεων. Για την ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών πρώτης και δεύτερης γενεάς, η ανάλυση με πολλαπλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των μεταβλητών που ήταν στατιστικά σημαντικές ( $P < 0,05$ ) στην μονομεταβλητή ανάλυση, έγινε με την πρόωρη HEΩ ως αποτέλεσμα.

Θεωρήσαν τιμές  $P < 0,05$  από δοκιμές δύο όψεων για να φανεί η στατιστική σημασία. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το πακέτο στατιστικών Stata (STATA Statistical Software, έκδοση 12, Statacorp, College Station, Texas, ΗΠΑ) και R (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Βιέννη, Αυστρία).

#### 6.4 Σύνοψη

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο χαμηλός δείκτης βάρους ΔΜΣ, η κατανάλωση οινοπνεύματος και ο ορμονικός φορέας ARMS2 rs3750847 είναι παράγοντες κινδύνου για πρόωρη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ) στους Ινδιάνους. Οι μετανάστες πρώτης και δεύτερης γενιάς έχουν παρόμοια πρότυπα εμφάνισης και παράγοντες κινδύνου για την πρόωμη HEΩ.

#### 6.5 Αποτελέσματα

Συμπεριλάβαμε 2105 συμμετέχοντες με βαθμολόγηση HEΩ τόσο για τις βασικές όσο και για τις εξαιρείς εξετάσεις. Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων συνοψίζονται στον πίνακα 1. Οι συμμετέχοντες που κλήθηκαν για παρακολούθηση στο SINDI-2 ήταν πιο πιθανό να έχουν ελαφρώς υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, υψηλότερη HbA1c και χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, που ορίζονται ως συμμετέχοντες μόνο με πρωτοβάθμια ή κατώτερη εκπαίδευση και ατομικό μηνιαίο εισόδημα < 2.000 δολάρια Σιγκαπούρης, βασική γραμμή, σε σύγκριση με εκείνες που εξετάστηκαν στο SINDI-2. ( $p < 0,05$  για όλους).

Υπάρχουν 793 πρώτοι και 1312 μετανάστες δεύτερης γενιάς που συμμετείχαν στο SINDI-2. Σε σύγκριση με τους μετανάστες πρώτης γενιάς, οι μετανάστες δεύτερης γενιάς ήταν νεότεροι, είχαν υψηλότερο HbA1c, υψηλότερο BMI, υψηλότερο CRP στον ορό, μεγαλύτερο ακτινικό μήκος και υψηλότερη κοινωνικοοικονομική θέση ( $p < 0,05$  για όλους).



## 7. Επίπτωση της ΗΕΩ

Η ηλικία τυποποιημένης εξαμηνιαίας επίπτωσης της πρώιμης ΗΕΩ ήταν 5,26% (n = 107) και 0,51% (n = 10) για την καθυστερημένη ΗΕΩ. Το 0,10% (n = 8) είχε γεωγραφική ατροφία και 0,40% (n = 2) είχαν νεοαγγειακή ΗΕΩ.

Η πρότυπη ηλικιακή τυχαιοποίηση των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ πρώτης και δεύτερης γενιάς μεταναστών (πρώιμη ΗΕΩ: 5,91% έναντι 4,21%,  $p = 0,37$  και αργά ΗΕΩ: 0,73% έναντι 0,25%,  $p = 0,11$ ).

### Συστημικοί παράγοντες κινδύνου για το περιστατικό ΗΕΩ

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, η ηλικία, το ιστορικό των καρδιαγγειακών παθήσεων, το υποκείμενο βάρος BMI, η πρόσληψη βαριάς αλκοόλης και ο *ARMS2 rs3750847* ομόζυγος φορέας γενετικού τόπου παρέμειναν σημαντικά συνδεδεμένα με την πρόωρη *νωτιαία* ΗΕΩ ( $P < 0,05$  για όλους). Η ηλικία και ο *ARMS2 rs3750847* ομόζυγος φορέας γενετικού τόπου παρέμεινε σημαντικά συνδεδεμένος με την πρόωρη ΗΕΩ τόσο σε πρώτη όσο και σε δεύτερη γενιά. Το αρσενικό φύλο συσχετίστηκε σημαντικά με περιστατικά με την πρώιμη ΗΕΩ σε μεταναστευτικούς κύκλους πρώτης γενιάς, ενώ ο BMI με μειωμένο βάρος συσχετίστηκε σημαντικά με την πρόωρη ΗΕΩ που επλήγη από τη μετανάστευση δεύτερης γενιάς.

### Παράγοντες οφθαλμικού κινδύνου για περιστατικό ΗΕΩ

Η τυποποιημένη μετά από 6 χρόνια επίπτωση της νεοαγγειακής ΗΕΩ ήταν υψηλότερη για τους συμμετέχοντες με αρχική μαλακή ακαθόριστη *drusen* και χρωστική (4,72%), ακολουθούμενα από εκείνα με αρχική τιμή στις ανωμαλίες χρωστικής (0,87%), ενώ το ενδιάμεσο *drusen* χωρίς ανωμαλίες χρωστικής (0,33%) ήταν χαμηλότερο σε εκείνες που δεν έχουν ΗΕΩ στην αρχική τιμή (0,16%) ( $P < 0,05$ ) (Τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Δεν είχαμε τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε τις συσχετίσεις μεταξύ οποιωνδήποτε βασικών οφθαλμικών χαρακτηριστικών με το περιστατικό GA, λόγω ενός πολύ μικρού αριθμού συμβάντων (n = 2).

## Συζήτηση

Η εξάχρονη τυποποιημένη επίπτωση των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ ήταν 5,26% και 0,51% αντίστοιχα σε αυτό το δείγμα βασισμένο στον πληθυσμό της Σιγκαπούρης. Οι μετανάστες πρώτης και δεύτερης γενιάς έχουν παρόμοια ποσοστά εμφάνισης των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ.

Η εξάχρονη τυποποιημένη ηλικιακή συσχέτιση σε αυτόν τον ινδικό πληθυσμό είναι χαμηλότερη από αυτή των πληθυσμών του Καυκάσου, οι οποίες κυμαίνονται από 8,19% (7) έως 8,74% για πρώιμη ΗΕΩ και 0,19% έως 1,10% για την πρόσφατη ΗΕΩ. Τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα με τους προηγούμενους ασιατικούς πληθυσμούς. Η Malay Eye Study της Σιγκαπούρης (SiMES) ανέφερε 6ετή συχνότητα εμφάνισης 6,13% και 0,83% για την πρώιμη και την τελευταία ΗΕΩ αντίστοιχα. Η μελέτη Beijing Eye ανέφερε 5ετή πρόωρη και καθυστερημένη εμφάνιση ΗΕΩ σε 2,60% και 0,10% αντίστοιχα. Η μελέτη Hisayama ανέφερε 5-ετή πρόωρη και καθυστερημένη εμφάνιση ΗΕΩ σε 8,5% και 0,87% αντίστοιχα. Ωστόσο, οι μελέτες SiMES και Πεκίνου είχαν παρόμοια μέση ηλικία στην αρχή του πληθυσμού της μελέτης σε 54 χρονών, σε σύγκριση με την συγκεκριμένη μελέτη, η οποία είναι χαμηλότερη από αυτή της μελέτης του Hisayama στα 60 έτη. Το εύρος ηλικίας παραμένει σημαντικό στοιχείο κατά τη σύγκριση της επίπτωσης της ΗΕΩ σε όλες τις μελέτες.

Ηλικιωμένος, υποβαθμισμένος ΔΜΣ, ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, υψηλότερη πρόσληψη αλκοόλ και *ARMS2 rs3750847* ομόζυγοι γενετικοί τόποι συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης νόσου της ΗΕΩ.

Η εύρεση της συσχέτισης μεταξύ του BMI και του πρώιμου περιστατικού ΗΕΩ είναι παρόμοια με προηγούμενες μελέτες. Στη μελέτη ματιών των Blue Mountains, ο BMI είτε χαμηλότερος είτε υψηλότερος από το αποδεκτό φυσιολογικό εύρος των 20-25 kg / m<sup>2</sup> συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρώιμης ΗΕΩ. Στη Μελέτη Υγείας του Φαρμάκου, ανέφερε μια συσχέτιση σχήματος J μεταξύ του ΔΜΣ και της επίπτωσης της οπτικώς σημαντικής ΗΕΩ με την υψηλότερη συχνότητα στους παχύσαρκους άνδρες με BMI > 30 και χαμηλότερη επίπτωση στους πιο πτωχούς άνδρες με ΔΜΣ < 22. Ίσως οι ανεπάρκειες σε σημαντικά μακροθρεπτικά συστατικά όπως τα καροτενοειδή στις δίαιτες των υποβαθμισμένων ατόμων θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο για ΗΕΩ. Ωστόσο, αυτή η κερδοσκοπία θα δικαιολογούσε μελλοντικές μελέτες. Τα στοιχεία για ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και η σύνδεσή της με την ΗΕΩ παραμένουν ασυμβίβαστα, όπου η χρόνια φλεγμονή είναι ένας πιθανός κοινός βιομετασχηματισμός τόσο για την ΗΕΩ όσο και για την καρδιαγγειακή νόσο.

Η βαριά κατανάλωση αλκοόλ (περισσότερα από τρία ποτά την ημέρα) είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ΗΕΩ του πληθυσμού της Δύσης. Το αλκοόλ είναι

μια γνωστή νευροτοξίνη που μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτική εγκεφαλική βλάβη και θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τους μηχανισμούς που προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες στον αμφιβληστροειδή που οδηγεί στην HEΩ. Δεν μπορέσαμε να αξιολογήσουμε την καμπύλη δόσης-απόκρισης μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της HEΩ, καθώς μας λείπουν στοιχεία για τις μονάδες αλκοόλ και τους τύπους αλκοολούχων ποτών που καταναλώνονται καθημερινά.

Ο μοζυγωτικός φορέας των γενετικών τόπων *ARMS2 rs3750847* συσχετίστηκε σημαντικά με περιστασιακά πρόωρα HEΩ. Αυτό είναι παρόμοιο με το εύρημα από την κοινοπραξία GAMA που έδειξε ενώσεις του *ARMS2 rs3750847* με ασιατική HEΩ σε μια μελέτη συσχέτισης με το γονιδίωμα και προηγούμενες ασιατικές μελέτες. Ο ρόλος της *CFH* στην πρόωμη HEΩ από προηγούμενες ασιατικές γενετικές μελέτες παραμένει αμφιλεγόμενος. Η συγκεκριμένη έρευνα προσθέτει στην υπάρχουσα εργασία και υποδηλώνει ότι το *ARMS2* μπορεί να έχει ισχυρότερη επίδραση στον κίνδυνο HEΩ στους Ασιάτες από την *CFH*, λόγω της χαμηλής συχνότητας του παραλλαγμένου αλληλόμορφου Y402H (*rs1061170*). Εκτεταμένες επιδημιολογικές και γενετικές αναλύσεις έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η HEΩ προκύπτει από τη σύνθετη αλληλεπίδραση πολλαπλών περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που σε συνδυασμό συντελούν στην ανάπτυξη του φαινοτύπου. Ο υψηλός επιπολασμός της νόσου συνεπάγεται ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων επηρεάζουν την ευαισθησία του ατόμου στην HEΩ. Στη μελέτη αυτή, υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των μεταναστών πρώτης γενιάς και δεύτερης γενιάς (HbA1c, παχυσαρκία, CRP στον ορό και κοινωνικοοικονομική κατάσταση). Παρά τις προφανείς διαφορές στα προφίλ συστημικού κινδύνου, οι επιπτώσεις των πρώιμων και των καθυστερημένων HEΩ και τα πρότυπα των παραγόντων κινδύνου για την πρόωμη HEΩ ήταν ενδιαφέρον παρόμοια μεταξύ των δύο γενεών. Ίσως η γενετική κληρονομιά, σε σύγκριση με τους περιβαλλοντικούς και συστημικούς παράγοντες κινδύνου, έχει μεγαλύτερη συμβολή στον κίνδυνο ανάπτυξης της HEΩ στους Ινδούς (Chakravarthy *et al*). Εντοπίστηκε σε μια μετα-ανάλυση ότι ένα οικογενειακό ιστορικό της HEΩ έδειξε ισχυρότερη σχέση με την καθυστερημένη HEΩ σε σύγκριση με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και υψηλότερο ΔΜΣ. Μια προηγούμενη μελέτη στους Κορεάτες έδειξε ότι η παρουσία των γενετικών τύπων *ARMS2*, αλλά όχι των *CFH rs800292*, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εξάπλωσης της HEΩ σε σύγκριση με άλλους παράγοντες κινδύνου σφαιρικού ισοδύναμου και καπνίσματος. Παρά τις πρόσφατες μελέτες της γενετικής HEΩ που καθιέρωσαν αλληλόμορφα και απλοτύπους στο χρωμόσωμα 1 στην *CFH* και στο χρωμόσωμα 10 στο *ARMS2* ως έχοντα μεγάλες επιδράσεις στον κίνδυνο για όλους τους υποτύπους της HEΩ σε πληθυσμούς διαφόρων εθνικοτήτων, ο συνδυασμός αυτών των γονιδίων μόνο έχει αποδειχθεί ανεπαρκής για να προβλέψει σωστά την εξέλιξη και εξέλιξη αυτής της νόσου. Παραμένει

πρόκληση να εκτιμηθεί το μέγεθος της επίδρασης κάθε ειδικού γενετικού και περιβαλλοντικού παράγοντα στον κίνδυνο της ΗΕΩ. Ορισμένοι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν κατά κύριο λόγο την επίπτωση της καθυστερημένης ΗΕΩ, η οποία θα απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για αξιολόγηση. Η σημασία της γενετικής ευαισθητοποίησης επιτρέπει στα άτομα με γνωστά γονίδια υψηλού κινδύνου να συμβουλευονται σχετικά με την διακοπή του καπνίσματος και επίσης να έχουν ένα αυξημένο επίπεδο αυτο-παρακολούθησης της όρασης. Η εξέταση των ματιών σε άτομα με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΗΕΩ θα ήταν επίσης κρίσιμη για την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της νόσου.

Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν ένα μεγάλο πληθυσμιακό πολυεθνικό δείγμα με τυποποιημένη ταξινόμηση των εικόνων βυθού και μεθοδολογία παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε σε άλλες παλαιότερες μελέτες ορόσημο, όπως η μελέτη Beaver Dam Eye Study και η μελέτη Blue Mountain Eye για τη σύγκριση των ευρημάτων. Ωστόσο, υπήρχαν επίσης περιορισμοί στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες που έχασαν την παρακολούθηση είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση, χειρότερο έλεγχο της ζάχαρης και ήταν πιο πιθανό να ζουν μόνοι τους. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ΗΕΩ μακροπρόθεσμα. Επίσης, επιτεύχθηκε μόνο ο προσδιορισμός 2 συμμετεχόντων στη μελέτη παρακολούθησης με δικτυωτό drusen σε ολόκληρη την ομάδα. Αυτό πιθανότατα είναι υποεκτίμηση του δικτυωτού drusen σε φωτογραφική εκτύπωση χρώματος και επομένως δεν συμπεριλήφθηκε το «δικτυωτό drusen» στην τελική ανάλυση. Ιδανικά, θα είχαν συλλεχθεί τα δείγματα αίματος σε κατάσταση νηστείας, κάτι που δεν είναι εφικτό σε μια δημογραφική μελέτη. Το μη λιπαρό λιπίδιο πιστεύεται ότι είναι επίσης ενημερωτικό καθώς πρόσφατες μελέτες καθώς και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής έχουν δηλώσει ότι η νηστεία δεν είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό του λιπιδικού προφίλ σε σχέση με την πρόβλεψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι περισσότεροι άνθρωποι περνούν την ημέρα τους σε κατάσταση μη φασαρίας, και το μη φημισμένο κράτος μπορεί στην πραγματικότητα να είναι πιο φυσιολογικά σχετικό με την υγεία και την ασθένεια ότι η κατάσταση νηστείας δεν είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό του προφίλ των λιπιδίων σε σχέση με την πρόβλεψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Συνοπτικά, η συχνότητα εμφάνισης των πρώιμων και των καθυστερημένων ΗΕΩ σε αυτόν τον ινδικό πληθυσμό της Σιγκαπούρης είναι χαμηλότερη από αυτή των πληθυσμών του Καυκάσου. Οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου για έξι χρόνια πρώιμης ΗΕΩ περιλαμβάνουν υποβαθμισμένο ΔΜΣ, ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, πρόσληψη αλκοόλ και *ARMS2 rs3750847* ομόζυγους γενετικούς τόπους. Η παρουσία του drusen και οι αλλαγές στην χρωστική ουσία κατά την έναρξη της μελέτης σχετίζονται με την εμφάνιση της όψιμης ΗΕΩ. Παρόλο που οι μετανάστες δεύτερης γενιάς έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών αγγειακών

νόσων κατά την έναρξη σε σύγκριση με τους μετανάστες πρώτης γενεάς, οι δύο γενιές εμφανίζουν παρόμοια επίπτωση πρώιμων και καθυστερημένων μορφών ΗΕΩ και παραγόντων κινδύνου της πρώιμης ΗΕΩ, υποδηλώνοντας ότι η γενετική κληρονομικότητα σε σύγκριση με περιβαλλοντικούς και συστημικούς παράγοντες κινδύνου, έχει μεγαλύτερη συμβολή στον κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης ΗΕΩ στους Ινδούς.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την κατανάλωση ενέργειας, την κατανάλωση ψαριών και τα αλληλόμορφα κινδύνου ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας (παράγοντας συμπληρώματος ή και ευαισθησία στη μακροπαθητική ηλικία - 2 πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου), οι συμμετέχοντες στο τρίτο τέταρτο σε σύγκριση με αυτούς του πρώτου τεταρτημορίου της ομάδας ) της συνολικής πρόσληψης νιτρικών και νιτρικών ολικών λαχανικών είχε μειωμένο κίνδυνο πρόωρης νόσου των περιστατικών ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας: odds ratio (OR) 0,61 (95% CI 0,41 έως 0,90) και OR 0,65 (95% CI 0,44 έως 0,96), αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του τέταρτου και του πρώτου τεταρτημορίου της συνολικής πρόσληψης νιτρικών και νιτρικών αλάτων με πρόωρη ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας:  $H$  0,74 (95% CI 0,51 έως 1,08) και OR 0,69 (95% CI 0,47 έως 1,00) αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν επίσης μη σημαντικές συσχετίσεις με την 15ετή επίπτωση της καθυστερημένης ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας και της συνολικής μη βιταμίνης πρόσληψης νιτρικών αλάτων.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Arad, Y., Ramakrishnan, R., Ginsberg, H.N., 1990. Lovastatin therapy reduces low density lipo-protein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J. Lipid Res.* 31, 567–582.

Barathi, V.A., Yeo, S.W., Guymer, R.H., Wong, T.Y., Luu, C.D., 2014. Effects of simvastatin on retinal structure and function of a high-fat atherogenic mouse model of thickened Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 460–468.

Bilheimer, D.W., Grundy, S.M., Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1983. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80, 4124–4128.

Brader, H.S., Ying, G.S., Martin, E.R., Maguire, M.G., 2013. Complications of age-related macular degeneration prevention trial research Group. Characteristics of incident geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 120, 1871–1879.

Cankova, Z., Huang, J.D., Kruth, H.S., Johnson, M., 2011. Passage of low-density lipoproteins through Bruch's membrane and choroid. *Exp. Eye Res.* 93, 947–955.

Cannon, C.P., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., 2004. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350, 1495–1504.

Chen, W., Stambolian, D., Edwards, A.O., et al., 2010. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degener-ation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7401–7406.

Cheng, C.Y., Yamashiro, K., Chen, L.J., et al., 2015. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat. Commun.* 6, 6063.

Chitose, T., Sugiyama, S., Sakamoto, K., et al., 2014. Effect of a hydrophilic and a hydrophobic statin on cardiac salvage after ST-elevated acute myocardial infarction — a pilot study. *Atherosclerosis* 237, 251–258.

Cougnard-Gregoire, A., Delyfer, M.N., Korobelnik, J.F., et al., 2014. Elevated high-density lipopro-tein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. *PLoS One* 9, e90973.

- Crabb, J.W., 2014. The proteomics of drusen. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 4, a017194.
- Crabb, J.W., Miyagi, M., Gu, X., et al., 2002. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 14682–14687.
- Curcio, C.A., Millican, C.L., Bailey, T., Kruth, H.S., 2001. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 265–274.
- Curcio, C.A., Presley, J.B., Malek, G., Medeiros, N.E., Avery, D.V., Kruth, H.S., 2005. Esterified and unesterified cholesterol in drusen and basal deposits of eyes with age-related maculopathy. *Exp. Eye Res.* 81 (6), 731–741.
- van Leeuwen, R., Klaver, C.C., Vingerling, J.R., Hofman, A., de Jong, P.T., 2003. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur. J. Epidemiol.* 18 (9), 845–854.
- Maguire, M.G., Ying, G.S., McCannel, C.A., Liu, C., Dai, Y., 2009. Complications of age-related macular degeneration prevention trial research G. Statin use and the incidence of advanced age-related macular degeneration in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 116 (12), 2381–2385.
- Mullins, R.F., Schoo, D.P., Sohn, E.H., et al., 2014. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am. J. Pathol.* 184 (11), 3142–3153.
- Neale, B.M., Fagerness, J., Reynolds, R., et al., 2010. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (16), 7395–7400.
- Sene, A., Apte, R.S., 2014. Eyeballing cholesterol efflux and macrophage function in disease pathogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 25 (3), 107–114.
- Sene, A., Chin-Yee, D., Apte, R.S., 2015. Seeing through VEGF: innate and adaptive immunity in pathological angiogenesis in the eye. *Trends Mol. Med.* 21 (1), 43–51.
- Sene, A., Khan, A.A., Cox, D., et al., 2013. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration. *Cell Metab.* 17 (4), 549–561.
- Vavvas, D.G., Daniels, A., Kapsala, Z., et al., 2016. Regression of some high-risk features of age-related macular degeneration (AMD) in patients receiving intensive statin treatment. *EBioMedicine* 5, 198–203.

Virgili, G., Michelessi, M., Parodi, M.B., Bacherini, D., Evans, J.R., 2015. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10, CD006537.