



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



“Το μεσογειακό διατροφικό σκορ στην πρόληψη ή επιβράδυνση της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας”

Κωνσταντίνα Θ. Ριρή

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Τσιρώνη - Μαλίζου Ευαγγελή

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας - Νευροοφθαλμολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια – Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Καψοριτάκης Ανδρέας

Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Λάρισα 2018



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



“Mediterranean diet score in prevention or slowing of the progression of age-related macular degeneration”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ.....	11
1.1 Ανατομία αμφιβληστροειδούς.....	11
1.2 Ανατομία ωχράς κηλίδας.....	14
1.3 Ανατομία χοριοειδούς	17
2. ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ	17
2.1 Ορισμός AMD.....	17
2.2 Ταξινόμηση	17
2.3 Επιδημιολογία	19
2.4 Παράγοντες κινδύνου – Παθογένεια	20
2.5 Μοριακή Γενετική της AMD	24
3. ΞΗΡΑ ΜΟΡΦΗ	25
3.1 Drusen	25
3.2 Ανωμαλίες χρωστικής του RPE	27
4. ΥΓΡΑ ΜΟΡΦΗ	29
4.1 Παθογένεια της υγρού τύπου μορφής	30
4.2 Ιστοπαθολογία.....	31
4.3 Κλινική εικόνα	32
4.4 Διάγνωση και παρακολούθηση	33
5. Σχέδιο Θεραπείας – Αντιμετώπιση	34
5.1 Θεραπεία πρόιμης AMD.....	34
5.2 Θεραπεία ενδιάμεσης AMD	34
5.3 Θεραπεία υγρού τύπου AMD – χοριοειδικής νεοαγγείωσης	36
6. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	38
6.1 Ορισμός μεσογειακής διατροφής	38
6.2 Χαρακτηριστικά του μεσογειακού διατροφικού προτύπου.....	38
6.3 Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ.....	40
7. ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ.....	41
7.1 Μακροθρεπτικά συστατικά	41

7.2 Καροτενοειδή	42
7.3 Κατανομή της χρωστικής στον αμφιβληστροειδή	43
7.4 Κατανομή καροτενοειδών – παράγοντες που τα επηρεάζουν- πρωτεΐνες σύνδεσης	43
7.5 Διατροφική πρόσληψη καροτενοειδών	43
7.7 Πολυμικροθρεπτικά συστατικά.....	45
7.8 Συγκεκριμένες τροφές και αλκοόλ.....	45
7.9 Φλεγμονώδης μηχανισμός της AMD	46
8. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	47
8.1 Hogg et al : The European Eye Study	47
8.2 Nunes S. : The Coimbra Eye Study.....	53
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	55
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	57

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ALA: α -linolenic acid

AMD : Age related Macula Degeneration

ANCHOR : Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD

APOE : Apolipoprotein E

AREDS : Age-Related Eye Disease Study

C : Complement

CAREDS: The Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study

CFB : Complement Factor B

CFH : Complement Factor H

CNV: Choroidal Neo vascularization

DHA: Docosahexaenoic acid

DNA : Deoxyribo-Nucleic Acid

ELM :External limiting membrane

EPA: Eicosapentaenoic acid

EUREYE : European Eye Study

FAZ : Foveal avascular zone

GA: Geographic Atrophy

GCL: Ganglion cell layer

HOME : HOme Monitoring of the Eye

ILM :Inner limiting membrane

INL: Inner nuclear layer

IPL: Inner plexiform layer

L : Lutein

MARINA : Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD

MDS : Mediterranean DietScore

NFL Nerve fiber layer

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

nvAMD: Neovascular Age Related Macula Degeneration

OCT : Optical Coherence Tomography

ONL: Outer nuclear layer

OPL: Outer plexiform layer

PED : Pigment Epithelial Detachment

PEDF : Pigment Epithelium-Derived Factor

PVC : Polypoidal Choroidal Vasculopathy

RAP : Retinal Angiomatous Proliferation

RNA : Ribonucleic acid

RPE: Retinal Pigment Epithelium

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VLDLR : Very Low Density Lipoprotein Receptor

Z : Zeaxanthin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια αμφοτερόπλευρη πάθηση η οποία προσβάλλει την κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς, η οποία ευθύνεται για τη βέλτιστη κεντρική όραση. Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) είναι μία από τις κύριες αιτίες της τύφλωσης παγκοσμίως. Η συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και της επίπτωσης της AMD σε ηλικιωμένα άτομα αποτελεί αντικείμενο μελέτης και έρευνας. Ένας συνδυασμός τρόπου ζωής, όπως η αποφυγή του καπνίσματος, η σωματική δραστηριότητα και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου διατροφής, όπως η μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με χαμηλότερο επιπολασμό της AMD. Η υιοθέτηση αυτού του τρόπου ζωής είναι ικανή να μειώσει τον επιπολασμό των αρχικών σταδίων της και να μειώσει τον αριθμό των ατόμων που αναπτύσσουν προχωρημένη μορφή της νόσου και συνεπώς το κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Το μεσογειακό διατροφικό σκορ είναι ένας δείκτης για την εκτίμηση της τήρησης του μεσογειακού προτύπου διατροφής.

Λέξεις κλειδιά : ηλικιακή εκφύλιση, ωχρά κηλίδα, μεσογειακό διατροφικό σκορ, διατροφή

ABSTRACT

Age related macular degeneration is a bilateral ocular condition that affects the central area of the retina, responsible for optimal central vision and known as macula lutea. The AMD is suggested as one of the major causes of blindness worldwide in the elderly people. The correlation between diet habits and the prevalence of AMD in the elderly population is a subject of study and research. A combination of daily behavior pattern, such as the avoidance of smoking, physical activity, and the adoption of a healthy diet such as the Mediterranean diet, is associated with lower prevalence of AMD. Adherence of a similar nutritional and daily habit pattern may reduce the prevalence of early AMD as well as decrease the percentage of population expected to develop advanced stages of disease. Consequently the cost of treatment may decrease significantly. The Mediterranean diet score is a biomarker for assessing compliance with the Mediterranean dietary pattern.

Key words: age-related degeneration, macula, Mediterranean diet score, diet

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί το πρώτο αίτιο τύφλωσης για τα άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου. Εκτιμάται ότι πάσχουν 21 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμια κλίμακα και οι αριθμοί αυτοί αναμένεται να αυξηθούν λόγω της αύξησης του προσδόκιμου χρόνου επιβίωσης.

Η νόσος εμφανίζεται με δύο μορφές α) την ξηρά ή ατροφική ή γεωγραφική μορφή και β) την υγρή ή εξιδρωματική ή νεοαγγειακή μορφή. Στην πρώτη μορφή η εξέλιξη είναι κατά κανόνα βραδεία και δεν προκαλείται συνήθως μεγάλη μείωση της όρασης. Ωστόσο, ο κίνδυνος μετάπτωσης στη δεύτερη μορφή με ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης είναι αυξημένος.

Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους έχει γίνει η διάγνωση της νόσου, εμφανίζουν αρχόμενα ή ενδιάμεσα στάδια. Περίπου 30% των ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών παρουσιάζουν πρώιμη νόσο είτε με την ύπαρξη drusen, βυθοσκοπικά παρατηρούμενων, ή και με διαταραχές στο μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς. Ωστόσο, 6-8% των ατόμων της ίδιας ηλικίας παρουσιάζουν μία εκ των 2 μορφών προχωρημένης νόσου, δηλαδή είτε γεωγραφική ατροφία είτε χοριοειδική νεοαγγείωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου 90% του λευκού πληθυσμού ηλικίας άνω των 40 ετών έχουν 1 ή 2 μικρά σκληρά drusen στην ωχρά κάθε οφθαλμού, χωρίς να μπορούν να κατηγοριοποιηθούν για το αν ανήκουν σε αρχόμενα στάδια της νόσου ή όχι.

Έτσι, οι αρχόμενες μορφές της νόσου μπορεί να αναγνωρισθούν κλινικά χωρίς όμως να προσδιορισθεί ποιοι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου και απώλεια της όρασης.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι παρά τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως, η αιτιοπαθογένεια και οι παράγοντες κινδύνου δεν έχουν αποσαφηνισθεί, η πρόληψη και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση δυσχεραίνονται. Θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται μόνο στις περιπτώσεις εμφάνισης χοριοειδικής νεοαγγείωσης που συχνά συνδυάζονται με ήδη εγκατεστημένη σοβαρή απώλεια όρασης.

Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η διαδικασία της νόσου είναι πιθανό να επηρεάζεται από διατροφικές παρεμβάσεις και συμπληρώματα διατροφής. Αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η βιταμίνη C και E, η τοκοφερόλη, η ρετινόλη, τα καροτενοειδή φαίνεται να επηρεάζουν την πορεία της νόσου. Κρίνεται αναγκαία η συσχέτιση της νόσου με διατροφικά πρότυπα, στα οποία εμπεριέχεται μια ομάδα διατροφικών θρεπτικών στοιχείων και όχι με μεμονωμένα στοιχεία. Σε αυτό το πλαίσιο αναφοράς, το μεσογειακό διατροφικό σκωρ είναι ένας δείκτης αξιολόγησης της διατροφής του ασθενούς και της λήψης πληροφοριών σε σχέση με την πρόοδο της νόσου.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και το μεσογειακό διατροφικό σκορ. Σκοπός της εργασίας είναι η ανάδειξη διαιτητικών παραγόντων οι οποίοι πιθανώς επιδρούν είτε αρνητικά είτε θετικά στην εμφάνιση και εξέλιξη της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Επιπλέον, εξετάζεται εάν η εφαρμογή ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα της νόσου και συνεπώς να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό εργαλείο στην πρόληψη.

Εν κατακλείδι, παρατίθενται αποτελέσματα μελετών, οι οποίες επιχειρούν να συσχετίσουν τις επιμέρους συνιστώσες ενός βιοδείκτη διατροφικής αξιολόγησης με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.

1. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

1.1 Ανατομία αμφιβληστροειδούς

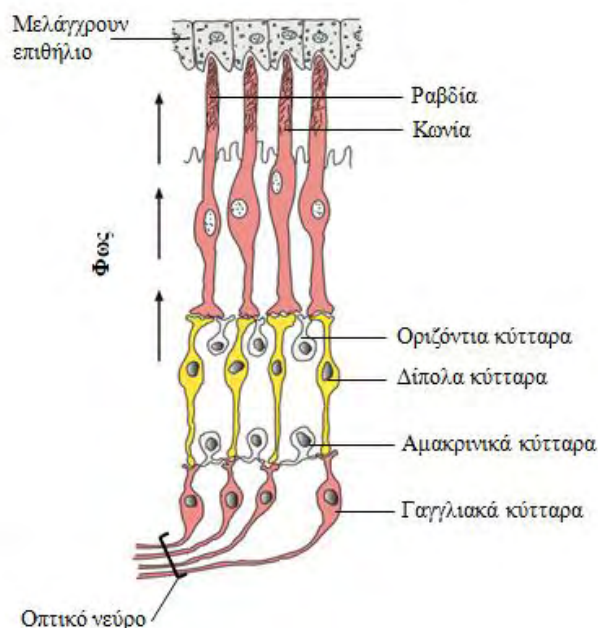
Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικός αισθητηριακός χιτώνας του βολβού του οφθαλμού. Τοπογραφικά βρίσκεται μεταξύ του χοριοειδή και του υαλώδους σώματος. Εμφανίζει δύο πέταλα, εξωτερικά το μελάγχρουν επιθήλιο και εσωτερικά τον ιδίως αμφιβληστροειδή ή οπτικό ή νεύρινο πέταλο. Τα δύο αυτά πέταλα συγχωνεύονται μόνο στην περιοχή της οπτικής θηλής και της πριονωτής περιφέρειας. Ο αμφιβληστροειδής εκτείνεται από την περιφέρεια της θηλής του οπτικού νεύρου μέχρι την πριονωτή περιφέρεια, όπου μεταπίπτει στις επιθηλιακές στιβάδες του ακτινωτού σώματος (Platzer).

Το μελάγχρουν επιθήλιο (RPE) είναι η έξω μελαγχρωματική μονόστιβη μοίρα του αμφιβληστροειδούς, αποτελείται από μονό στίχο εξαγωνικών κυττάρων των οποίων η έξω πλευρά έχει πολλαπλές πτυχώσεις και βρίσκεται σε στερεή σύνδεση με τη βασική μεμβράνη (μεμβράνη του Bruch). Η έσω πλευρά έχει πολλαπλές μικρολάχνες που φιλοξενούν το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων σε ένα βλεννοπολυσακχαριτικό υπόστρωμα, που αποτελεί οδό ανταλλαγής τροφικών στοιχείων και υποπροϊόντων του μεταβολισμού μεταξύ των φωτοϋποδοχέων και των χοριοειδικών αγγείων. Το RPE αποτελεί τον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό για την είσοδο ουσιών στον αμφιβληστροειδή και επενδύει το οπίσθιο τοίχωμα του βολβού.

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής είναι η έσω πολύστιβη μοίρα του αμφιβληστροειδούς και αποτελεί το νευροαισθητηριακό αμφιβληστροειδή.

Ο ιδίως αμφιβληστροειδής αποτελείται από (Σχήμα 1) :

- Τρεις στιβάδες νευρώνων (φωτοϋποδοχείς, δίπολα κύτταρα, γαγγλιακά κύτταρα)
- Διαμορφωτικά κύτταρα (οριζόντια και αμακρινικά)
- Ερειστικά κύτταρα (Muller, μικρογλοιακά, νευρογλοιακά)



Σχήμα 1. Οι στιβάδες του αμφιβληστροειδούς.

(από Τζόνσον, *ΝευροΑνατομία, Κωνσταντάρης, 2012*)

Το σύνολο των κυττάρων αυτών με τις αποφυάδες και τις συνάψεις τους απαρτίζουν τις εννέα στιβάδες του ιδίως αμφιβληστροειδή. Από το εξωτερικό προς το εσωτερικό τμήμα του οφθαλμού είναι (Πίνακας 1) :

1. Νευροεπιθηλιακή στιβάδα των κωνίων και των ραβδίων (Photoreceptor layer)

Αποτελείται από οπτικά κύτταρα τα οποία έχουν έσω (inner segment) και έξω (outer segment) τμήμα, τα οποία ανάλογα με το είδος των αποφυάδων τους διακρίνονται σε ραβδία και κωνία. Σύμφωνα με τη δυαδική θεωρία τα ραβδία είναι ευαίσθητα στο σκοτάδι (ασπρόμαυρη όραση στο αμυδρό φως), ενώ τα κωνία είναι ευαίσθητα στο φως (χρωματιστή όραση στο κανονικό και στο έντονο φως). Τα ραβδία και τα κωνία καταλήγουν στο RPE. Οι φωτοϋποδοχείς έρχονται σε άμεση επαφή με το RPE, ενώ τα άλλα κύτταρα του αμφιβληστροειδή βρίσκονται πλησίον του φακού. Για να φτάσει το φως στους φωτοϋποδοχείς χωρίς να απορροφηθεί ή να διαχυθεί σε μεγάλο βαθμό, οι νευρικές ίνες των εγγύς στιβάδων του αμφιβληστροειδούς είναι αμύελες και γι αυτό το λόγο είναι σχετικά διαφανείς.

2. Έξω αφοριστική μεμβράνη (External limiting membrane, ELM)

Δεν είναι αληθής μεμβράνη, δημιουργείται από τις συνδέσεις των φωτοϋποδοχέων και των κυττάρων Muller.

3. Έξω κοκκώδης στιβάδα (Outer nuclear layer, ONL)

- Σχηματίζεται από τους πυρήνες των φωτοϋποδοχέων και τις προεκβολές τους.
4. Έξω δικτυωτή στιβάδα (Outer plexiform layer, OPL)
Σχηματίζεται από τις συνάψεις των δίπολων και των οριζόντιων κυττάρων με τους άξονες των φωτοϋποδοχέων (ίνες του Henle).
 5. Έσω κοκκώδη στιβάδα (Inner nuclear layer, INL)
Αποτελείται από τους πυρήνες των δίπολων, των οριζόντιων και των αμακρινικών κυττάρων, όλων των ενδιάμεσων κυττάρων.
 6. Έσω δικτυωτή στιβάδα (Inner plexiform layer, IPL)
Σχηματίζεται από τις συνάψεις των δίπολων και των αμακρινικών κυττάρων με τα γαγγλιακά κύτταρα.
 7. Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων (Ganglion cell layer, GCL)
Απαρτίζεται από τους πυρήνες των κυττάρων αυτών.
 8. Στιβάδα νευρικών ινών (Nerve fiber layer)
Αποτελείται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων οι οποίοι συρρέουν προς την οπτική θηλή.
 9. Έσω αφοριστική μεμβράνη (Inner limiting membrane, ILM)
Σχηματίζεται από τους τελικούς ποδίσκους των κυττάρων Muller και από κολλαγόνες ίνες της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης και χωρίζει τον αμφιβληστροειδή από το υαλοειδές σώμα. Τα κύτταρα Muller είναι η νευρογλοία του αμφιβλήστροειδούς. (Πλαϊνης και συν.2007)

<i>Choroid</i>
<i>Retinal Pigment Epithelium</i>
<i>Photoreceptor cell layer</i> <i>Outer segments-Inner segments of cones and rods</i>
<i>External limiting membrane</i>
<i>Outer nuclear layer</i> <i>ONL</i>
<i>Outer plexiform layer</i> <i>OPL</i>
<i>Inner nuclear layer</i> <i>INL</i>
<i>Inner plexiform layer</i> <i>IPL</i>
<i>Ganglion cell layer</i> <i>GCL</i>
<i>Optic Nerve fiber layer</i>
<i>Internal limiting membrane</i>

Πίνακας 1. : Οι στιβάδες του αμφιβληστροειδούς.

Οι φωτοϋποδοχείς βρίσκονται στην κορυφή κοντά στο RPE. Τα σώματα των οριζόντιων κυττάρων και των διπολικών κυττάρων συνθέτουν το εσωτερικό πυρηνικό στρώμα. Τα αμακρινικά κύτταρα βρίσκονται κοντά στα γαγγλιακά κύτταρα. Οι νευρικές συνδέσεις άξονα-δενδρίτη συνθέτουν τις πλεγματικές στρώσεις που διαχωρίζουν τις σειρές των κυτταρικών σωμάτων.

1.2 Ανατομία ωχράς κηλίδας

Η ωχρά κηλίδα (macula lutea) είναι μια στρόγγυλη περιοχή εντός των άνω και κάτω κροταφικών αγγείων στον οπίσθιο πόλο. Η διάμετρος της κυμαίνεται μεταξύ 5- 6 mm και αντιστοιχεί στις κεντρικές 15-20 μοίρες του οπτικού πεδίου. Οπίσθιος πόλος είναι η κεντρική οπίσθια περιοχή του αμφιβληστροειδή. Η κεντρική περιοχή ή οπίσθιος πόλος (area centralis) της ωχράς αποτελεί εντύπωμα της έσω επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς, με διάμετρο ίση με αυτή μιας μέσης οπτικής θηλής 1.5 mm. Οφθαλμοσκοπικά, οριοθετείται από μια ωοειδή αντανάκλαση του φωτός, λόγω της πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς και της έσω αφοριστικής μεμβράνης.



Εικόνα 1 : Φυσιολογική εικόνα οπίσθιου πόλου δεξιού και αριστερού οφθαλμού. 1. οπτική θηλή. 2. ωχρά κηλίδα (στο περίγραμμα). 3. άνω κροταφικά αγγεία 4. κάτω κροταφικά αγγεία (Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)

Στο κέντρο της ωχράς κηλίδας υπάρχει ένα κυκλικό εντύπωμα, αβαθής κοίλανση, το κεντρικό βοθρίο (foveola), με διάμετρο περίπου 1.5 μm. Το βοθρίο περιέχει μια κίτρινη χρωστική, την ξανθοφύλλη, η οποία μαζί με τη μελανίνη και τη λιποφουσκίνη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς απορροφούν το φως σε μεγάλο βαθμό και περιέχει περισσότερες της μιας στιβάδες γαγγλιακών κυττάρων.

Η ωχρά κηλίδα πήρε το όνομά της εξαιτίας αυτής της κίτρινης χρωστικής, λόγω της ωχρής όψης που της προσδίδει κατά τη βυθοσκόπηση λόγω της εναπόθεσης καροτενοειδών, λουτεΐνης και ζεαξανθίνης (χρωστική της ωχράς).

Η μέγιστη συγκέντρωση της χρωστικής αυτής συνήθως παρατηρείται στο βοθρίδιο (foveola), στην πρώτη κεντρική μοίρα του αμφιβληστροειδούς ενώ μετά τις πρώτες πέντε μοίρες (1.5mm) η συγκέντρωση της μειώνεται δραματικά ώστε μετά τις 6 μοίρες να μην ανιχνεύεται.

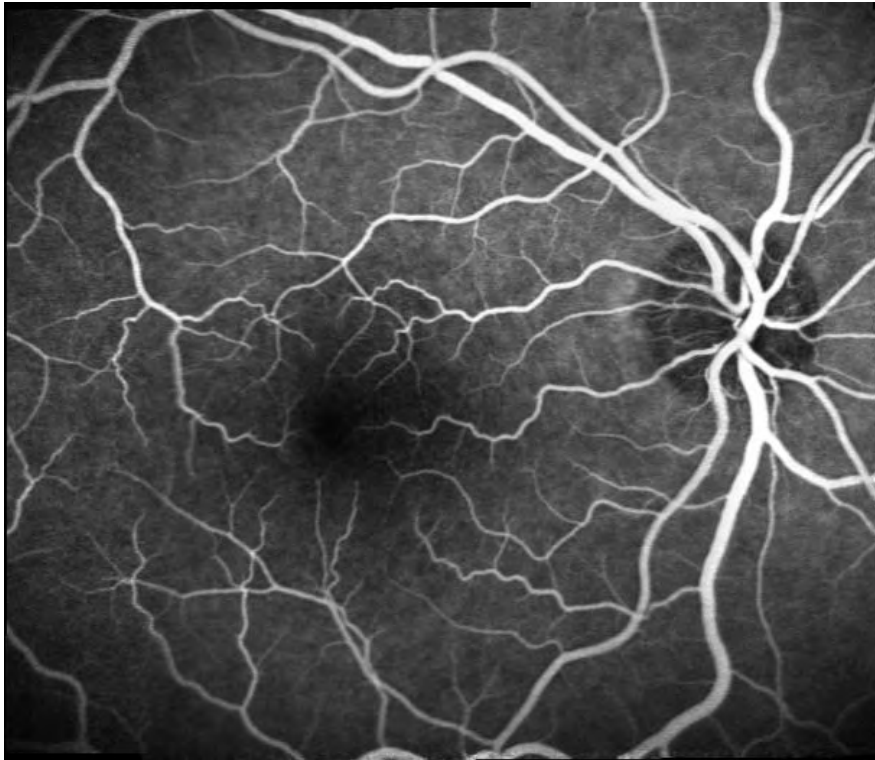
Η παραβοθρική (parafoveal area) περιοχή έχει εύρος 0.5 mm και περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο. Χαρακτηρίζεται ως η παχύτερη περιοχή του αμφιβληστροειδούς, διότι εκεί υπάρχει σημαντική αύξηση της έσω κοκκώδους στιβάδας και ιδιαίτερα της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων και των νευρικών ιών (Εικόνα 3).

Η περιβοθρική (periphoveal area) περιοχή βρίσκεται γύρω από την παραβοθρική και το εύρος της είναι 1.5 mm. Εδώ βαθμιαίως μειώνεται το πάχος της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων, τα οποία στα περιφερικά όρια της περιοχής αυτής, διατάσσονται σε μια στιβάδα, όπως και στην υπόλοιπη έκταση του αμφιβληστροειδούς.

Το βοθρίδιο σχηματίζει το κεντρικό έδαφος του βοθρίου, είναι το λεπτότερο σημείο του αμφιβληστροειδούς και στερείται γαγγλιακών κυττάρων αποτελούμενο μόνο από μια σειρά υψηλής πυκνότητας στιβάδα κωνίων με τους πυρήνες τους και τα κύτταρα Muller.

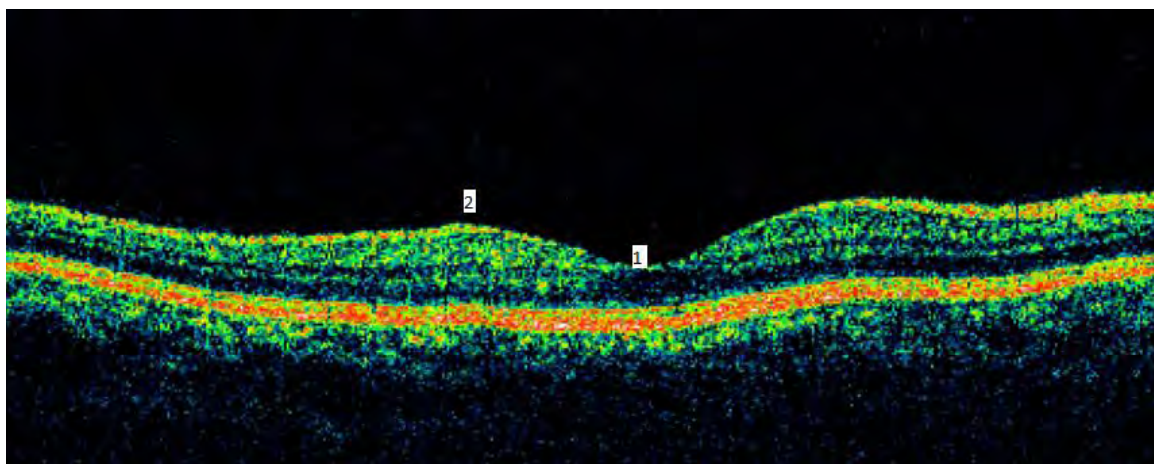
Ο ομφαλός (umbo) είναι ένα εντύπωμα στο κεντρικότερο σημείο του βοθριδίου που αντιστοιχεί στην αντανάκλαση του βοθριδίου (foveolar reflex), η απώλεια της οποίας μπορεί να είναι πρώιμη ένδειξη βλάβης.

Η βοθρική ανάγγειος ζώνη (foveal avascular zone, FAZ) είναι μια κεντρική περιοχή που δεν έχει αγγεία αλλά περιβάλλεται από ένα συνεχές δίκτυο τριχοειδών. Βρίσκεται εντός του κεντρικού βοθριδίου αλλά εκτείνεται πέραν του βοθριδίου (μέσος όρος 0.6 mm). Γίνεται ορατή λεπτομερώς στη φλουροαγγειογραφία. Βρίσκεται στην κεντρική περιοχή της ωχράς, αλλά εκτός του κεντρικού βοθριδίου (Εικόνα 2).



Εικόνα 2.: Φλουροραγγειογραφία οπισθίου πόλου δεξιού οφθαλμού. Διαγράφεται η ανάγγειος ζώνη στο κέντρο της ωχράς κηλίδας.

(Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)



Εικόνα 3.: Οπτική τομογραφία ωχράς κηλίδας. 1. κεντρικό βοθρίο 2. παράκεντρη περιοχή.

(Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)

1.3 Ανατομία χοριοειδούς

Ο χοριοειδής είναι αγγειοβριθής χιτώνας, ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ αμφιβληστροειδούς και σκληρού. Απαρτίζεται από πέντε στιβάδες :

1. Τη μεμβράνη του Bruch
2. Τα χοριοτριχοειδή
3. Τη στιβάδα των μικρών και μεσαίων αγγείων
4. Τη στιβάδα των μεγάλων αγγείων
5. Το υπερχοριοειδές πέταλο

Η μεμβράνη του Bruch, προς τα έσω σχηματίζει τη βασική μεμβράνη του RPE και προς τα έξω τη βασική μεμβράνη των χοριοτριχοειδών. Μεταξύ αυτών παρεμβάλλονται το έσω κολλαγόνο, το ελαστικό και το έξω κολλαγόνο πέταλο.

Το RPE χρησιμοποιεί τη μεμβράνη του Bruch ως μια οδό για τη μεταφορά των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού, έξω από το περιβάλλον του αμφιβληστροειδούς. Οι αλλαγές στη δομή της έχουν σημασία στην παθογένεια παθήσεων της ωχράς κηλίδας.

2. ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

2.1 Ορισμός AMD

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια χρόνια προοδευτική εκφυλιστική νόσος η οποία προσβάλλει το RPE, τη μεμβράνη του Bruch και τα χοριοτριχοειδή. Αποτελεί την κυριότερη αιτία σοβαρής μη ανατάξιμης απώλειας της κεντρικής όρασης στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου σε άτομα άνω των 55 ετών [1]. Επίσης αποτελεί την κύρια αιτία καταγεγραμμένης νομικής τύφλωσης σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών στις ΗΠΑ, Δυτική Ευρώπη, Αυστραλία και Ιαπωνία [2]. Η παρουσία drusen σε έναν τουλάχιστον οφθαλμό απαιτείται για τη διάγνωση της ωχροπάθειας της σχετιζόμενης με την ηλικία. Τυπικά η AMD ορίζεται ως η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης ή γεωγραφικής ατροφίας σε έναν οφθαλμό με drusen [3] στον οπίσθιο πόλο που εντοπίζονται εντός της μεμβράνης του Bruch καθώς επίσης και ανάμεσα στη μεμβράνη του Bruch και τον αμφιβληστροειδή.

2.2 Ταξινόμηση

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας περιλαμβάνει την πρόιμη ξηρά (early dry) ή μη νεοαγγειακή μορφή, η οποία είναι η πιο συχνή και συναντάται σε ποσοστό 85% καθώς και την υγρή ή νεοαγγειακή μορφή (neovascular ή wet, nvAMD).

Η πλέον σοβαρή εκδήλωση της ξηρού τύπου είναι η γεωγραφική ατροφία (GA), η οποία προσβάλλει των 0.6 % των ενηλίκων και ευθύνεται για το 12-21 % της τύφλωσης , ενώ η υγρά μορφή ευθύνεται για το υπόλοιπο ποσοστό.

Σύμφωνα με την AREDS [4] η ταξινόμηση της AMD περιλαμβάνει τέσσερις κατηγορίες :

1. Κανένα ή μέχρι 15 μικρά drusen (<63μm σε διάμετρο).
No AMD (AREDS category 1)
2. Περισσότερα από 15 μικρά drusen ή και τουλάχιστον ένα ενδιάμεσο drusen (63 έως 124 μm) ή ήπιες διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου.
Early AMD (AREDS category 2)
3. Εκτεταμένα (περίπου 20) ενδιάμεσα drusen ή και τουλάχιστον ένα μεγάλο drusen (≥ 125 μm σε διάμετρο) ή και γεωγραφική ατροφία που δεν καταλαμβάνει το κεντρικό βοθρίο.
Intermediate AMD (AREDS category 3)
4. Γεωγραφική ατροφία που καταλαμβάνει το κεντρικό βοθρίο ή και οποιασδήποτε μορφής χοριοειδική νεοαγγείωση.
Advanced AMD (AREDS category 4)



Εικόνα 4.: Drusen ωχράς κηλίδας. (Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)

2.3 Επιδημιολογία

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας εμφανίζεται είτε ως ξηρά ατροφική μορφή είτε ως υγρή (νεοαγγειακή ή εξιδρωματική). Η πρώτη μορφή αφορά το 85%-90% των ασθενών με τη νόσο να εξελίσσεται με αργό ρυθμό και να υπάρχει ο κίνδυνος μετάπτωσης σε υγρή μορφή. Η δεύτερη συναντάται στο υπόλοιπο 10-16% των ασθενών, προκαλεί μεγάλη και απότομη πτώση της κεντρικής όρασης λόγω των αιμορραγιών και των εξιδρωμάτων στον οπίσθιο πόλο και είναι υπεύθυνη για το 85% των ατόμων που είναι νομικά τυφλοί.

Συνιστά την πρώτη αιτία τύφλωσης στην Αυστραλία, στη Βόρεια Αμερική, στη Δυτική Ευρώπη και την τρίτη αιτία μέτριας και σοβαρής μείωσης της όρασης σε παγκόσμιο επίπεδο μετά τον καταρράκτη και τις μη διορθούμενες διαθλαστικές ανωμαλίες [5].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει διεξαχθεί πληθώρα μελετών σχετικά με τον επιπολασμό της AMD : National Health Nutrition Examination Survey (NHANES) [6], Framingham Eye Study (FES) [7], Chesapeake Bay Watermen Study [8], Beaver Dam Eye Study [9], Baltimore Eye Survey [10] και Salisbury Eye Evaluation Project [11]. Μελέτες εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών ήταν η Rotterdam Eye Study [12] στην Ολλανδία, η Blue Mountains Study στην Αυστραλία [13] και η Barbados Eye Study στη Δυτική Ινδία [14]. Στην Ελλάδα διεξήχθη η Thessaloniki Eye Study (Prevalence of age-related macular degeneration in Greece) το 2008 [15].

Ο επιπολασμός της AMD για την προχωρημένη μορφή της είναι από 1.2 έως 1.8%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες στη μεταανάλυση από το Eye Disease Prevalence Group βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται κατακόρυφα με την ηλικία από <0.5% στους Καυκάσιους 50-60 ετών , σε 12% και 16% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα ηλικίας 80 ετών ή περισσότερο.

Μελέτες εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών είχαν παρόμοια ή μικρότερα ποσοστά ωχροπάθειας. Στο Rotterdam Eye Study [12] βρέθηκε μικρότερος επιπολασμός από τη Beaver Dam Eye Study στο Wisconsin, ενώ στη Blue Mountains Study [13] στην Αυστραλία βρέθηκε μικρότερος επιπολασμός για όλες τις μορφές της AMD σε κάθε ηλικιακό στρώμα.

Από τη Beaver Dam Eye study, μελέτη η οποία διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες προέκυψε ότι η επίπτωση της προχωρημένης νόσου αυξάνεται εκθετικά με την ηλικία σε εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 15 ετών [9]. Έτσι, στο διάστημα των 15 ετών τα άτομα άνω των 76 ετών παρουσίασαν GA σε ποσοστό 3.2% και nvAMD σε ποσοστό 4.4 %. Ασθενείς με μαλακά drusen με ασαφή όρια, εμφάνισαν τις όψιμες μορφές της νόσου σε ποσοστό 17.8% και ασθενείς με διαταραχές στο RPE τις εμφάνισαν σε ποσοστό 12.9% μέσα στο χρονικό διάστημα των 15 ετών. η 15ετής συγκεντρωτική επίπτωση ήταν 14.3% για την πρόιμη AMD και 3.1% για την όψιμη AMD [9]. Η πενταετής συγκεντρωτική επίπτωση πρόιμης AMD αυξανόταν από 3.8% στα άτομα 43 έως 54 ετών, σε 23% στα άτομα 75 ετών ή περισσότερο [11]. Οι μελέτες αυτές εδραίωναν την αναγνώριση των μαλακών drusen και των μελαγχρωστικών ανωμαλιών ως πρόιμες εκδηλώσεις της AMD.

Όσον αφορά τον κίνδυνο μετάπτωσης από ξηρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας σε υγρού τύπου από τη μελέτη Beaver Dam Eye study προκύπτει ότι το 14% των οφθαλμών με 13 έως 32 μεγάλα drusen ή μεγάλα drusen που καταλάμβαναν επιφάνεια ισοδύναμη με το 0.1 έως το 2.2 της επιφάνειας του δίσκου, ανέπτυξαν προχωρημένη AMD σε διάστημα 10 χρόνων [12]. Στη μελέτη Blue Mountains Eye study, οφθαλμοί με μεγάλα, μαλακά drusen κατά την αρχική εξέταση, είχαν έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προχωρημένη AMD σε σχέση με οφθαλμούς χωρίς αυτά τα χαρακτηριστικά [13].

Στην EUREYE study ο επιπολασμός της AMD στους Ευρωπαίους άνω των 65 ετών στις χώρες Νορβηγία, Εσθονία, Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Ιταλία, Ελλάδα και Ισπανία. είναι 3.32% με την ξηρά μορφή στο 1.2% και την υγρή στο 2.3%[16]. Συγκεκριμένα, στο Ηνωμένο Βασίλειο ο επιπολασμός για τη GA υπολογίστηκε στο 2.6 % σε άτομα άνω των 65 ετών και 6.7% σε άτομα άνω των 80 ετών, ενώ για τη nvAMD σε 2.5% και 6.3% αντίστοιχα [16].

Στη Thessaloniki Eye Study, που αποτελεί επιδημιολογική μελέτη χρόνιων νοσημάτων κατοίκων άνω των 60 ετών του δήμου Θεσσαλονίκης, η αντίστοιχη συχνότητα της νόσου ήταν συνολικά 2.5%, με τον επιπολασμό της εξιδρωματικής ωχροπάθειας 1.4% και της γεωγραφικής ατροφίας 1.3% χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Σε ποσοστό 40%, η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη ή στο 1% του συνολικού πληθυσμού, ενώ ο επιπολασμός της νόσου αυξανόταν σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών. Ο επιπολασμός της GA βρέθηκε ότι είναι 6.1% ενώ της nvAMD 4,3% [15].

Ο ολικός επιπολασμός της nvAMD και της GA είναι 1.47 % σε πληθυσμό 40 ετών ή μεγαλύτερο, που αντιστοιχεί περίπου σε 175 εκατομμύρια άτομα με εκτιμώμενη άυξηση στα 196 εκατομμύρια μέχρι το 2020. Μέχρι το 2040 εκτιμάται ότι θα πάσχουν από AMD 288 εκατομμύρια άτομα [17]. Σήμερα, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη της νόσου με αποφυγή των παραγόντων κινδύνου και την έγκαιρη διάγνωση της AMD.

2.4 Παράγοντες κινδύνου – Παθογένεια

Δημογραφικοί παράγοντες

Από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί φαίνεται ότι ο επιπολασμός και η επίπτωση της νόσου αυξάνονται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας. Στη Beaver Dam Study το 30% των συμμετεχόντων άνω των 75 ετών είχαν AMD, 23% εμφάνισαν τη νόσο στην πενταετία και 7.1% είχαν όψιμη μορφή AMD [21], [24], [27]. Σε αντίθεση στην ομάδα των ατόμων 43 έως 54 ετών τα ποσοστά ήταν πολύ πιο μικρά [9]. Στη μελέτη FES, ανεδείχθη πολλαπλάσιος κίνδυνος AMD στη γηραιότερη ηλικιακή ομάδα σε σχέση με τη νεότερη [7].

Η επίπτωση εμφάνισης νόσου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για το γυναικείο φύλο. Στη Beaver Dam Study υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης νόσου [9]. Ακόμη,

στη Blue Mountains Eye Study βρέθηκε ότι η πενταετής επίπτωση της nvAMD ήταν διπλάσια για το γυναικείο φύλο [13]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σε άλλες μελέτες δεν αναδείχθηκαν αποτελέσματα συσχέτισης μεταξύ του φύλου και της νόσου. Στη βιβλιογραφία προτείνεται ως πιθανή αιτιολογία, στις γυναίκες η διαταραγμένη παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου από τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς ως απάντηση στην 17β οιστραδιόλη [30]. Επίσης το γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης ίσως λειτουργεί συγχυτικά στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

Από τις μελέτες επίσης φάνηκε ότι οι Καυκάσιοι είναι η εθνική ομάδα με τη μεγαλύτερη εμφάνιση νόσου. Η παρουσία χρωστικής στον αμφιβληστροειδή φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά προς την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης και συσσώρευσης λιποφουσκίνης στο RPE [31], [32].

Παράγοντες εκ των οφθαλμών

Πιθανή συσχέτιση της υπερμετρωπίας με την AMD καθώς και του χρώματος της ίριδας και της μετεγχειρητικής αφακίας [23], [24].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Έχει αποδειχθεί ότι πέραν από την ηλικία, το κάπνισμα [18], η παχυσαρκία [19], [20] και οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νόσων (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώσης διαβήτη, δυσλιπιδαιμία) και πιθανώς και η έλλειψη βιταμίνης D λειτουργούν ως προδιαθεσικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες στην εξέλιξη της νόσου [21]. Όσο περισσότερα είναι τα πακέτα - έτη του κανπιστή, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου στις όψιμες και πλέον σοβαρές μορφές της. Αξιοσημείωτο είναι ότι και το οικογενειακό ιστορικό της νόσου αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα ενώ η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καταρράκτη είχε περιγραφεί παλαιότερα [20] ως παράγοντας κινδύνου χωρίς αυτό να επιβεβαιώνεται από τις νεότερες μελέτες [22].

Η εμφάνιση και η εξέλιξη της νόσου, ωστόσο μπορεί να τροποποιηθεί και τόσο από τη γενετική προδιάθεση όσο και από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εντούτοις, η αιτιολογία και η παθογένεια της νόσου σε ένα βαθμό παραμένουν απροσδιόριστες. Μέσω των μελετών έχει φανεί ότι η συσσώρευση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του RPE, η ισχαιμία του χοριοειδούς, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, ο μεταβολισμός των λιπιδίων και η αγγειογένεση παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική γήρανση.

Ο αμφιβληστροειδής και ειδικότερα η ωχρά κηλίδα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο οξειδωτικό stress που προκαλείται από τον μεταβολισμό των προϊόντων και από την έκθεση στην ακτινοβολία. Το οξειδωτικό stress αυξάνεται στους καπνιστές ενώ μειώνεται στα άτομα με διατροφικές συνήθειες πλούσιες σε αντιοξειδωτικές ουσίες όπως είναι η λουτεΐνη.

Η τοπική ισχαιμία με τη σειρά της επηρεάζει το μελάγχρουν επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bruch και τους φωτοϋποδοχείς [33], [34]. Τα χοριοτριχοειδή προσβάλλονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Ο ρόλος του μεταβολισμού των λιπιδίων στην παθογένεια της νόσου αποδεικνύεται από την παρουσία της υψηλής χοληστερόλης στα drusen, στη γηρασμένη μεμβράνη του Bruch και σε άλλες εστίες. Πρωταρχικό ρόλο στην ανάπτυξη της νεοαγγείωσης διαδραματίζει ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων. Από πρόσφατες μελέτες ανεδήχθη ότι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του VEGF φανερώνουν το ρόλο του τόσο στον κίνδυνο ανάπτυξης νεοαγγείωσης όσο και στην αποτελεσματικότητα της antiVEGF θεραπείας [29].

Διαιτητικοί παράγοντες

Στη μελέτη AREDS [4], ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής μορφής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς σε έναν τουλάχιστον οφθαλμό των συμμετεχόντων σε διάστημα 5 ετών παρακολούθησης ήταν 1.3 % στην κατηγορία 2, 18.3% και στην κατηγορία 3 και 43.9 % στην κατηγορία 4.

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς στις κατηγορίες 3 και 4 έχουν όφελος από τη συστηματική λήψη των αντιοξειδωτικών βιταμινών C και E, β-καροτενίου και ψευδαργύρου (AREDS formula). Νεότερες μελέτες έδειξαν την προστατευτική δράση της λουτεΐνης και ζεαξανθίνης καθώς και των ωμέγα 3 λιπαρών οξέων που περιέχονται κυρίως στα ψάρια [36], [37]. Στο επόμενο κεφάλαιο θα μελετηθούν αναλυτικά τα αποτελέσματα μελετών σε σχέση με την AMD και διάφορους διατροφικούς παράγοντες.

Για τη θεραπεία της GA δοκιμάζονται αντιοξειδωτικοί [38] και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες [39] σε μελέτες φάσης 2. Η χορήγηση του ακτινωτού νευροτροφικού παράγοντα με τη μορφή ενδοφθάλμιου εμφυτεύματος έχει δείξει κάποια θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της όρασης [40].

Το συμπλήρωμα και η AMD

Το συμπλήρωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά στα τέλη του 19 ου αιώνα από τον Ehrlich, ο οποίος περιέγραψε το συμπληρωματικό του ρόλο ως προς τη λειτουργία των αντισωμάτων. Περιλαμβάνει 23 διαλυτές πρωτεΐνες και 10 μεμβρανικές. Η δράση του επιτυγχάνεται μέσω αλυσιδωτών αντιδράσεων κατά τις οποίες οι πρόδρομες μορφές ενζύμων ενεργοποιούνται [41], [42].

Στις κύριες λειτουργίες του συμπληρώματος περιλαμβάνονται η λύση και οψωνινοποίηση των παθογόνων μικροοργανισμών και η ενίσχυση της φλεγμονής. Τελικός σκοπός της δράσης του συμπληρώματος είναι η καταστροφή κυτταρικών μεμβρανών, ο κυτταρικός θάνατος και ενίσχυση λειτουργιών των κυττάρων. Το συμπλήρωμα αλληλεπιδρά με άλλα μονοπάτια και συμμετέχει στη ρύθμιση της ομοιόστασης του οργανισμού και των ανοσολογικών διεργασιών. Ακόμη, συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην ιστική αναγέννηση, στην αγγειογένεση, στην εκκαθάριση ανοσοσυμπλεγμάτων και αποπτωτικών κυττάρων.

Το σύστημα του συμπληρώματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της AMD καθώς και στην παθογένεια και άλλων νοσημάτων, όπως είναι : το άσθμα ,το κληρονομικό αγγειοίδημα , η σήψη , η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο .

Το συμπλήρωμα ενεργοποιείται μέσω τριών οδών :

- μέσω της κλασσικής οδού όπου το σύμπλοκο αντιγόνο-αντίσωμα ενεργοποιεί το συμπλήρωμα
- μέσω της οδού της λεκτίνης. Οι λεκτίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες αναγνωρίζουν και προσδέουν υδατάνθρακες. Τα υπολείμματα υδατανθράκων δεσμεύονται από παθογόνα που εισβάλλουν στον οργανισμό.
- μέσω της εναλλακτικής οδού. Πρόκειται για μηχανισμό ανάστροφης αλληλορύθμισης ο οποίος χρησιμοποιείται αδιάλειπτα χωρίς να απαιτείται η παρουσία κάποιου ενεργοποιητή. Ενισχύεται από συστατικά στις επιφάνειες των βακτηρίων, των ιών καθώς και από συστατικά που υπάρχουν στον καπνό των τσιγάρων.

Όλα τα μονοπάτια ενεργοποίησης του συμπληρώματος συγκλίνουν στη λυτική οδό μέσω της οποίας αναπτύσσεται ο μηχανισμός προσβολής της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο παράγοντας H, η εναλλακτική οδός και η AMD :

Οι θεωρίες για το ρόλο της αυξημένης ενεργοποίησης του συμπληρώματος ενισχύονται από ευρήματα που συνδέουν τους παράγοντες του συμπληρώματος (C1, C2, C3, C7, CFB) και κυρίως τον παράγοντα H με τη νόσο. Από την παθολογοανατομική εξέταση των εστιών της AMD, προέκυψαν σημάδια χρόνιας φλεγμονής με διήθηση από μακροφάγα, συσώρευση μικρογλοίας και παρουσία συμπλεγμάτων φλεγμονής όπως παράγοντες του συμπληρώματος και κυτοκίνες.

Ο παράγοντας H είναι ο κύριος διαλυτός αναστολέας της «εναλλακτικής οδού» και, όπως και για τα περισσότερα συστατικά του συμπληρώματος, το ήπαρ είναι υπεύθυνο για το 80-90% της πρωτεϊνικής σύνθεσης του παράγοντα H [43]. Γνωρίζουμε ότι οι παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα H παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της AMD . Όλα τα διαθέσιμα δεδομένα συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στο επίπεδο της μεμβράνης του Bruch είναι ένα βασικό στοιχείο στη διαδικασία σχηματισμού drusen και ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παθογένεση της AMD. Ο παράγοντας H συντίθεται ως επί το πλείστον στο το ήπαρ και εν μέρει στους οφθαλμούς. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η πρωτεΐνη του παράγοντα H είναι επίσης μοριακό συστατικό των drusen [44]. Ο παράγοντας H μαζί με τον υποκαταστάτη του C3b (ένα συστατικό της διαδρομής του συμπληρώματος) βρίσκονται εντός των drusen που περιέχουν αμυλοειδές b, εμπλέκοντας περαιτέρω αυτές τις δομές ως πιθανούς ενεργοποιητές του συμπληρώματος [45, 46].

Έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο της παθοβιολογίας AMD με βάση τις μελέτες [47, 48]. Σε αυτό το μοντέλο, η ατροφία RPE και η επακόλουθη εναπόθεση κυτταρικών υπολειμμάτων στον χώρο υπό του RPE ερμηνεύεται ως ένα τοπικό προφλεγμονώδες γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος στη διασύνδεση RPE - χοριοειδούς. Η προσβολή του συμπληρώματος, με τη σειρά του, προκαλεί σημαντική βλάβη των κυττάρων και των ιστών της ωχράς κηλίδας, με αποτέλεσμα την πρόσθετη ατροφία RPE, τον εκφυλισμό των φωτοϋποδοχέων και τη χοριοειδική νεοαγγείωση.

2.5 Μοριακή Γενετική της AMD

Από μελέτες σε διδύμους [25] και από την αυξημένη εντόπιση της νόσου σε οικογένειες φαίνεται ότι η νόσος σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Το 2005 οι Klein και οι συνεργάτες δημοσίευσαν για πρώτη φορά τη συσχέτιση της νόσου με τον παράγοντα H του συμπληρώματος (CFH) [26]. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 19 γονίδια που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, το μεταβολισμό των λιπιδίων, την αναδιάταξη της εξωκυττάριας ουσίας, του κολλαγόνου και την αγγειογένεση. Η AMD είναι μια πολυπαραγοντική νόσος η οποία προκαλείται από τη σύγκλιση πολλών αιτιών.

Στις επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε συσχέτιση της νόσου με το οικογενειακό ιστορικό και η γενετική συμβολή ταυτοποιήθηκε στο 25% των περιπτώσεων [49]. Οι αναλύσεις σύνδεσης γονιδιώματος σε οικογένειες με AMD έχουν εντοπίσει έναν αριθμό χρωμοσωμικών τόπων που συνδέονται με την AMD [50], [51], [52]. Η πιο συνεπής εμφανίζεται στο χρωμόσωμα 1q31 [53].

Ορισμένα άλλα υποψήφια γονίδια έχουν επίσης συνδεθεί με την AMD. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν από επόμενες μελέτες. Αυτά τα γονίδια περιλαμβάνουν ELOVL4, VEGF, VLDLR και LRP6, FIBLN5 και TLR-4 [54], [55], [56].

Αντίθετα, το αλληλόμορφο e4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E (APOE) έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει για την AMD [57], [58]. Επίσης, το ABCA4 προσδίδει αυξημένο κίνδυνο για την AMD [59].

Στις αρχές του 2005, τέσσερις ομάδες ανέφεραν ανεξάρτητα ότι οι κοινές παραλλαγές [μονό νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs)] στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα συμπληρώματος H (CFH) προσδίδουν σημαντική ευαισθησία ή προστασία από την AMD [60], [61].

Τα άτομα που διαθέτουν ένα μόνο αντίγραφο του απλότυπου CFH έχουν 2-4 φορές υψηλότερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της ζωής για ανάπτυξη της AMD ενώ τα άτομα με δύο αντίγραφα έχουν 5-7 φορές υψηλότερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η ανάλυση του απλότυπου έδειξε ότι ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο CFH μπορεί να αντιπροσωπεύει έως και το 50% των περιπτώσεων

AMD στον ανθρώπινο πληθυσμό, αριθμός που προσεγγίζει τις 50.000.000 παγκοσμίως. Οι μελέτες επιβεβαίωσαν τις διαπιστώσεις αυτές σε ομάδες στις Ηνωμένες Πολιτείες [62], στην Ισλανδία [63], στο Ηνωμένο Βασίλειο [64] και στη Γαλλία [65].

Στις αρχές του 2006, μια μελέτη έδειξε ότι παραλλαγές σε δύο άλλα γονίδια που σχετίζονται με το συμπλήρωμα, στον παράγοντα Β (CFB) και στο συστατικό του συμπληρώματος C2, συνδέθηκαν με την AMD [66].

Μία μετέπειτα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το SNP rs10490924 στο LOC387715 ήταν το πιο πιθανό αλληλόμορφο ευαισθησίας στην εμφάνιση AMD [67].

Επιπλέον, έχει βρεθεί σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ της παραλλαγής LOC387715 και ιστορίας του καπνίσματος [19].

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για την έκφραση του γονιδιακού προϊόντος LOC387715 είτε σε επίπεδα RNA είτε σε πρωτεΐνες και παράλληλα δεν υπάρχουν ενδείξεις για τις πιθανές λειτουργικές του ιδιότητες.

3.ΞΗΡΑ ΜΟΡΦΗ

Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται στο επίπεδο του συμπλέγματος «RPE – μεμβράνη του Bruch – χοριοτριχοειδή ». Αποτέλεσμα των αλλοιώσεων αυτών είναι η εμφάνιση ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων όπως είναι τα drusen (σκληρά και μαλακά), καθώς και διάφορες ανωμαλίες της χρωστικής του μελάγχρου επιθηλίου όπως είναι :

- μη γεωγραφική ατροφία του RPE
- εκφύλιση του RPE
- εστιακή υπερμελάγχρωση
- GA

3.1 Drusen

Τα drusen είναι κολλοειδή σωμάτια τα οποία αποτελούνται από τα προϊόντα του μεταβολισμού του RPE και από τμήματα μεμβρανών. Εναποτίθενται μεταξύ του RPE και της μεμβράνης του Bruch και προκαλούν μικροπακοκλήσεις του RPE. Οφθαλμοσκοπικά φαίνεται να προβάλλουν υπό μορφή λευκοκίτρινων ή κίτρινων κηλίδων στον οπίσθιο πόλο.

Η κατηγοριοποίηση των Drusen κατά Sarkis είναι [68] :

- Σκληρά
- Μαλακά
- Συρρέοντα

- Μεμβρανώδη
- Υποστρέφοντα

Ανάλογα με το μέγεθος τους διακρίνονται σε :

- Μικρά , με διάμετρο <63 μm (σκληρά)
- Μεγάλα, με διάμετρο >125 μm (μαλακά)
- Ενδιάμεσα, με διάμετρο 63-125 μm (σκληρά ή μαλακά)

Κλινικά το μέγεθος εκτιμάται με βάση τη διάμετρο των κύριων φλεβικών κλάδων του αμφιβληστροειδούς στο σημείο όπου αυτοί διέρχονται από τα όρια του οπτικού δίσκου. Στο σημείο αυτό οι φλέβες έχουν διάμετρο > 125 μm [2].

Σκληρά drusen

Ορίζονται ως μικρές, στρογγυλές εναποθέσεις με σαφή όρια. Οφθαλμοσκοπικά, καθίστανται εμφανείς μόνο όταν το μέγεθος τους φθάσει τα 30-50 μm και κυρίως στην εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία με το ανέρυθρο φως. Εντοπίζονται κυρίως στην κεντρική περιοχή της ωχράς όταν δεν είναι πολλά σε αριθμό , κυρίως κροταφικά του κεντρικού βοθρίου. Είναι δυνατό να εντοπιστούν και εκτός των αγγειακών κροταφικών τόξων ή και ρινικά της οπτικής θηλής χωρίς συμμετοχή αυτής.

Στη φλουροαγγειογραφία παρατηρείται υπερφθορισμός εκ διαφανείας , ο οποίος εξασθενεί στις όψιμες φάσεις, γιατί εξασθενεί η χρωστική του RPE κάτωθεν των drusen.

Ιστολογικά αποτελούνται από υλικό το οποίο έχει υποστεί υάλινη εκφύλιση [69]. Αξιοσημείωτο είναι ότι δε συνοδεύονται από μεταβολές της μεμβράνης του Bruch και αποτελούν μορφή εξελικτικής εκφύλισης.

Βρίσκονται μεταξύ της βασικής μεμβράνης του RPE και της έσω κολλαγόνου στιβάδας της μεμβράνης του Bruch. Σε ποσοστό 98.8 % είναι >49 μm και <63 μm.

Σχετικά με την πρόγνωση, τα μικρά σκληρά drusen δε συνιστούν παράγοντα κινδύνου για την AMD. Από τις μελέτες των Klein δεν παρατηρήθηκε AMD σε οφθαλμούς με μόνο μικρά drusen. Ωστόσο, σε ορισμένες άλλες μελέτες παρατηρήθηκε γεωγραφική ατροφία ή πιο σπάνια νεοαγγείωση χοριοειδούς σε οφθαλμούς με μεγάλο αριθμό σκληρών drusen ή συρροής αυτών εντός της περιοχής του κεντρικού βοθρίου.

Μαλακά drusen

Παρατηρούνται στην έβδομη δεκαετία ζωής, έχουν κιτρινωπή χροιά και ασαφή όρια καθώς ποικίλουν σε σχήμα και μέγεθος. Τα μαλακά drusen έχουν την τάση να συρρέουν και να ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ευμεγέθη μορφώματα. Στην ουσία δε διαφέρουν από την πραγματική

ορώδη αποκόλληση του RPE [70]. Όταν οι ορώδεις αποκολλήσεις του RPE συμβαίνουν στην περιοχή της ωχράς λόγω συρρεόντων μαλακών drusen ο ασθενής αντιλαμβάνεται μεταμορφώσεις. Στη συνέχεια, μπορεί να παρουσιάσει έκπτωση της οπτικής οξύτητας. Τελικά, οι αλλοιώσεις αυτές απορροφώνται και εμφανίζεται GA ή nvAMD.

Στη φλουροαγγειογραφία υπερφθορίζουν με μικρότερη ένταση από τα σκληρά drusen ενώ ο πρώιμος υπερφθορισμός διατηρείται.

Ως προς την ιστοπαθολογία, πρώιμη εκδήλωση των μαλακών drusen είναι οι διάχυτες εναποθέσεις υπό το RPE οι οποίες αρχικά αναγνωρίζονται μόνο ιστολογικά ενώ αργότερα οφθαλμοσκοπικά. Αναγνωρίζονται δύο τύποι, ο πρώτος αφορά παχύνσεις της βασικής μεμβράνης του RPE κυρίως από αραιό κολλαγόνο συνδετικό ιστό μεταξύ κυτταροπλάσματος RPE και βασικής μεμβράνης. Ο δεύτερος τύπος αφορά εναποθέσεις της βασικής μεμβράνης από κοκκώδη κύτταρα και κυστικό υλικό (φωσφολιπίδια), οι οποίες εντοπίζονται μεταξύ της βασικής μεμβράνης του RPE και του έσω κολλαγόνου πέταλου της μεμβράνης του Bruch [71].

Τα μαλακά drusen απορροφώνται αλλά εγκαταλείπουν περιοχές ατροφίας του RPE με απότοκο την ορώδη εξιδρωματική αποκόλληση του RPE δηλαδή τη GA και τη nvAMD. Για το λόγο αυτό αποτελούν παράγοντα υψηλού κινδύνου για έκπτωση της οπτικής οξύτητας.

3.2 Ανωμαλίες χρωστικής του RPE

a. Μη γεωγραφική ατροφία του RPE :

Παρατηρούνται αθροίσεις μελαγχρωστικής, στικτή υπομελάγχρωση με λέπτυνση του υπερκείμενου αμφιβληστροειδούς. Είναι αρχόμενο στάδιο ατροφίας και ενίοτε μπορεί να μεταπέσει σε γεωγραφική ατροφία. Οι οφθαλμοί με γεωγραφική ατροφία του RPE έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μαλακών drusen, GA αλλά και nvAMD [9].

Στη φλουροαγγειογραφία παρατηρείται υπερφθορισμός στις ατροφικές περιοχές του RPE ενώ ο φθορισμός αποκλείεται στις περιοχές με εναποθέσεις μελαγχρωστικής.

b. Εστιακή υπερμελάγχρωση :

Παρατηρείται στους ενήλικες σε ποσοστό 3-12% ως άθροιση μελαγχρωστικής στις έξω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς ή και υποαμφιβληστροειδικά. Η εστιακή υπερμελάγχρωση μπορεί να είναι είτε στικτή είτε γραμμοειδής είτε δικτυωτή. Η πιθανότητα για ανάπτυξη GA και εξέλιξης σε nvAMD είναι αυξημένη, ιδιαίτερα επί παρουσίας μεγάλων μαλακών drusen [9].

a. Γεωγραφική ατροφία RPE (Εικόνα 5) :

Αποτελεί την πλέον σοβαρή μη νεοαγγειακή μορφή της νόσου και την αιτία της νομικής τύφλωσης στα άτομα με AMD σε ποσοστό 12-21% [7]. Συναντάται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με μικρότερη

συχνότητα εμφάνισης. Στο 40% των οφθαλμών με AMD παρατηρείται καθυστερημένη πλήρωση των αγγείων του χοριοειδούς γεγονός που συνιστά παράγοντα κινδύνου στην εξέλιξη της πάθησης.

Πρόκειται για περιγεγραμμένη περιοχή >175 μm εντός της οποίας γίνονται ορατά τα μεσαία και τα μεγάλα αγγεία του χοριοειδούς λόγω λέπτυνσης του υπερκείμενου αμφιβληστροειδούς και ατροφίας του RPE και των χοριοτριχοειδών [7].

Στη φλουροαγγειογραφία, λόγω της λέπτυνσης και της ατροφίας του RPE τα χοριοτριχοειδή ή πληρώνονται βραδέως ή απουσιάζουν, με αποτέλεσμα τον υπερφθορισμό του χοριοειδούς. Στις όψιμες φάσεις παρατηρείται και χρώση του σκληρού από τη φλουροεσκεΐνη καθώς αυτή διαρρέει από τα χοριοτριχοειδή και παρακείμενα της βλάβης.

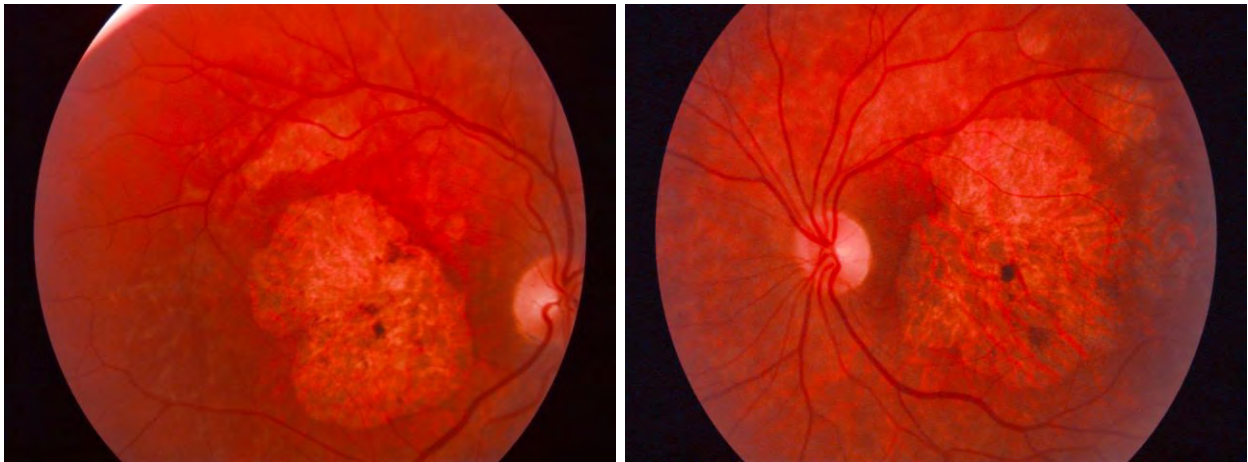
Η πάθηση είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική και εκδηλώνεται στους οφθαλμούς ταυτόχρονα ή και σε διαφορετικούς χρόνους. Συσχετίζεται με την ύπαρξη μαλακών drusen , με ορώδεις αποκολλήσεις του RPE και ανωμαλίες χρωστικής του RPE.

Όσον αφορά τα συρρέοντα μαλακά drusen υποστρέφουν και καταλείπουν μικρές ατροφικές περιοχές. Οι αλλοιώσεις αυτές ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν μια μεγαλύτερη γεωγραφική ατροφική περιοχή πέριξ του κεντρικού βοθρίου.

Η ορώδης αποκόλληση του RPE μπορεί να οδηγήσει σε GA όταν επιπεδωθεί, ενώ περιοχές με μη γεωγραφική ατροφία μπορεί να συνενωθούν σε μια ενιαία γεωγραφική ατροφική περιοχή. Αρχικά, μπορεί η περιοχή αυτή να είναι πέριξ του κεντρικού βοθρίου και στη συνέχεια επεκτείνεται εντός αυτού και το προσβάλλει.

Η απώλεια της όρασης είναι προοδευτική με αρχικά συμπτώματα τη δυσκολία στην ανάγνωση, τη μειωμένη ικανότητα όρασης σε συνθήκες μειωμένου φωτισμού και τη δυσκολία αναγνώρισης προσώπων. Η έκπτωση της οπτικής οξύτητας σχετίζεται με το πώς προσβάλλεται το κεντρικό βοθρίο.

Η νεοαγγείωση του χοριοειδούς δεν εκδηλώνεται εντός της περιοχής της γεωγραφικής ατροφίας και σπάνια επεκτείνεται εντός αυτής. Συνήθως, εμφανίζεται πλησίον μιας ατροφικής περιοχής και εν συνεχεία αναπτύσσεται κατά μήκος των ορίων της γεωγραφικής ατροφίας.



Εικόνα 5.: Φωτογραφία βυθού. Γεωγραφική ατροφία ωχράς κηλίδας. (Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)

4. ΥΓΡΑ ΜΟΡΦΗ

Η υγρά μορφή αποτελεί το μικρότερο ποσοστό της νόσου, 10% του αριθμού των ασθενών, και είναι υπεύθυνη για το 80% της σοβαρής απώλεια της όρασης που προκαλεί η νόσος μαζί με τη GA, την όψιμη μορφή της ξηράς μορφής (κατηγορία 4 κατά AREDS). Κύριο χαρακτηριστικό της υγρής μορφής είναι η νεοαγγείωση του χοριοειδούς με τις εξής επιπλοκές :

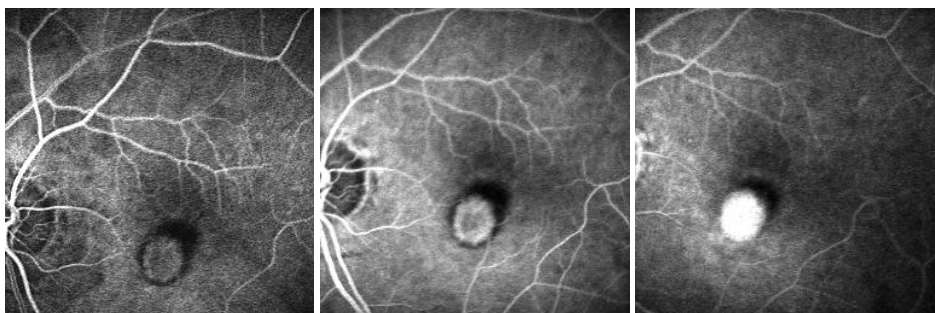
1. Εξιδρωματική ή και αιμορραγική αποκόλληση του RPE και του νευροεπιθηλίου
2. Ρήξη του RPE
3. Νεοαγγειακή δισκοειδής ουλή
4. Αιμορραγία υαλοειδούς

Η έγκαιρη διάγνωση της νεοαγγειακής μορφής είναι απαραίτητη ώστε με την κατάλληλη θεραπεία να μειωθεί το υγρό και η αιμορραγία στον υποαμφιβληστροειδικό ή στον ενδοαμφιβληστροειδικό χώρο. Χωρίς έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, η μείωση της όρασης είναι ραγδαία με κατά μέσο όρο απώλεια μιας γραμμής από τον πίνακα logMar σε τρεις μήνες, 3 γραμμών σε ένα έτος και 4 γραμμών στα 2 έτη [72]. Σε περίπτωση που δεν εφαρμοστεί θεραπεία δημιουργείται ουλή στην κεντρική περιοχή της ωχράς και ακόμα και αν τελικά μειωθεί το υγρό με θεραπεία η όραση δε θα μπορεί να ανακτηθεί.

Σε ένα τέτοιο πλαίσιο αναφοράς οι ασθενείς που ανήκουν στις κατηγορίες 3 και 4 κατά AREDS πρέπει να ελέγχονται τακτικά με βυθοσκόπηση κατόπιν μυδρίασης και να αυτοελέγχονται μέσω του πίνακα Amsler. Πρόσφατα, στη μελέτη HOME δοκιμάστηκε μια συσκευή η οποία ελέγχει το οπτικό πεδίο της ωχράς κατ οίκον και στη συνέχεια τα αποτελέσματα συγκεντρώνονται σε μια πλατφόρμα μέσω συστήματος τηλεϊατρικής [73].



*Εικόνα 6: Φωτογραφία βυθού. Υγρά εκφύλιση ωχράς κηλίδας – υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία.
(Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)*



Εικόνα 7: Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Υγρά μορφή: φλουοροαγγειογραφική εικόνα χοριοειδικής νεοαγγείωσης με υπερφθορισμό που αυξάνεται στους όψιμους χρόνους της εξέτασης.

(Από Τσιρώνη Ε. Ε. Βασικές Αρχές Οφθαλμολογίας, Κωνσταντάρας 2017)

4.1 Παθογένεια της υγρού τύπου μορφής

Η νόσος είναι πολυπαραγοντική και συσχετίζεται με την ηλικία, το κάπνισμα., την υποξία του αμφιβληστροειδούς και τη γενετική προδιάθεση. Κύριο αίτιο είναι η υποξία των κυττάρων, η οποία συμβαίνει λόγω της παρεμπόδισης της μεταφοράς του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών από τα χοριοτριχοειδή προς το RPE και τους φωτοϋποδοχείς . Αυτό φαίνεται να συμβαίνει λόγω εναπόθεσης παθολογικού υλικού μεταξύ της έσω επιφάνειας της μεμβράνης του Bruch και του RPE. Η υποξία έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αγγειογενετικών παραγόντων

(Vascular Endothelial Growth Factor ή VEGF) και των αντιαγγειογενετικών παραγόντων ανάπτυξης (θρομβοσπονδίνη-1) και του παράγοντα του RPE (PEDF).

Η αύξηση του VEGF είναι το κύριο αίτιο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Φυσιολογικά, παράγεται από τα κύτταρα του RPE και δρα στο ενδοθήλιο των χοριοτριχοειδών και στα κύτταρα του νευροαμφιβληστροειδή. Συμβάλλει στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας και στην αιμάτωση των φωτοϋποδοχέων. Στις περιπτώσεις της υποξίας ή της φλεγμονής ο παράγοντας αυτός υπερπαράγεται με δυσμενή αποτελέσματα. Πειραματικές μελέτες σε πιθήκους αρχικά, έδειξαν ότι η αναστολή του VEGF οδηγούσε σε υποστροφή της νεοαγγείωσης του χοριοειδούς [74]. Στη συνέχεια έγιναν κλινικές μελέτες με ενδοϋαλοειδική χορήγηση ανταγωνιστή VEGF σε πάσχοντες με βελτίωση της όρασης.

Ο μηχανισμός δημιουργίας της νεοαγγείωσης είναι η διάβρωση της βασικής μεμβράνης της στιβάδας των χοριοτριχοειδών ως απότοκος της διατάραξης της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεολυτικών ενζύμων και των αναστολέων τους. Έτσι, ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων αυτών, τα οποία μεταναστεύουν δια μέσου της μεμβράνης του Bruch και δημιουργούνται νέοι αγγειακοί αυλοί. Αυτό συνιστά την αρχή της νεοαγγείωσης και το σχηματισμό της ινοαγγειακής μεμβράνης.

Ωστόσο, τα νεοαγγεία έχουν εύθραυστο τοίχωμα και συχνά αιμορραγούν. Μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων δεν υπάρχουν στενοσύνδεσμοι, γεγονός που επιτρέπει την εξαγγείωση μεγαλομοριακών ουσιών και πρωτεϊνών πλάσματος του αίματος καθώς και της φλουορεσκεΐνης.

4.2 Ιστοπαθολογία

Ο νεοαγγειακός θύσανος από τα χοριοτριχοειδή μέσω μιας ρήξης στη μεμβράνη του Bruch εισέρχεται υπό το RPE και το υπεγείρει, γιατί συγχρόνως με τη νεοαγγείωση αναπτύσσεται και ινώδης ιστός. Σε ένα αρχικό στάδιο, η νεοαγγειακή μεμβράνη επηρεάζει ελάχιστα το RPE και η εξίδρωση υγρού από το τοίχωμα είναι μηδαμινή. Στη φλουοροαγγειογραφία δεν είναι εμφανής. Σε ένα επόμενο στάδιο, λόγω της αύξησης της νεοαγγείωσης αυξάνεται η αιματική ροή εντός των νέων αγγείων και προκαλείται έντονη εξίδρωση.

Άρα το RPE λόγω της υπέγερσης αποκολλάται από τη μεμβράνη του Bruch. Η διαταραχή στη στεγανότητα του RPE ευνοεί την είσοδο του εξιδρωματικού υγρού υπό το νευροεπιθήλιο, το οποίο αποκολλά. Τελικά, επέρχεται τέλεια καταστροφή του RPE και η νεοαγγειακή μεμβράνη εισέρχεται στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο. Για παράδειγμα, το κυστεοειδές οίδημα της ωχράς οφείλεται σε έντονη εξίδρωση υγρού στην έξω δικτυωτή στιβάδα.

Η νεοαγγείωση του χοριοειδούς μπορεί να αιμορραγήσει είτε υπό το RPE είτε υπό τον ιδίως αμφιβληστροειδή (Εικόνα 6). Σπάνια η αιμορραγία μπορεί να εισβάλλει στην υαλοειδική κοιλότητα. Επίσης, κατόπιν μερικής απορροφήσεως του υπαμφιβληστροειδικού υγρού εναποτίθενται λιπιδικά

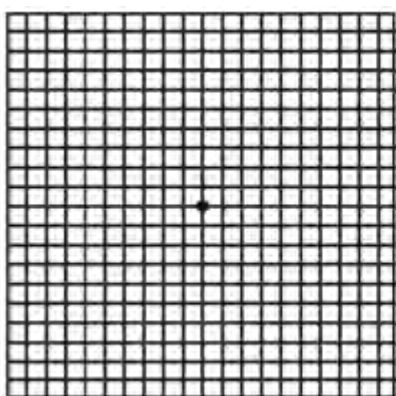
εξιδρώματα εντός ή και υπό τον αμφιβληστροειδή, τα οποία περιβάλλουν κυκλοτερώς τη δισκοειδή αλλοίωση που έχει δημιουργηθεί. Σ' ένα τελικό στάδιο ο ινώδης ιστός υπερπλάσσεται και σχηματίζεται ουλώδης περιοχή με μικρό αριθμό νεοαγγείων.

4.3 Κλινική εικόνα

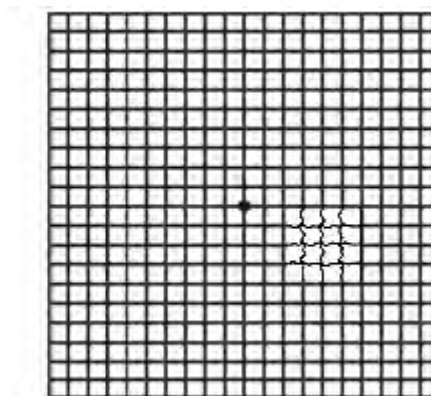
Οι ασθενείς παρουσιάζουν θάμβος όρασης, μεταμορφώσεις, μικροψία και κεντρικό ή παρακεντρικό σκοτώμα. Μέσω του πίνακα του Amsler επιτυγχάνεται χαρτογράφηση της μεταμορφωσίας και του σκοτώματος στο κεντρικό οπτικό πεδίο και σε έκταση 10 μοιρών του σημείου προσήλωσης. Το Amsler test τοποθετείται σε απόσταση ανάγνωσης από τον εξεταζόμενο υπολογίζοντας την καλύτερη κοντινή διόρθωση. Στη συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να προσηλώσει στη λευκή κηλίδα που βρίσκεται στο κέντρο του πίνακα. Η εξέταση γίνεται για κάθε οφθαλμό χωριστά. Ο εξεταζόμενος πρέπει να δείξει πάνω στο πλέγμα τις γραμμές εκείνες που τυχόν φαίνονται κυματοειδείς ή καμπύλες, καθώς και τις περιοχές εκείνες στις οποίες δε διακρίνει καθόλου τα τετραγωνίδια. Οι κυματοειδείς ή καμπύλες γραμμές αποτελούν ένδειξη διαταραχής της φυσιολογικής θέσης των κωνίων της περιοχής της ωχράς (μεταμορφώσεις). Οι περιοχές όπου δε διακρίνονται οι λευκές γραμμές οριζόντια σαν σκοτώματα (τοπικές βλάβες του αμφιβληστροειδούς ή δεσμιδικές βλάβες του οπτικού νεύρου) (Ψύλλας 2005).

Η οπτική οξύτητα μπορεί να μειωθεί προοδευτικά ή ραγδαία μετά από εκσεσημασμένη αιμορραγία της νεοαγγείωσης στο κέντρο της ωχράς. Στο ουλώδες στάδιο η κεντρική τύφλωση είναι μη αντιμετωπίσιμη.

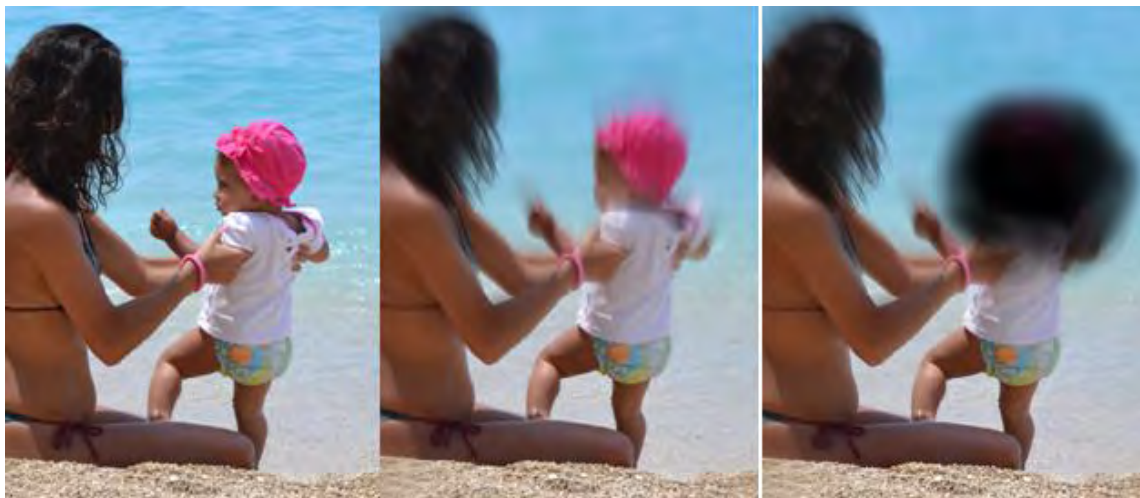
Στην περίπτωση που η αλλοίωση είναι εκτός του κεντρικού βοθρίου οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.



Σχήμα 2α. : Amsler test



Σχήμα 2β. : Παθολογικό Amsler test



Εικόνα 8 : Συνήθης πορεία στην εξέλιξη της συμπτωματολογίας της AMD

4.4 Διάγνωση και παρακολούθηση

Σύμφωνα με τις οδηγίες της EURETINA (European Society of Retina Specialists) [75], πρωταρχικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Για τη διάγνωση απαιτείται η διενέργεια φλουροαγγειογραφίας, εκτός αν αντενδείκνυται λόγω συστηματικών κινδύνων έτσι ώστε να αποκαλυφθεί η ακριβής θέση, το μέγεθος και η εντόπιση της νεοαγγειακής μεμβράνης. Κάποιες φορές κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη.

Στη φλουροαγγειογραφία, η νεοαγγείωση αποκαλύπτεται από τη διαρροή της χρωστικής (υπερφορισμός) που αυξάνει σε ένταση και έκταση κατά τους όψιμους χρόνους της εξέτασης (Εικόνα 7). Ανάλογα με την εντόπιση της εστίας ή της μεμβράνης, ταξινομείται σε υποβοθρική, περιβοθρική και εξωβοθρική και ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της, διακρίνεται σε νεοαγγείωση χοριοειδούς, κλασσική ή τύπου 2 και κρύφια ή τύπου 1. Κλασσική ή τύπου 2 είναι η νεοαγγειακή μεμβράνη που δεν έχει διαπεράσει το RPE, εντοπίζεται στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, μπροστά από το RPE και συνήθως εξελίσσεται ταχύτερα. Η κρύφια ή τύπου 1 είναι αυτή που εντοπίζεται κάτω από τη στιβάδα του RPE.

Μέσω της αγγειογραφίας διακρίνονται υποκατηγορίες της νόσου που απαιτούν και διαφορετικό σχεδιασμό θεραπείας. Για παράδειγμα, η αμφιβληστροειδική αγγειομάτωση (Retinal Angiomatous Proliferation ή RAP) στην οποία υπάρχει ενδοαμφιβληστροειδικό οίδημα, εξιδρώματα και αιμορραγία, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια παρατηρείται ορώδης ή αιμορραγική αποκόλληση του RPE (PED) [76]. Στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη αποκαλύπτεται η αρχική αγγειοματώδης εστία που σχηματίζεται στο εν τω βάθει τριχοειδικό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς για να σχηματίσει στη συνέχεια αναστόμωση με τα αγγεία του χοριοειδούς.

Μια άλλη υποκατηγορία της νεοαγγειακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας είναι η πολυποειδική χοριοειδική αγγειοπάθεια (Polypoidal Choroidal Vasculopathy ή PVC), η οποία εκδηλώνεται με

υποτροπιάζουσες οράσεις και αιμορραγικές αποκόλλσεις του RPE [77]. Αυτή είναι δύσκολο να διακριθεί στη φλουροαγγειογραφία από την κρύφια νεοαγγείωση. Εντούτοις στην αγγεογραφία με ινδοκυανίνη αποκαλύπτονται με λεπτομέρεια οι εστίες της.

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς παρακολουθούνται με την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Ωστόσο, η φλουροαγγειογραφία παραμένει χρήσιμη εκεί που η OCT δεν είναι τόσο αξιόπιστη όπως στην υψηλή μυωπία, σε εξωβοθρικές μεμβράνες ή σε υποψία υποτροπών στα όρια ινωμένων ιστών. Η OCT αποτελεί μια μη επεμβατική απεικονιστική τεχνική η οποία επιτρέπει υψηλής ανάλυσης τομογραφίας της αρχιτεκτονικής του αμφιβληστροειδούς. Το φως στο OCT έχει τόσο πολύ μικρό μήκος κύματος και γι αυτό οι μετρήσεις παραγματοποιούνται με τεχνικές συμβαλομετρίας (interferometry). Η φωτεινή δέσμη αναλύεται σε δέσμη μέτρησης και σε δέσμη αναφοράς από τη συγκριτική ανάλυση των οποίων προκύπτει η απεικόνιση. Η OCT έχει χαρακτηριστεί ως κλινική βιοψία [78].

Τα spectral domain OCTs πλέον μπορούν να ανιχνεύσουν όχι μόνο την αύξηση στο κεντρικό πάχος της ωχράς αλλά και οποιαδήποτε ποσότητα υποαμφιβληστροειδικού υγρού, παρουσία ενδοαμφιβληστροειδικής κύστης ή νέα αποκόλληση στο RPE, σημεία ενεργής νόσου.[79]

5. Σχέδιο Θεραπείας – Αντιμετώπιση

5.1 Θεραπεία πρώιμης AMD

Η χρήση ενός συνδυασμού από αντιοξειδωτικές βιταμίνες και ιχνοστοιχεία δεν επηρεάζει την εξέλιξη της πρώιμης AMD σε ένα ενδιάμεσο στάδιο της νόσου. Δεν υπάρχουν στοιχεία, μέχρι στιγμής, τα οποία να υποστηρίζουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σε ασθενείς με εικόνα ηπιότερη από την ενδιάμεση AMD. Στην πρώιμη AMD (AREDS κατηγορία 2), μόνο το 1.3% των συμμετεχόντων θα αναπτύξουν όσημη μορφή της νόσου στην πενταετία.

5.2 Θεραπεία ενδιάμεσης AMD

Στη μελέτη AREDS1, 4757 συμμετέχοντες έλαβαν τυχαία αντιοξειδωτικές βιταμίνες, ψευδάργυρο, συνδυασμό βιταμινών και ιχνοστοιχείων (ψευδαργύρου και χαλκού) ή placebo και ήταν υπό παρακολούθηση για έξι έτη. Οι καθημερινές δοσολογίες για τα συμπληρώματα ήταν οι εξής :

Πίνακας 2. Συμπληρώματα Βιταμινών και Ιχνοστοιχείων στη μελέτη AREDS 1

Συμπλήρωμα	Καθημερινή Δοσολογία
Βιταμίνη C	500 mg
Βιταμίνη E	400 IU
B- καροτένιο	15 mg
Οξείδιο του ψευδαργύρου	80 mg
Οξείδιο του χαλκού	2 mg

Στη μελέτη AREDS2, έλαβαν μέρος 4203 ασθενείς οι οποίοι είχαν είτε αμοφοτερόπλευρα μεγάλο drusen, είτε μεγάλο Drusen στον έναν οφθαλμό και προχωρημένη νόσο στον έτερο οφθαλμό. Αυτή η μερίδα πληθυσμού παρουσίαζε μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε προχωρημένα στάδια. Οι συμμετέχοντες έλαβαν τυχαία είτε συμπλήρωμα λουτεΐνης/ζεαξανθίνης, είτε συμπλήρωμα με ω-3, είτε το συμπλήρωμα της AREDS1. Επίσης, σε μια δεύτερη τυχαιοποίηση, το β-καροτένιο δε χρησιμοποιήθηκε και η ποσότητα ψευδαργύρου μειώθηκε. Το τελικό αποτέλεσμα από τη μελέτη AREDS2, είναι η σύσταση για αντικατάσταση του β-καροτένιου με λουτεΐνη και ζεαξανθίνη.

Πίνακας 3. Συμπληρώματα Βιταμινών και Ιχνοστοιχείων στη μελέτη AREDS 2 (report 4)

Συμπλήρωμα	Καθημερινή Δοσολογία
Βιταμίνη	500 mg
Βιταμίνη	400 IU
Λουτεΐνη / Ζεαξανθίνη	10/2 mg
Οξείδιο του ψευδαργύρου	80 mg or 25mg
Οξείδιο του χαλκού	2 mg

Οι συμμετέχοντες, οι οποίοι επωφελήθηκαν από τη χορήγηση συμπληρωμάτων και στις δυο μελέτες ήταν εκείνοι με ενδιάμεση ή προχωρημένη AMD στον έναν οφθαλμό. Για τους συμμετέχοντες με είτε ενδιάμεσου μεγέθους drusen, στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς, είτε με ένα ή περισσότερα μεγάλα drusen σε έναν τουλάχιστον οφθαλμό, είτε με γεωγραφική ατροφία εκτός κεντρικού βοθρίου, είτε με όψιμη μορφή νόσου στον έναν οφθαλμό (γεωγραφική ατροφία ή χοριοειδική νεοαγγείωση), το ποσοστό επιδείνωσης της νόσου στην πενταετία μειώθηκε κατά 25 %, στους συμμετέχοντες που έλαβαν ένα συνδυασμό βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος απώλειας οπτικής οξύτητας περισσότερο από τρεις γραμμές μειώθηκε κατά 19% με αυτόν τον θεραπευτικό συνδυασμό. Αν και οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία ως ξεχωριστές και αυτόνομες θεραπείες μείωσαν τον πρόοδο της νόσου, θεραπευτικό αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό παρατηρήθηκε με τη χορήγηση του συνδυασμού αυτών.

Πίνακας 4. Σύνοψη των αποτελεσμάτων της μελέτης AREDS για την ανάπτυξη προχωρημένης μορφής νόσου και απώλειας όρασης

	Συνδυασμός		
	Αντιοξειδωτικών και Ψευδαργύρου	Ψευδάργυρος	Αντιοξειδωτικά
Μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης προχωρημένης AMD	25%	%21	%17
Μείωση του σχετικού κινδύνου απώλειας όρασης	%19	%11	%10

Data from the AREDS study (report 8) [4].

Σε μια μεταανάλυση, στην οποία συμπεριλήφθηκαν οι αρνητικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων διατροφής, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου από την πρόσληψη βιταμίνης Α, β-καροτένιου και βιταμίνης Ε (16%, 7%, 4%) αλλά όχι από την πρόσληψη βιταμίνης C [97].

Ωστόσο, αρκετοί ερευνητές αμφισβήτησαν τη μεθοδολογία της μεταανάλυσης αυτής. Αυτό συνέβη λόγω διαγραφής μελετών στις οποίες δεν καταγράφηκαν θάνατοι και υπέρμετρης δοσολογίας βιταμινών σε μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μεταανάλυση χωρίς να είναι σύμφωνες με τις δοσολογίες κατά AREDS. Επίσης, δύο μελέτες ανέφεραν αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς βαρείς καπνιστές, οι οποίοι λάμβαναν συμπληρώματα β-καροτένιου [98], [99].

5.3 Θεραπεία υγρού τύπου AMD – χοριοειδικής νεοαγγείωσης

Παλαιότερα η θεραπευτική προσέγγιση της νεοαγγειακής μορφής της νόσου ήταν η φωτοπηξία (θερμικό laser) με σκοπό την καταστροφή του νεοαγγειακού ιστού. Ωστόσο, στα μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής ήταν η άμεση μικρή επιδείνωση της όρασης και των κεντρικών σκοτωμάτων καθώς και η υποτροπή στα όρια της ουλής στο 54% των ασθενών κατά την πενταετή παρακολούθηση μετά την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας [80].

Αργότερα, στη φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών της AMD πήρε θέση η φωτοδυναμική θεραπεία. Σε ένα πρώτο στάδιο, γινόταν ενδοφλέβια έγχυση μιας φωτοευαίσθητης χρωστικής εκλεκτικής ως προς το νεοαγγειακό ιστό, της verteporfin (Visudine, Novartis). Στο δεύτερο στάδιο εφαρμόζεται υπέρυθη ακτινοβολία η οποία ενεργοποιεί τη χρωστική και δημιουργεί ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες προσβάλλουν το ενδοθήλιο και έτσι προάγουν το κλείσιμο των νεοαγγείων [81]. Η

φωτοδυναμική θεραπεία εφαρμόστηκε χωρίς όμως να φανεί ανάλογη των προσδοκιών καθώς φάνηκε να συμβάλλει μόνο στην επιβράδυνση της μείωσης της όρασης.

Στις μέρες μας η φωτοπηξία και η φωτοδυναμική θεραπεία περιορίζονται στην περιθηλαία νεοαγγείωση ή σε ασθενείς εγκύους όπου αντενδείκνυται η αντίVEGF και η φωτοδυναμική θεραπεία. Επιπρόσθετα, σε κάποιες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός της αντίVEGF με τη φωτοδυναμική [82].

Το 2004 το regaptanib (Macugen, Pfizer), ένα μικρό μόριο ολιγονουκλεοτιδικού οξέος που δεσμεύει με ειδικότητα το 165 ισομερές του VEGF, ήταν το πρώτο φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA. Ωστόσο, η εκλεκτική του δράση προς το ισομερές 165 ίσως σχετίζεται με τη μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα.

Ακολούθησε ο παράγοντας ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis), ο οποίος είναι ένα τμήμα Fab του μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύει όλα τα ισομερή του VEGF (110, 121, 165, 189 και 206) [83]. Για πρώτη φορά οι μελέτες MARINA [88] και ANCHOR [89] έδειξαν βελτίωση της όρασης με σταθερά αποτελέσματα μετά από ενδοϋαλοειδικές ενέσεις για χρονικό διάστημα 2 ετών.

Μια τρίτη ουσία, το bevacizumab (Avastin, Genentech), αποτελεί ένα πλήρες αντίσωμα που δεσμεύει όλα τα ισομερή του VEGF και χρησιμοποιείται συχνά χωρίς όμως να έχει την επίσημη έγκριση. Το bevacizumab χρησιμοποιείται στην ογκολογία, αλλά χρησιμοποιείται ευρέως και στην Οφθαλμολογία στις Η.Π.Α λόγω της χαμηλής τιμής του. Οι μελέτες έδειξαν ότι έχει ισοδύναμα αποτελέσματα με το ranibizumab με μικρές διαφορές στα αποτελέσματα που αφορούν την όραση [84].

Ένα τέταρτο φάρμακο, το aflibercept (VEGF Trap-Eye, Regeneron/Bayer) είναι μια τροποποιημένη διαλυτή πρωτεΐνη που δεσμεύει τον VEGF και είναι το τελευταίο φάρμακο που πήρε έγκριση. Από τις μελέτες που διεξήχθησαν προέκυψε ότι το aflibercept χορηγούμενο σε 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις και εν συνεχεία κάθε δύο μήνες είχε τα ίδια αποτελέσματα με το ranibizumab [85]. Το aflibercept δεσμεύει όλα τα ισομερή A- VEGF και B- VEGF και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PIGF), έχει ενδοϋαλοειδικό χρόνο ημίσειας ζωής 7.1 ημέρες και η βιοδραστηριότητα του στον οφθαλμό υπολογίζεται σε 2.5 μήνες. Η βέλτιστη θεραπεία για τη RAP είναι ακόμη αντικείμενο μελέτης και έρευνας και πέραν από τις ενδοϋαλοειδικές ενέσεις δοκιμάζεται και ο συνδυασμός τους τόσο με τη φωτοδυναμική θεραπεία όσο και με τις ενδοϋαλοειδικές ενέσεις κορτιζόνης [86]. Όσον αφορά την PCV, η θεραπεία με τα καλύτερα αποτελέσματα είναι η φωτοδυναμική είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός με τις αντίVEGF ενέσεις [87].

Αποτελεσματικότητα της αντίVEGF θεραπείας

Στη μελέτη ANCHOR [88] οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις συγκρίθηκαν με τη φωτοδυναμική θεραπεία ενώ στη μελέτη MARINA [89] με θεραπεία placebo και τα αποτελέσματα οδήγησαν στην καθιέρωση της αντίVEGF θεραπεία ως θεραπεία εκλογής για την υγρού τύπου AMD. Από τη μελέτη MARINA

προέκυψε ότι το 90% των ασθενών στην τριετία σταθεροποίησαν την όραση τους (απώλεια όρασης κάτω από 3 γραμμές) με τις μηνιαίες ενέσεις ranibizumab και το 33% των ασθενών είχαν βελτίωση της οπτικής οξύτητας πάνω από 3 γραμμές.

Στην παρακολούθηση τους κάθε ασθενούς, καλό θα είναι να ακολουθείται εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας με γνώμονα την τακτική παρακολούθηση και την ανάγκη για νέες ενέσεις για τη διατήρηση της καλής όρασης [90]. Η νόσος με τις αντίVEGF ενέσεις αντιμετωπίζεται θεραπευτικά αλλά δεν ιάται.

Σε μια μελέτη από την Αυστραλία βρέθηκε ότι η εφαρμογή του ranibizumab με ενέσεις σε διαστήματα ανάλογα των αναγκών και όχι σε μηνιαία βάση μπορούσε να μειώσει τους ασθενείς με οπτική οξύτητα <1/10 κατά 68% και αυτών με οπτική οξύτητα 5/10 κατά 28% [91].

Μια άλλη μελέτη στις Η.Π.Α> έδειξε ότι οι ενέσεις ranibizumab σε μηνιαία βάση μπορούν να μειώσουν το ποσοστό των ασθενών με νομική τυφλότητα (οπτική οξύτητα <1/120) λόγω της πάθησης κατά 72% σε διάστημα 2 ετών από τη διάγνωση της νόσου [92].

Στην καθημερινή κλινική πράξη, μελέτες έδειξαν ότι σε αρκετό ποσοστό ασθενών επιτυγχάνεται αξιολογη βελτίωση της όρασης > από 3 γραμμές [93]. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα στους ασθενείς που εφαρμόστηκαν τρεις συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις. Ο τακτικός επανέλεγχος ανά μήνα φαίνεται να είναι ο παράγοντας που επηρεάζει πιο πολύ τα αποτελέσματα της όρασης [94].

6. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

6.1 Ορισμός μεσογειακής διατροφής

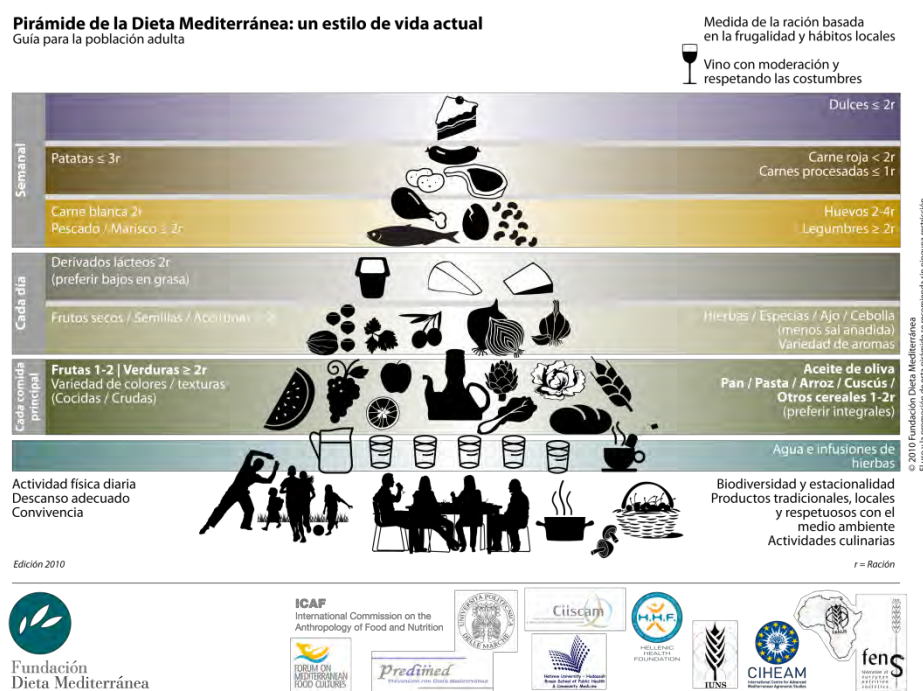
Ο όρος Μεσογειακή διατροφή αναφέρεται στο διατροφικό πρότυπο που ακολουθούν οι λαοί της Μεσογείου με κύρια πηγή λίπους το ελαιόλαδο(Ancel Keys1997). Στη Διεθνή Διάσκεψη για τα μεσογειακά διατροφικά πρότυπα εν έτει 1993 ορίστηκε ποια τρόφιμα ακολουθούν το μεσογειακό τρόπο διατροφής. Έπειτα, εν έτει 1995 μια ομάδα επιστημόνων όρισαν τη μεσογειακή πυραμίδα.

6.2 Χαρακτηριστικά του μεσογειακού διατροφικού προτύπου

Η έννοια μεσογειακή διατροφή χρησιμοποιήθηκε από το 1960 για να περιγράψει το σύνολο των διατροφικών συνηθειών των λαών της Μεσογείου, με γνώμονα πολιτισμικές και θρησκευτικές πεποιθήσεις. Το διατροφικό πρότυπο της Μεσογείου αναδείχθηκε για πρώτη φορά στην κλασσική μελέτη των επτά χωρών (Ancel Keys1997). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν, η Ιταλία και η Ελλάδα από τη Μεσόγειο, η Φινλανδία, η Ολλανδία, η Γιουγκοσλαβία και οι ΗΠΑ. Από τη μελέτη αυτή, σε βάθος χρόνων προέκυψαν αποτελέσματα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και καρκίνου. Στην Ελλάδα, η περιοχή που μελετήθηκε πιο πολύ ήταν αυτή της Κρήτης, στην οποία

εμφανίστηκαν χαμηλά ποσοστά εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων και θνησιμότητας. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο να αναλυθεί και να συγκεκριμενοποιηθούν τα οφέλη του.

Το μεσογειακό πρότυπο διατροφής συνήθως αξιολογείται και συνοψίζεται σε μια πυραμίδα. Οι ομάδες τροφίμων που αναγράφονται στη βάση της πυραμίδας είναι αυτές υψηλής πρόσληψης, ενώ στην κορυφή της πυραμίδας συγκαταλέγονται τροφές οι οποίες καταναλώνονται πιο σπάνια.



Σχήμα 3. : Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής (UNESCO,2012)

Πρόσφατα, η UNESCO κατέταξε τη Μεσογειακή Δίαιτα στα μνημεία άυλου πολιτισμού και στον ορισμό συμπεριέλαβε εκτός από τις διαιτητικές συνήθειες τον γενικό τρόπο ζωής και την κοινωνικοποίηση. Με τον όρο Mediterranean Diet, η UNESCO δίνει έμφαση στον ελληνικής προέλευσης όρο δίαιτα, που αφορά ένα σύνολο καταστάσεων και κυρίως τρόπου ζωής. Η μεσογειακή διατροφή αναγνωρίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό αγαθό και ως τρόπος ολιστικής προσέγγισης της διατροφής. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα άτομα καταναλώνουν ένα σύνολο τροφίμων σε κάθε γεύμα είναι απαραίτητη η συσχέτιση των νοσημάτων με διατροφικά πρότυπα και όχι με μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά.

Κύρια χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών και ελαιόλαδου, η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, η μέτρια προς υψηλή πρόσληψη ψαριών, η χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, η χαμηλή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών και τακτική αλλά μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων (Trichoroulou et al., 2003). Δηλαδή κύρια χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή συγκέντρωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων,

μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, φυτικών ινών, στερολών και αντιοξειδωτικών ουσιών και βιταμινών καθώς και η χαμηλή συγκέντρωση trans λιπαρών οξέων, κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης.

6.3 Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ

Τα διατροφικά πρότυπα είναι ζωτικής σημασίας να αξιολογούνται μέσω ειδικών εργαλείων, τους διατροφικούς δείκτες. Για τη διατροφική αξιολόγηση του ασθενούς με βάση ορισμένα κριτήρια εξάγεται συμπέρασμα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες του. Οι διατροφικοί δείκτες αξιολογούν την ποιότητα της διατροφής των ανθρώπων καθώς και την ποικιλία των τροφών και των διατροφικών συνηθειών (Trichopoulos and Lagiou 2001). Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίζεται σε σύνθετη μεθοδολογία, λόγω της τεράστιας μεταβλητότητας στην πρόσληψη τροφίμων ακόμα και στο ίδιο άτομο, αλλά και μεταξύ των εποχών του χρόνου.

Οι Martinez-Gonzalez et al. ανέπτυξαν ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το οποίο μπορεί εύκολα να χρησιμοποιηθεί για τον ποσοτικό υπολογισμό του επιπέδου τήρησης της καρδιοπροστατευτικής μεσογειακής διατροφής [100]. Το ερωτηματολόγιο αυτό εκτίμησε τη συχνότητα κατανάλωσης, βάσει του τυπικού σερβιρίσματος, εννέα στοιχείων (ελαιόλαδο, φρούτα, λαχανικά, φρούτα και λαχανικά, όσπρια, ψάρι, κρασί, κρέας, λευκό ψωμί και ρύζι ή ψωμί ολικής άλεσης). Οι φυτικές ίνες αντικαταστάθηκαν από μια κατηγορία, ειδική για υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Επιπλέον, προστέθηκε η κατηγορία των οσπρίων και η κατανάλωση του κάθε στοιχείου χωρίστηκε σε 2 κατηγορίες, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα όρια. Η συνολική βαθμολόγηση είχε εύρος από 0–9 βαθμούς. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι ένας σύνθετος διατροφικός δείκτης, ο οποίος προέρχεται από ένα ερωτηματολόγιο με μόνο 9 στοιχεία, θα μπορούσε να διαμορφωθεί ώστε να ανακλά μια καρδιοπροστατευτική διατροφή. Ο δείκτης αυτός είναι ένας καλός δείκτης για την εκτίμηση της τήρησης του μεσογειακού προτύπου διατροφής, αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν από τους ερευνητές δεν περιείχαν γαλακτοκομικά προϊόντα. Είναι γνωστό ότι η αυξημένη κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών προϊόντων μπορεί να σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Ωστόσο, η χαμηλή κατανάλωση μπορεί να έχει αντίθετα αποτελέσματα στην υγεία των οστών. Αν και όλα τα συστατικά του MDS συνεισφέρουν ισοδύναμα στη βαθμολόγηση και για το λόγο αυτόν μπορεί να μην ανακλά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη παθήσεων, ο δείκτης αυτός είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών ενός ατόμου, καθώς και για κλινικούς και βασικούς ερευνητικούς σκοπούς.

Μέχρι σήμερα, αναλύσεις συσχετίσεων μεταξύ διατροφικών προτύπων και της AMD έχουν πραγματοποιηθεί σε πληθυσμούς που ζουν σε καθορισμένες γεωγραφικές τοποθεσίες. Όπως στη Μελβούρνη στην Αυστραλία, [101], στους συμμετέχοντες στη μελέτη CAREDS [104] και στις ΗΠΑ, στους συμμετέχοντες στη μελέτη AREDS [102], [103]. Κατά συνέπεια, υπάρχει μεγαλύτερη

πιθανότητα ότι τα διατροφικά μοντέλα των συμμετεχόντων σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοια. Αυτό ήταν ιδιαίτερα εμφανές στην εφαρμογή του Μεσογειακού Διατροφικού Σκορ (MDS) στους συμμετέχοντες στη μελέτη CAREDS [104] με ασυνήθιστα υψηλά αποτελέσματα σε αυτό το δείγμα (0,04%). Η έλλειψη ετερογένειας των πληθυσμών στις προηγούμενες μελέτες μπορεί να έχει επηρεάσει δυσμενώς την ανίχνευση συσχετίσεων με την πρόοδο της AMD, επειδή τα διατροφικά πρότυπα διαφέρουν ανάλογα με τον πολιτισμό και τη διαθεσιμότητα των τοπικών τροφίμων.

7. ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί, πλήθος θρεπτικών συστατικών έχουν συσχετισθεί με την AMD [157]. Τα θρεπτικά συστατικά διακρίνονται σε μακροθρεπτικά και σε μικροθρεπτικά. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη ενώ στη δεύτερη ανήκουν οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία. Τα μακροθρεπτικά συστατικά παρέχουν την απαιτούμενη ενέργεια για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Τα μικροθρεπτικά συστατικά απαιτούνται σε ελάχιστες ποσότητες.

7.1 Μακροθρεπτικά συστατικά

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που απαιτούνται για τον μεταβολισμό και πρέπει να λαμβάνονται από τη διατροφή. Οι τρεις κύριοι τύποι ω-3 λιπαρών οξέων είναι το α-λινολενικό οξύ (ALA), το εικοσιεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA) [105]. Το ALA βρίσκεται σε σπόρους, καρπούς και φυτικά έλαια [106]. Τα DHA και EPA είναι υψηλά σε ιχθυέλαια και ψάρια σκούρας σάρκας όπως ο σολομός, ο γαύρος, το σκουμπρί, ο τόνος, οι σαρδέλες και ο ξιφίας. Το DHA υπάρχει στους φωτοϋποδοχείς και στις συναπτικές μεμβράνες και απαιτείται για τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς [107].

Μελέτες στη βιβλιογραφία έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων και ψαριών είχε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη μειωμένη ανάπτυξη της ενδιάμεσης και όψιμης AMD. Αυτή η συσχέτιση βρέθηκε και στη μεταανάλυση που ανέλαβαν οι Chong et al. [108], η οποία επανεξέτασε εννέα μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση των τροφίμων, των ψαριών και των ω-3 λιπαρών οξέων με την εξέλιξη της AMD.

Η μελέτη των Christen et al. [126] έδειξε σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης της AMD, όταν η πρόσληψη ω-6 από τη διατροφή ήταν υψηλή. Τα ω-6 λιπαρά οξέα προέρχονται από φυτικά έλαια και ζωικά λίπη και αναφέρεται ότι λειτουργούν ως προφλεγμονώδεις παράγοντες. Σε αντίθεση, τα ω-3 έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [107], [109], [110]. Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι η ιδανική αναλογία ω-3 προς ω-6 σε μια διαίτα πρέπει να είναι 1 έως 5 ή λιγότερο [105], [111]. Λόγω της αυξημένης πρόσληψης ω-6 λιπαρών από το σύγχρονο τρόπο ζωής, κρίνεται απαραίτητη η αύξηση της

κατανάλωσης των ω-3 λιπαρών. Ωστόσο, η μείωση της πρόσληψης των ω-6 λιπαρών πιθανώς να έχει μεγαλύτερη σημασία ως προς τη διατήρηση του λόγου ω-3 προς ω-6.

Οι Chong et al. [112] διερεύνησαν τις συσχετίσεις καθενός από τα τρία ω-3 λιπαρά οξέα με την AMD καθώς και τη συσχέτιση του συνδυασμού και των τριών με την AMD. Επίσης, διερεύνησαν τη σύνδεση άλλων διαιτητικών λιπών με την AMD. Μόνο η συνδυασμένη υψηλή πρόσληψη και των τριών ω-3 λιπαρών οξέων (ALA + DHA + EPA) βρέθηκε ότι συσχετίζεται με τη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης της πρώιμης AMD σε σύγκριση με τη χαμηλή πρόσληψη ω-3. Εντούτοις, η υψηλή διατροφική πρόσληψη trans λιπαρών είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη GA και nvAMD [95]. Η κύρια πηγή trans λιπαρών οξέων στη διατροφή είναι τα μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια [113]. Ως εκ τούτου, η κατανάλωση αυτών των προϊόντων θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο. Άλλες μελέτες, όπως των Wu et al. [114] και Christen et al. [126] εξέτασαν μόνο κάποια από τα ω-3 λιπαρά οξέα (DHA + EPA) αλλά συμπεριέλαβαν και ω-6 λιπαρά οξέα και βρήκαν συσχετίσεις με την AMD. Αυτό αναδεικνύει τη δυσκολία να εξαχθούν συμπεράσματα από τις μελέτες που εξετάζουν τη σύνδεση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών με την AMD (πιθανώς με βάση τη φυσιολογία του αμφιβληστροειδούς) αλλά είναι δυνατόν να προκύψουν αλληλεπιδράσεις με άλλα βασικά θρεπτικά συστατικά.

7.2 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι μια μεγάλη ομάδα φυτικών χρωστικών, οι οποίες προσδίδουν έντονο χρώμα σε πολλά φρούτα και λαχανικά, στα φθινοπωρινά φύλλα και σε ζώα όπως τα φλαμίνγκο και τα καναρίνια. Υπάρχουν περισσότερα από 700 καροτενοειδή που ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στα καροτένια και στις ξανθοφύλλες [115]. Τα έξι κύρια διατροφικά καροτενοειδή είναι τα τρία καροτένια: α-καροτένιο, β-καροτένιο και λυκοπένιο και οι ξανθοφύλλες: β-κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη. Το α-καροτένιο, β-καροτένιο, και η β-κρυπτοξανθίνη μπορούν να μετατραπούν από το σώμα σε ρετινόλη (βιταμίνη Α). Αυτά είναι επίσης γνωστά ως καροτενοειδή προβιταμίνης Α.

Στη δεκαετία του 1980, οι Bone et al., ταυτοποίησαν τη λουτεΐνη και το ισομερές της ζεαξανθίνη ως τις ειδικές ξανθοφύλλες του αμφιβληστροειδούς. Οι ξανθοφύλλες, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη (L / Z, βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην ωχρά κηλίδα και επίσης στον περιφερικό αμφιβληστροειδή, στο RPE, στο χοριοειδή, στο ακτινωτό σώμα, στην ίριδα και στο φακό [116]. Ακόμη και σήμερα, το γεγονός ότι στην ωχρά κηλίδα ανιχνεύονται από τα καροτενοειδή μόνο οι δυο ξανθοφύλλες, αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Οι ξανθοφύλλες λειτουργούν σαν αποθήκες ενέργεια για τα φυτά και σε συνδυασμό με τη γλωροφύλλη αποτελούν αναπόσπαστοι παράγοντες της φωτοσύνθεσης.

Ωστόσο, η λουτεΐνη προσομοιάζει δομικά με α-καροτένιο ενώ η ζεαξανθίνη με β-καροτένιο [117].

Εντούτοις, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη δεν αποτελούν προβιταμίνες της βιταμίνης Α, όπως τα αντίστοιχα καροτένια [114] .

7.3 Κατανομή της χρωστικής στον αμφιβληστροειδή

Στο κεντρικό βοθρίο (foveola) , ο μέσος όρος συγκέντρωσης των καροτενοειδών είναι ο μέγιστος, με την πυκνότητα τους να μειώνεται προς την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Η ζεαξανθίνη συναντάται μόνο στην ωχρά κηλίδα με μειούμενη αναλογία αυξανόμενης της εκκεντρότητας [106- 108]. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι ένα μέρος της λουτεΐνης μετατρέπεται σε ισομερές της ζεαξανθίνης, γεγονός που ενισχύει τη δύναμη των συστάσεων για δίαιτα πλούσια σε λουτεΐνη [106], [107].

Είναι πιθανό οι δύο ξανθοφύλλες να έχουν διαφορετικό υποδοχέα στον αμφιβληστροειδή .

7.4 Κατανομή καροτενοειδών – παράγοντες που τα επηρεάζουν- πρωτεΐνες σύνδεσης

Τα επίπεδα των καροτενοειδών στο αίμα επηρεάζονται από παράγοντες όπως είναι το σωματικό λίπος, το οξειδωτικό stress, το κάπνισμα, η κατανάλωση λίπους [118-121].

Τα καροτενοειδή είναι υδρόφοβα και μεταφέρονται με υδατοδιαλυτές λιποπρωτεΐνες φορείς. Η κατανομή των διαφόρων καροτενοειδών παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στα διάφορα όργανα και ιστούς.

Τα όργανα με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σε καροτενοειδή. Για παράδειγμα, το β-καροτένιο κυριαρχεί σε ήπαρ, σπλήνα , νεφρούς, θυρεοειδή, πάγκρεας και καρδιά, το λυκοπένιο βρίσκεται σε επινεφρίδια και όρχεις, ενώ η ζεαξανθίνη στις ωοθήκες και στο υποδόριο [122].

Στον αμφιβληστροειδή, βρίσκονται κατά κύριο λόγο η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη με μέγιστες συγκεντρώσεις καροτενοειδών σε ιστό. Μέσω ενός μηχανισμού ρύθμισης, στον αμφιβληστροειδή συγκεντρώνεται 10000 φορές περισσότερη ξανθοφύλλη σε σχέση με το αίμα. Έτσι, ενισχύονται οι θεωρίες περί ύπαρξης ειδικών πρωτεϊνών σύνδεσης για τις ξανθοφύλλες στον ιστό του αμφιβληστροειδούς. Ως πρωτεΐνη πρόσδεσης της ζεαξανθίνης έχει ταυτοποιηθεί μια Pi- ισόμορφη της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης [123] και ερευνάται η συγγένεια πρόσδεσης για τη λουτεΐνη της αμφιβληστροειδικής τουμπουλίνης [124], [125].

7.5 Διατροφική πρόσληψη καροτενοειδών

Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να συνθέσει L / Z, επομένως, αυτές οι ενώσεις πρέπει να λαμβάνονται από τη διατροφή. Τρόφιμα πλούσια σε L / Z είναι τα φρούτα, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (υψηλή περιεκτικότητα σε λουτεΐνη),το καλαμπόκι (υψηλή περιεκτικότητα σε ζεαξανθίνη)

, ο κρόκος αυγού [106], το σπανάκι, ο βασιλικός, τα μπιζέλια, το μαρούλι, τα κολοκυθάκια, το μπρόκολο, οι ντομάτες, οι κόκκινες πιπεριές, ο αρακάς, τα λάχανα Βρυξελλών, τα χλωρά κρεμμύδια, η κολοκύθα, τα πράσα [106].

Οι Wu et al. [122] έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη L / Z και β-καροτένιου συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD, αλλά δε σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδιάμεσης AMD. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σύμφωνο με τη μεταανάλυση των Ma et al. [127], η οποία εξέτασε τη συσχέτιση των τροφίμων και των συμπληρωμάτων L / Z με την πρόωμη AMD και βρήκε ότι η χαμηλή πρόσληψη L / Z συνδέεται μόνο με τα τελευταία στάδια της AMD.

Στη μελέτη AREDS2, αν και η χορήγηση συμπληρωμάτων υψηλής δόσης πολυβιταμινών επιβράδυνε την πρόοδο της AMD, προστέθηκε λουτεΐνη και συμπληρώματα ζεαξανθίνης με ή χωρίς ω-3 λιπαρά οξέα χωρίς όμως τα συμπληρώματα να παρουσιάσουν ουσιαστική προστιθέμενη ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της AMD [96]. Ωστόσο, στα άτομα των οποίων η διατροφή ήταν πτωχή σε λουτεΐνη, τα συμπληρώματα λουτεΐνης φάνηκε ότι λειτούργησαν ευεργετικά στην επιβράδυνση της AMD και κυρίως της νεοαγγειακής μορφής [96].

Επιπρόσθετα, από μια ανάλυση των επιπέδων των θρεπτικών συστατικών σε Βρετανούς με και χωρίς AMD, βρέθηκε ότι η ομάδα με AMD είχε μειωμένη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη L / Z, 1,4mg, η οποία ήταν ανεπαρκής σε σύγκριση με τη συνιστώμενη ποσότητα των 10 mg / ημέρα για την ωχρά κηλίδα [128]. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι η δυνατότητα παρασκευής ζεστών γευμάτων αύξησε σημαντικά την πρόσληψη L / Z, υποδηλώνοντας ότι η έλλειψη εγκαταστάσεων παρασκευής φαγητού και δεξιοτήτων συντελεί στη μειωμένη πρόσληψη L / Z. Η ομάδα με AMD σε αυτή την μελέτη καταναλώνει επίσης, σημαντικά λιγότερες θερμίδες την ημέρα, γεγονός που υποδηλώνει την ανεπάρκεια πρόσληψης των βασικών θρεπτικών συστατικών. Επίσης, ο πιθανός υποσιτισμός και το επίπεδο φροντίδας που λαμβάνουν οι ηλικιωμένοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν δίνονται διατροφικές συμβουλές.

Καροτενοειδή και καρκίνος του πνεύμονα

Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι δε συνιστάται η μακροχρόνια χορήγηση β-καροτένιου, ρετινόλης και συμπληρωμάτων λουτεΐνης λόγω της συσχέτισης τους, όταν χορηγούνται μακροχρόνια, με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα [129] και για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ως εκ τούτου, η αύξηση της κατανάλωσης καροτενοειδών από τα τρόφιμα και όχι από συμπληρώματα είναι ευεργετική και είναι πιθανότερο έτσι να αποφευχθούν πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις.

Σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σχετικά με το β-καροτένιο, αναφέρθηκε αύξηση των περιπτώσεων με καρκίνο του πνεύμονα και σχετιζόμενη θνησιμότητα σε καπνιστές που λάμβαναν β-καροτένιο [119], [112]. Οι συμμετέχοντες στην AREDS1 οι οποίοι δεν ήταν καπνιστές τη δεδομένη στιγμή ή είχαν σταματήσει να καπνίζουν περισσότερο από 1 έτος πριν από την έναρξη της

θεραπείας και έλαβαν μέρος σε μία από τις ομάδες που έλαβαν AREDS formulation με β-καροτένιο παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Σε ποσοστό 91% από εκείνους τους συμμετέχοντες που ανέπτυξαν καρκίνο του πνεύμονα ήταν πρώην καπνιστές. Στη μελέτη AREDS2 δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου με συμπλήρωμα λουτεΐνης και ζεαξανθίνης.

7.7 Πολυμικροθρεπτικά συστατικά

Οι Aoki et al. [123] κατέδειξαν ότι τα μικροθρεπτικά συστατικά είχαν προστατευτικό ρόλο στην AMD. Η υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου, βιταμίνης D, α-τοκοφερόλης, βιταμίνης C, ω-3 λιπαρών οξέων και β-καροτένιου από τα τρόφιμα συσχετίστηκε με μείωση κατά 60-90% της πιθανότητας ανάπτυξης nvAMD σε σύγκριση με τη χαμηλή πρόσληψη αυτών των θρεπτικών συστατικών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν μεγαλύτερη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης nvAMD σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε από την προσθήκη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων διατροφής στη μελέτη AREDS1 [4]. Η απορρόφηση συγκεκριμένων συνθετικών μικροθρεπτικών συστατικών από συμπληρώματα είναι πιθανό να είναι διαφορετική από την απορρόφηση τέτοιων ενώσεων από ολόκληρα τρόφιμα, όπου τα θρεπτικά συστατικά και οι φυτικές ίνες είναι άθικτα. Τα αποτελέσματα των Aoki et al., υποδεικνύουν ότι η διατροφή με βάση τροφές πλούσιες σε μικροθρεπτικά συστατικά και ιχνοστοιχεία αυξάνουν την πρόσληψη αυτών από τον ανθρώπινο οργανισμό.

7.8 Συγκεκριμένες τροφές και αλκοόλ

Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας

Οι Chong et al. [124] κατέδειξαν ότι η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος (νωπό ή επεξεργασμένο) αύξησε τις πιθανότητες ανάπτυξης της AMD. Αξιοσημείωτο είναι ότι η κατανάλωση προϊόντων επεξεργασμένου κρέατος (σαλάμι, λουκάνικο) σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης προχωρημένης AMD. Από τη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου [130], του οισοφάγου [131] και του στομάχου [132]. Όταν το κρέας είναι ψημένο σε υψηλές θερμοκρασίες, οι ετεροκυκλικές αμίνες (HCAs) και οι ενώσεις πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAH), είναι μεταλλαξιογόνες προκαλώντας αλλαγές στο DNA [133].

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο, χαρακτήρισε την κατανάλωση μεταποιημένου κρέατος "ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο" και την κατανάλωση κόκκινου κρέατος ως "πιθανώς καρκινογόνο για τον άνθρωπο", βάσει δεδομένων από ένα σημαντικό αριθμό επιδημιολογικών μελετών υψηλής ποιότητας [134]. Ο μηχανισμός με τον οποίο η κατανάλωση κόκκινου και

επεξεργασμένου κρέατος αυξάνει τον κίνδυνο της AMD απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Οι μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι η μείωση της κατανάλωσης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος λειτουργεί προστατευτικά ως προς την εμφάνιση της AMD.

Γαλακτοκομικά προϊόντα και ασβέστιο

Οι Gorinath et al.[125] έδειξαν ότι η χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και ασβεστίου σχετίζεται με την αύξηση του ποσοστού πιθανότητας ανάπτυξης προχωρημένης AMD σε σύγκριση με την υψηλή πρόσληψη αυτών των προϊόντων. Η αιτιολογία αυτών των αποτελεσμάτων δε διερευνήθηκε περαιτέρω. Στη μελέτη τους, ο αριθμός των ατόμων με καθυστερημένη AMD ήταν μικρός σε $n = 84$, έτσι θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις διατροφικές συστάσεις περί αύξησης της κατανάλωσης των γαλακτοκομικών προϊόντων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν τόσο αντιφλεγμονώδη όσο και προφλεγμονώδη δράση [135]. Επιπρόσθετα, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη [136] και ότι η υψηλή κατανάλωση πλήρους γάλακτος συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη και του μαστού [137], [138]. Για αυτούς τους λόγους, ο θετικός ή αρνητικός ρόλος των γαλακτοκομικών προϊόντων στην AMD είναι πρόπον να διερευνηθεί εκτενέστερα.

Αλκοόλ

Οι συστάσεις κατανάλωσης αλκοόλ για άτομα με AMD έχουν μελετηθεί περισσότερο. Για να μειωθούν οι πιθανότητες ανάπτυξης πρώιμης AMD η κατανάλωση οινοπνεύματος σε καθημερινή βάση πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερα από 2 τυποποιημένα ποτά [139]. Σύμφωνα με τις οδηγίες ημερήσιας πρόσληψης αλκοόλ για τη Νέα Ζηλανδία, για τις γυναίκες είναι <2 ποτά την ημέρα και για τους άνδρες ≤ 3 [140]. Η πρόσληψη αλκοόλ $\geq 20g$ ημερησίως δε συσχετίστηκε στατιστικά με την εμφάνιση προχωρημένης AMD. Ο αριθμός του δείγματος των ατόμων με προχωρημένη AMD ήταν μικρός ($n = 121$ ή 0,5% πληθυσμού), πιθανώς συμβάλλοντας σε αυτά τα αποτελέσματα [139]. Ωστόσο, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ εξακολουθεί να συνιστάται.

7.9 Φλεγμονώδης μηχανισμός της AMD

Η επίδραση της τροφής στην ανάπτυξη της πρώιμης AMD έχει αποδειχθεί ότι είναι διαφορετική από την επίδραση της στην προχωρημένη AMD. Αυτό παρατηρήθηκε με τη συσχέτιση της πρόσληψης λουτεΐνης, ζεαξανθίνης και της κατανάλωση ψαριών, με την πρόοδο της καθυστερημένης AMD αλλά όχι απαραίτητα με την πρώιμη AMD. Ομοίως, τα trans λιπαρά αποδείχτηκε ότι σχετίζονται με την καθυστερημένη AMD, αλλά όχι με την πρώιμη AMD. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί ανάπτυξης πρώιμης AMD και καθυστερημένης AMD είναι διαφορετικοί. Η πρώιμη AMD μπορεί να προκληθεί από την παραφλεγμονώδη απόκριση του

ανοσοποιητικού συστήματος σε σχετικά χαμηλά επίπεδα ιστικού στρες [141]. Ωστόσο, η ενδιάμεση AMD μπορεί να προκαλείται από τη φλεγμονώδη απόκριση σε διαρκές ιστικό στρες . Τέλος, όψιμη AMD μπορεί να προκαλείται από τη χρόνια , μη ρυθμισμένη φλεγμονώδη απόκριση των τοπικών και των συστηματικών ανοσολογικών συστημάτων στον αμφιβληστροειδή. Η ιδέα ότι η AMD είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της ομοιόστασης του αμφιβληστροειδούς, συμφωνεί με το σύστημα ταξινόμησης της AMD. Μια συστηματική ανασκόπηση των διατροφικών προτύπων και της φλεγμονής από τους Barbaresko et al. , ανέφεραν μια συσχέτιση μεταξύ των βιολογικών δεικτών χαμηλής ποιότητας χρόνιας φλεγμονής και των δυτικών προτύπων διατροφής με βάση το κρέας, ενώ διατροφικά πρότυπα με βάση τα λαχανικά και τα φρούτα συσχετίστηκαν αντιστρόφως με αυτούς τους βιοδείκτες [142]. Μέχρι στιγμής , δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι και αξιόπιστοι τοπικοί ή συστηματικοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες για την AMD [143]. Τέτοιοι βιοδείκτες μπορεί να βοηθήσουν στην εξήγηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και AMD καθώς και στην έγκαιρη κλινική διάγνωση. Υπάρχει ένα σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που δείχνουν ότι όχι μόνο η διατροφή, αλλά και ο καθιστικός τρόπος ζωής, το υψηλό άγχος και τα φάρμακα, συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή [144]. Αυτές οι πολυπαραγοντικές επιδράσεις θεωρούνται ότι οδηγούν σε χρόνιες νοσηρότητες όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος και η κατάθλιψη . Οι διατροφικές συστάσεις στα άτομα με AMD μπορεί να έχουν πρόσθετο όφελος στην ποιότητα της ζωής τους.

8. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

8.1 Hogg et al : The European Eye Study

Στη μελέτη The European Eye Study οι συμμετέχοντες ήταν από 7 χώρες της Ευρώπης με πολύ διαφορετικούς πολιτισμούς και διατροφικά πρότυπα, παρέχοντας έτσι ένα ενδιαφέρον πλαίσιο για να διερευνηθούν οι δεσμοί μεταξύ της διατροφής και της AMD. Αξίζει να σημειωθεί ότι το διατροφικό ερωτηματολόγιο τροποποιήθηκε ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των τοπικών προϊόντων.

Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 5060 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω από 7 κέντρα έρευνας σε όλη την Ευρώπη (Νορβηγία, Εσθονία, Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Ιταλία, Ελλάδα και Ισπανία). Τα πλήρη διατροφικά στοιχεία ήταν διαθέσιμα στα 4753 άτομα και η μέση ηλικία εξέτασης ήταν τα 73.2 έτη (τυπική απόκλιση 5.6%) και το 55% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε οφθαλμολογική εξέταση και έγχρωμη ψηφιακή φωτογράφιση του βυθού. Η

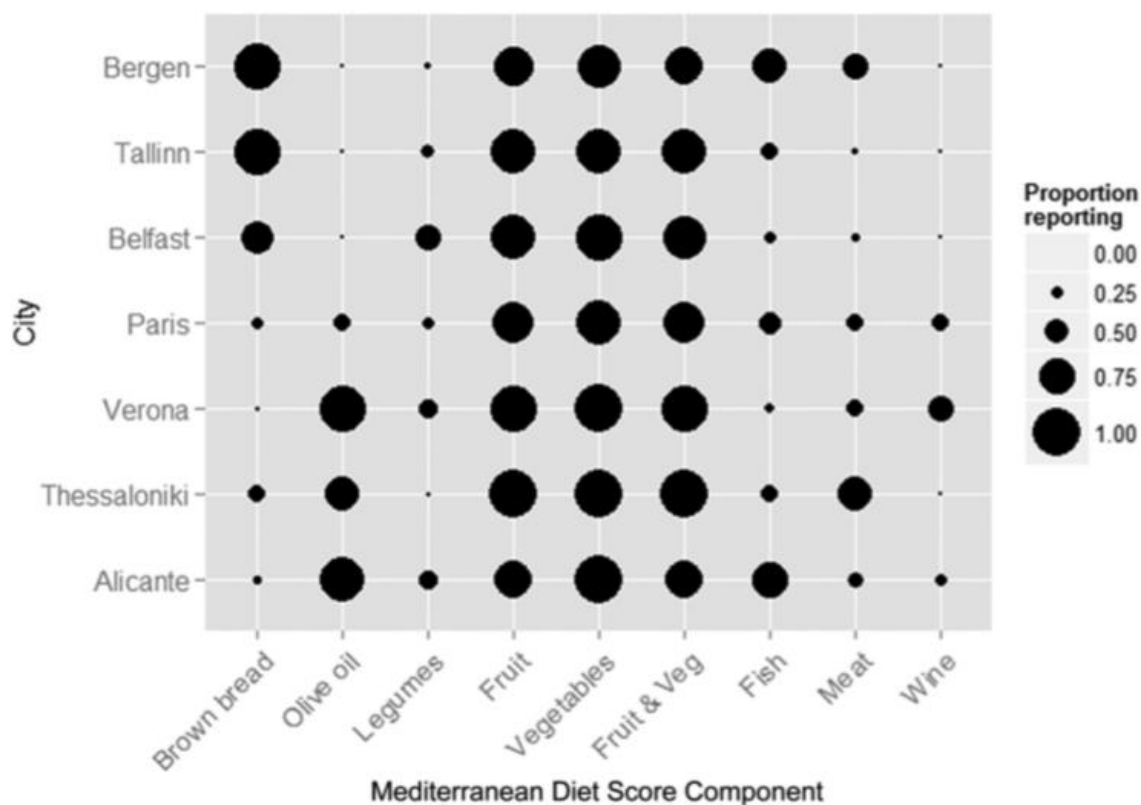
αποτίμηση της διατροφής κατά τη διάρκεια των 12 προηγούμενων μηνών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας-φαγητού (FFQ) [145]. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το MDS ως δείκτης αξιολόγησης της διατροφής, για την κατηγοριοποίηση των εξεταζόμενων ανάλογα με τις απαντήσεις τους στο FFQ. Έχει γίνει γνωστό εδώ και αρκετό καιρό ότι οι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης AMD [146].

Η αύξηση του MDS συσχετίστηκε με μειωμένες πιθανότητες ανάπτυξης υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Η μελέτη αυτή προσθέτει στα περιορισμένα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την προστατευτική επίδραση της υιοθέτησης του μεσογειακού διατροφικού προτύπου σε άτομα με καθυστερημένη AMD, αν και δεν υποστηρίζει προηγούμενες αναφορές συσχέτισης με τη γενετική προδιάθεση.

Επίσης, από κάθε ασθενή συλλέχθηκε δείγμα αίματος υπό τις ίδιες συνθήκες. Στα δείγματα αίματος εξετάστηκαν τα επίπεδα από αντιοξειδωτικά και ουσίες όπως : η βιταμίνη C, η α-τοκοφερόλη, η ρετινόλη, η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη, η β-κρυπτοξανθίνη, το α-καροτένιο, το β-καροτένιο, το λυκοπένιο με την ανάστροφης φάσης υψηλής επίδοσης υγρή χρωματογραφία [147]. Επίσης εξετάστηκε το DNA για το γονίδιο Y204H (rs1061170) σε κάθε δείγμα.

Η στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε ήταν στη Stata version 13. Με γνώμονα το MDS προέκυψαν 4 ομάδες συμμετεχόντων, : $MDS \leq 4$, $MDS = 5$, $MDS = 6$, $MDS > 6$. Επίσης χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική παλινδρόμηση στα άτομα χωρίς AMD ώστε να ερευνηθούν πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται με το MDS και την AMD, είτε θετικά είτε αρνητικά. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι δημογραφικοί (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση), ο τρόπος ζωής (το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, ο δείκτης μάζας σώματος, η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής και η συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα). Επιπρόσθετα, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του MDS και των διατροφικών βιοδεικτών της διατροφικής κατάστασης που σχετίζονται με τις διατροφικές ομάδες, οι οποίες εμπεριέχονται στο MDS. Τέλος, μελετήθηκε η σύνδεση του MDS με την AMD και την παρουσία μεγάλου drusen καθώς και η συσχέτιση με το rs1061170.

Στη μελέτη EUREYE, σε άτομα χωρίς κλινική AMD, παρατηρήθηκε τάση συσχέτισης του MDS με το φύλο, την εκπαίδευση και την πρόσληψη αλκοόλ, αλλά δε συσχετίστηκε με την ηλικία. Το ποσοστό των γυναικών ήταν μειωμένο σε υψηλότερες κατηγορίες MDS και αντιστρόφως αυξανόμενο ποσοστό των ατόμων με ανώτερη εκπαίδευση επίπεδα και εβδομαδιαία ή περισσότερη κατανάλωση αλκοόλ. Το κάπνισμα και η παχυσαρκία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και το ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων δε φάνηκε να συνδέονται γραμμικά με το MDS. Υπήρξαν εξαιρετικά σημαντικές διαφορές στο MDS στις συμμετέχουσες χώρες στη μελέτη EUREYE, μεταξύ νότιας και βόρειας Ευρώπης.



Σχήμα 4. : Proportion of participants in each country within the European Eye (EUREYE) Study reporting a particular item of the Mediterranean Diet Score (MDS).

Hogg et al, Mediterranean Diet and AMD in EUREYE Study

Το MDS κυμαίνεται από 0 έως 9. Οι 9 βαθμοί μπορούν να χορηγηθούν ανάλογα με την κατανάλωση των ακόλουθων διατροφικών ειδών :

- ελαιόλαδο (1 βαθμός για ≥ 1 κουταλιά / ημέρα)
- κρασί (1 βαθμός για ≥ 1 ποτήρι / ημέρα)
- φρούτα (1 βαθμός για ≥ 1 μερίδα / ημέρα)
- λαχανικά ή σαλάτα (1 βαθμός για ≥ 1 μερίδα / ημέρα).
- Ψάρι (1 βαθμός για ≥ 3 μερίδες / εβδομάδα)
- όσπρια (1 σημείο για ≥ 2 μερίδες / εβδομάδα)
- κρέας ή προϊόντα με βάση το κρέας (1 βαθμός για < 1 μερίδα / ημέρα)

Ένας επιπλέον βαθμός αποδόθηκε για κάθε συμμετέχοντα όταν καταναλώθηκε ≥ 1 μερίδα ημερησίως φρούτων και λαχανικών και εξίσου ακόμη ένας βαθμός για κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως, όταν καταναλώναν τόσο λευκό ψωμί (< 1 μερίδα / ημέρα) όσο και ρύζι (< 1 μερίδα / εβδομάδα).

Όσον αφορά τη συσχέτιση του MDS με τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών στον ορό των ασθενών μελετήθηκαν ως δείκτες η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών. Στα αντιοξειδωτικά συγκαταλέγονται : η βιταμίνη C, η ρετινόλη, η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη, το λυκοπένιο, το α-καροτένιο, το β-καροτένιο, η β-κρυπτοξανθίνη, η α-τοκοφερόλη, η γ-τοκοφερόλη, τα καροτενοειδή. Το MDS συσχετίστηκε αρνητικά με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και θετικά με τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και την πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης.

Characteristics	Mediterranean Diet Score				P Trend [†]
	≤4 (n = 787)	5 (n = 749)	6 (n = 527)	>6 (n = 199)	
Age [‡]	72.6 (5.5)	72.6 (5.3)	72.6 (5.3)	72.4 (5.2)	0.64
Women [‡]	58.3 (459)	56.3 (422)	50.1 (264)	44.7 (89)	0.10
Education (lowest tertile of years) [‡]	40.6 (317)	47.2 (352)	47.2 (248)	61.6 (122)	0.02
Ever smoker [‡]	48.3 (380)	44.2 (331)	49.1 (258)	58.3 (116)	0.05
Alcohol at least weekly [‡]	31.9 (249)	38.4 (287)	46.8 (246)	67.3 (134)	0.01
Overweight and obese [‡]	73.5 (555)	83.2 (612)	81.1 (612)	81.1 (159)	0.01
Diabetes [‡]	11.6 (90)	13.8 (103)	14.3 (75)	12.1 (24)	0.48
Cardiovascular disease [‡]	11.9 (101)	12.6 (97)	16.4 (85)	11.6 (24)	0.16
Aspirin use [‡]	36.9 (283)	39.2 (284)	41.9 (209)	43.4 (81)	0.27
Supplement use [‡]	33.0 (228)	30.2 (225)	35.5 (186)	26.9 (53)	0.44
Blood antioxidants μmol/l					
Vitamin C [‡]	41.8 (26.4)	46.2 (24.1)	44.3 (21.4)	46.5 (22.3)	0.05
Retinol [‡]	2.23 (0.80)	2.24 (0.77)	2.21 (0.77)	2.26 (0.75)	0.46
Lutein [‡]	0.15 (0.15)	0.17 (0.17)	0.19 (0.18)	0.22 (0.20)	0.02
Zeaxanthin [‡]	0.03 (0.03)	0.04 (0.03)	0.04 (0.03)	0.05 (0.03)	0.01
Lycopene [‡]	0.74 (0.78)	0.73 (0.79)	0.84 (0.82)	0.92 (0.93)	0.02
Alpha-carotene [‡]	0.10 (0.11)	0.097 (0.10)	0.11 (0.11)	0.11 (0.10)	0.16
Beta-carotene [‡]	0.36 (0.36)	0.36 (0.35)	0.41 (0.39)	0.42 (0.39)	0.06
Beta-cryptoxanthin [‡]	0.08 (0.10)	0.10 (0.11)	0.11 (0.13)	0.13 (0.14)	0.01
Alpha-tocopherol [‡]	29.8 (7.16)	30.12 (7.03)	30.0 (7.0)	31.2 (7.10)	0.16
Gamma-tocopherol [‡]	2.65 (1.36)	2.64 (1.36)	2.61 (1.39)	2.36 (1.12)	0.47
Total carotenoids ^{‡,§} μmol/l	1.37 (1.23)	1.34 (1.16)	1.52 (1.29)	1.73 (1.53)	0.01
Dietary variables g/day					
Saturated FAs	26.6 (6.5)	24.3 (6.2)	22.5 (6.4)	21.2 (5.7)	<0.0001
Total N-3PUFAs [‡]	1.72 (0.45)	1.96 (0.57)	2.09 (0.60)	2.19 (0.63)	<0.001
Total N-6PUFAs [‡]	9.14 (2.37)	8.61 (2.43)	8.36 (2.30)	8.11 (2.22)	0.01
Lutein/zeaxanthin [‡]	1646 (996–3065)	2491 (1447–4513)	3043 (1821–5370)	4303 (2386–6989)	<0.0001

Πίνακας 5. : Characteristics by Category of Diet Score in 2262 People with No Signs of Age-Related Macular Degeneration

Hogg et al, Mediterranean Diet and AMD in EUREYE Study

Το αυξημένο MDS ήταν σημαντικά συνδεδεμένο με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης τόσο στις μη προσαρμοσμένες αναλύσεις όσο και στις αναλύσεις στις οποίες υπολογίστηκαν παράμετροι όπως η ηλικία, το φύλο, η χώρα, η εκπαίδευση, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, το καρδιαγγειακό ιστορικό, η χρήση ασπιρίνης και ο σακχαρώδης διαβήτης. Ένα σκορ ≥ με 6 συσχετίστηκε με μείωση περίπου κατά 50% στην προσαρμοσμένη αναλογία πιθανής ανάπτυξης nvAMD σε σύγκριση με βαθμολογία ≤ του 4. Οι αρχικές αναλύσεις δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της γεωγραφικής ατροφίας και του MDS και για το λόγο αυτό δε διενεργήθηκαν προσαρμοσμένες αναλύσεις με γνώμονα και άλλους συγχυτικούς παράγοντες.

Για όλους τους συμμετέχοντες με πρώιμη μορφή νόσου δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση με το MDS. Υπήρξε μικρή συσχέτιση με την παρουσία ευμεγέθους drusen ($P=0.1$). Οι ασθενείς με το υψηλότερο σκορ είχαν 20% μειωμένη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλή βαθμολογία. Επιπρόσθετα, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη στο πλάσμα δεν επηρέασαν την εμφάνιση της πρώιμης AMD ή την εμφάνιση μεγάλου drusen.

Ακόμη, εξετάστηκε πως μεταβάλλονται τα αποτελέσματα για το MDS σύμφωνα με το Y204H (rs1061170) γενότυπο. Δε βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του (rs1061170) και του αναλυτικού MDS σε ότι αφορά την πρώιμη AMD, τη νεοαγγειακή μορφή και την εμφάνιση μεγάλου drusen.

Επίσης, στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε η συσχέτιση του διατροφικού σκορ με τα καροτενοειδή, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη. Η προσθήκη των καροτενοειδών στη διατροφή δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά για τα αποτελέσματα.

Κύριο πλεονέκτημα της μελέτης EUREYE είναι η μεγάλη πληθώρα διαφοροποιήσεων ως προς την κατανάλωση φαγητού μεταξύ των διάφορων περιοχών της Ευρώπης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής είναι συνδεδεμένη με σημαντικά μειωμένες πιθανότητες ανάπτυξης nvAMD.

Το MDS συνδέθηκε αντίστροφα με καρδιαγγειακά νοσήματα, τύπους καρκίνων, με θνησιμότητα [148-150] και πιο πρόσφατα με την πρόοδο της προχωρημένης AMD. Ωστόσο, δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του MDS και της πρώιμης AMD. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι η κατηγοριοποίηση της πρώιμης νόσου βασίστηκε σε σταδιοποίηση ανάλογα με την έγχρωμη φωτογραφία βυθού, γεγονός το οποίο δε συνάδει με την υποεκτίμηση των πρώιμων σταδίων μιας βλάβης στον οπίσθιο πόλο.

Αρκετές από τις συνιστώσες του MDS συνδέθηκαν με τη μείωση του επιπολασμού ή της επίπτωσης της νόσου. Για παράδειγμα η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών [151], η μειωμένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος [152], ο χαμηλός γλυκαιμικός δείκτης [153] και η αυξημένη πρόσληψη ψαριών.

Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ του MDS και της nvAMD δεν εξηγήθηκε από τις διαφοροποιήσεις στην κατανάλωση καροτενοειδών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι τα καροτενοειδή, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη, τα οποία είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι συνδέονται με την AMD και ότι είναι δείκτες πρόσληψης φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με το MDS στα άτομα χωρίς AMD. Εντούτοις, αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι το MDS συντελεί στην αποτίμηση των διατροφικών ωφελειών από την υιοθέτηση ενός διατροφικού προτύπου και όχι από τα επιμέρους μεμονωμένα διατροφικά στοιχεία.

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει διατροφικά πρότυπα με την AMD. Στη μελέτη Collaborative Cohort Study, στη Μεμβούρνη η ανάλυση των βασικών συνιστωσών αποκάλυψε 6 ξεχωριστούς διαιτητικούς παράγοντες. Η υψηλή πρόσληψη φρούτων και καρπών μείωσε τις πιθανότητες για

εμφάνιση προχωρημένης νόσου AMD, όπως και στη EUREYE μελέτη. Αντίστροφα, διαιτολόγιο με υψηλή πρόσληψη κέικ, γλυκών μπισκότων και επιδορπίων συσχετίστηκε με υψηλό επιπολασμό προχωρημένης νόσου. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της πρώιμης νόσου με τις διατροφικές συνήθειες.

Από τη μελέτη AREDS ξεχώρισαν δυο διατροφικά πρότυπα, το ανατολικό και το δυτικό πρότυπο [154]. Το ανατολικό πρότυπο διατροφής σε αντίθεση με το δυτικό, συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης τόσο πρώιμης όσο και προχωρημένης AMD. Με την εμφάνιση προχωρημένης μορφής AMD οι συσχετίσεις ήταν πιο δυνατές.

Στη μελέτη CAREDS, υπολογίστηκε σκορ για κάθε συμμετέχοντα σύμφωνα με τις απαντήσεις σε ερωτηματολόγιο FFQ [155].

Πιο πρόσφατα σε μια ανάλυση συσχέτισης μεταξύ της υιοθέτησης ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου και του γενετικού υποβάθρου στην πρόοδο της προχωρημένης AMD, η συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της AMD παρατηρήθηκε σε αυτούς που έφεραν 1 ή κανένα παράγοντα του αλληλόμορφου Y402H και δεν παρατηρήθηκε στα υπόλοιπα ελληνόμορφα του Y204H. Λόγω του μικρού αριθμού περιπτώσεων της nvAMD δεν κατέστη δυνατό να συσχετισθεί η διαίτα με τα γονίδια και την AMD.

Στη μελέτη EUREYE, η έρευνα που διεξάχθηκε ήταν πριν την ευρεία διάδοση των συμπληρωμάτων διατροφής για την AMD και πριν την ευαισθητοποίηση του κοινού στη σύνδεση μεταξύ διατροφικών παραγόντων και AMD. [157].

Επιπρόσθετα, η οφθαλμοσκοπική σταδιοποίηση του βυθού των συμμετεχόντων έγινε από ανεξάρτητους εξεταστές, οι οποίοι δε γνώριζαν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων καθώς και το ιστορικό τους σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες τους. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του MDS με το επίπεδο των αντιοξειδωτικών στον ορό προέκυψε ποιες είναι οι επιμέρους διατροφικές συνιστώσες του MDS. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της εγκυρότητας του βιοδείκτη.

Η μελέτη EUREYE είναι μελέτη επιπολασμού, η οποία δεν ανιχνεύει αιτιολογικές συσχετίσεις αλλά δημιουργεί υποθέσεις. Επίσης, η μελέτη αυτή διεξάχθηκε πριν την ευρέως διαδεδομένη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής και γι αυτό είναι πρόβλημα να σημειωθεί ότι χαρακτηριστικά πρώιμης νόσου πιθανώς να μην ανιχνεύτηκαν σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών [157].

Η διατροφική πρόσληψη εκτιμήθηκε μέσω του MDS και βασίστηκε σε ένα ερωτηματολόγιο. Ένα τέτοιο ερωτηματολόγιο αν και χρησιμοποιείται ευρέως στις έρευνες της επιδημιολογίας σε σχέση με τη διατροφή, είναι πιθανό να επηρεάσει τις απαντήσεις των εξεταζομένων και να αλλοιώσει τα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, από τη μελέτη αυτή προκύπτουν στοιχεία μεταξύ του επιπολασμού της AMD και της μεσογειακής διατροφής. Το MDS συνιστά μια χρήσιμη μέθοδο εκτίμησης διατροφικών προτύπων ανάμεσα σε πληθυσμούς που διαφέρουν ως προς τα γεωγραφικά και τα πολιτιστικά χαρακτηριστικά.

8.2 Nunes S. : The Coimbra Eye Study

Η μελέτη The Coimbra Eye Study [156], είχε ως σκοπό την εύρεσης πιθανής συσχέτισης του τρόπου ζωής με διάφορα διατροφικά προφίλ σε άτομα με εκφύλιση ωχράς κηλίδας. Για να επιτευχθεί αυτό, διανεμήθηκαν ερωτηματολόγια σε ένα δείγμα ατόμων, εκ των οποίων κάποιοι νοσούσαν από AMD και κάποιοι ήταν υγιείς. Οι συμμετέχοντες στην έρευνα κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο ζωής τους και τη συχνότητα του φαγητού. Με βάση τις απαντήσεις τους, βαθμολογήθηκαν με βάση την κλίμακα του Mediterranean Diet Scale (Τριχοπούλου 1995), δείκτη της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή. Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα για τον υπολογισμό αυτού του σκορ αυτού λαμβάνονται υπόψιν οι εννιά υποομάδες :

1. Λαχανικά
1. Όσπρια
2. Φρούτα και ξηροί καρποί
3. Δημητριακά
4. Ψάρια
5. Γαλακτοκομικά προϊόντα
6. Κόκκινο κρέας
7. Αλκοόλ
8. Ποσοστό μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών οξέων

Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής σε σχέση με τη βιβλιογραφία ήταν τα εξής :

- Το φύλο δεν αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.
- Όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία, τόσο μεγαλύτερος ο αριθμός των νοσούντων.
- Η πρόσληψη ενέργειας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα υγιή άτομα
- Η μεγάλη προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή έδειξε να συνδέεται με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου, κάτι το οποίο συμφωνεί και με άλλες μελέτες.
- Η πρόσληψη λαχανικών, φρούτων και ξηρών καρπών, λόγω των συστατικών τους, έδειξε να δρα προστατευτικά για τη νόσο, κάτι στο οποίο συμφωνούν και άλλες μελέτες.
- Η παρούσα έρευνα έδειξε τον προστατευτικό ρόλο μακροσυστατικών και μικροσυστατικών απέναντι στη νόσο, κάποια από τα οποία είναι: το νερό, τα πλήρη λιπαρά, οι φυτικές ίνες, τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, το λινοεολικό οξύ, η βιταμίνη Α, η καροτένη, η α-τοκοφερόλη, η βιταμίνη C, το μαγνήσιο, ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος. Αυτό συμφωνεί με την έρευνα AREDS που έδειξε ευεργετική επίδραση του β-καροτένιου, της βιταμίνης C και E και του ψευδαργύρου στη νόσο [4].

- Η έρευνα δεν κατέδειξε προστατευτικό ρόλο μικρής ποσότητας αλκοόλ, όπως άλλες έρευνες, καθώς επίσης δεν έδειξε το κάπνισμα ως επιβαρυντικό παράγοντα, λόγω μάλλον της μικρής συμμετοχής καπνιστών στην έρευνα.
- Η έρευνα έδειξε ότι η άσκηση είναι προστατευτικός παράγοντας στη νόσο, κάτι το οποίο μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι η άσκηση μειώνει το στρες και τις φλεγμονές, οι οποίες είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Άλλες έρευνες συμφωνούν με αυτό και επισημαίνουν την ευεργετική δράση της άσκησης μέσω της μείωσης της συστολικής πίεσης. Ωστόσο, τονίζεται ότι η επίδραση της γυμναστικής στη παθογένεια και εξέλιξη της νόσου χρήζει περεταίρω μελέτης.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι κυρίαρχη αιτία τύφλωσης στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας οδηγεί στην ανάγκη εύρεσης των μηχανισμών της αιτιοπαθογένειας της νόσου και της συσχέτισης αυτής τόσο με γενετικούς όσο και με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

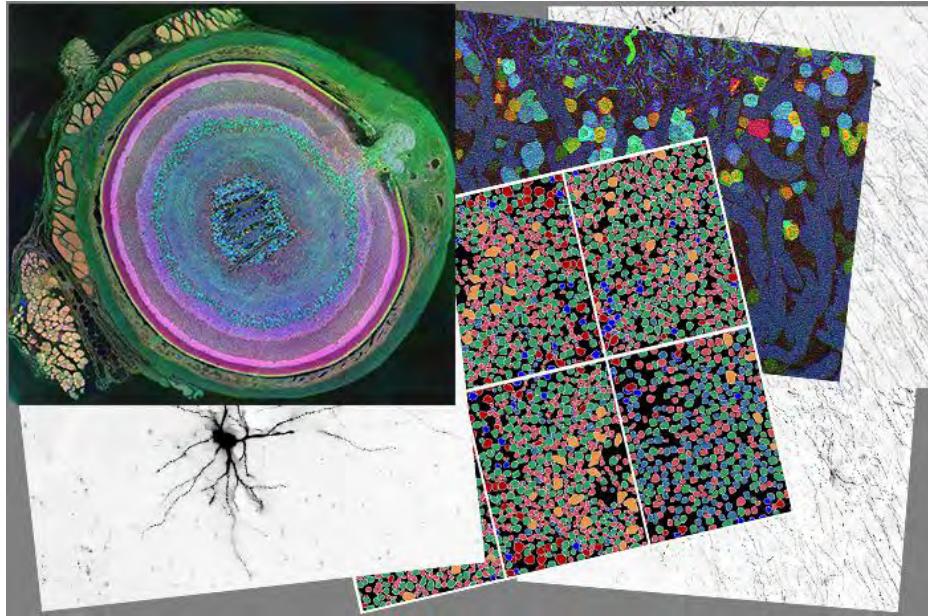
Στις μέρες μας, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε μεμονωμένες ομάδες τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών, αλλά είναι γνωστό ότι η διατροφή είναι ένας πολυπαραγοντικός τρόπος ζωής με συγκεκριμένα τρόφιμα να καταναλώνονται συχνά μαζί, γεγονός που εξαρτάται από εξατομικευμένους πολιτισμικούς, γεωγραφικούς και οικονομικούς παράγοντες.

Ως εκ τούτου, αντικείμενο των ερευνών είναι όλο και περισσότερο η ανάλυση των σχέσεων μεταξύ διατροφικών προτύπων ή εν γένει μεταξύ της διατροφής και των ασθενειών παρά μεταξύ συγκεκριμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών.

Η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών και καρπών, τη μέτρια κατανάλωση ψαριών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων, τη χρήση ελαιόλαδου ως κύρια πηγή λίπους, την ισορροπημένη κατανάλωση κόκκινου κρασιού και την περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Από τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν διεξαχθεί συστήνεται η κατανάλωση λαχανικών με στόχο την αύξηση της πρόσληψης καροτενοειδών, όπως η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Παράλληλα, συνιστάται η κατανάλωση λιπαρών ψαριών περισσότερο από δύο φορές την εβδομάδα με σκοπό την αύξηση της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων. Εντούτοις, φυτικά έλαια και ζωικά λίπη πλούσια σε ω-6 λιπαρά πρέπει να καταναλώνονται στο ελάχιστο. Όσον αφορά την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και των προϊόντων του, συστήνεται ο περιορισμός αυτής λόγω των δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία των ατόμων και στην εξέλιξη της AMD.

Κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή προοπτικών μελετών με μεγάλο δείγμα συμμετεχόντων με στόχο τη διατροφική αξιολόγηση και τη συσχέτιση της νόσου με επιμέρους συνιστώσες.

Εν κατακλείδι, ο Ιπποκράτης πριν από δυο μισή χιλιάδες χρόνια δήλωσε «Η διατροφή να είναι το φάρμακο σου και το φάρμακο σου να είναι η τροφή σου», σύλληψη που συνιστά ακόμη και στις μέρες μας την πεμπτουσία της Ιατρικής τέχνης. Η ισορροπία στη διατροφή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση χρονίων νοσημάτων που μαστίζουν και υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ανθρώπων, όπως είναι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.



10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP.**
Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies.
Surv Ophthalmol. 2003 May-Jun
2. **A.C.Bird, N.M.Bressler, S.B.Bressler, I.H.Chisholm, G.Coscas,M.D.Davis, P.T.V.M.de Jong, C.C.W.Klaver, B.E.K.Klein, R.Klein, P.Mitchell, J.P.Sarks, S.H.Sarks, G.Soubrane, H.R.Taylor, J.R.Vingerling, The International ARM Epidemiological study group**
An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration
Survey of Ophthalmology
3. **Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research Group.**
Prevalence of age-related macular degeneration in the United States.
Arch Ophthalmol. 2004 Apr
4. **A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS, Age-Related Eye Disease Study Research Group**
Arch Ophthalmol. 2001 Oct
5. **Rupert R A Bourne, Jost B Jonas, Seth R Flaxman, Jill Keeffe , Janet Leasher, Kovin Naidoo , Maurizio B Parodi, Konrad Pesudovs, Holly Price, Richard A White, Tien Y Wong, Serge Resnikoff, Hugh R Taylor**
Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010
British Journal of Ophthalmology
6. **Ronald Klein, Michael L. Rowland, Maureen I. Harris**
Racial/Ethnic Differences in Age-related Maculopathy
Third National Health and Nutrition Examination Survey
Ophthalmology March 1995
7. **Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR**
The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975

Survey of Ophthalmology 1980

8. *Johanna M. Seddon, MD, Sc M; Jennifer Cote, MPH; Bernard Rosner, PhD
Progression of Age-Related Macular Degeneration Association
With Dietary Fat, Transunsaturated Fat, Nuts, and Fish Intake
Archives of Ophthalmology Dec 2003*
9. *Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year
cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye
Study. Ophthalmology. 2007 Feb*
10. *Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the
prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye
Survey. Ophthalmology. 1999 Jun*
11. *Rubin GS, West SK, Muñoz B, Bandeen-Roche K, Zeger S, Schein O, Fried LP. A
comprehensive assessment of visual impairment in a population of older Americans.
The SEE Study. Salisbury Eye Evaluation Project. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Mar*
12. *Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de
Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam
Study. Ophthalmology. 1995 Feb*
13. *Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ.
Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study.
Ophthalmology. 1995 Oct*
14. *Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY.
Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye
Study Group. Arch Ophthalmol. 1995 Jun*
15. *Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Koskosas A, Pappas
T, Mavroudis L, Wilson MR.
Prevalence of age-related macular degeneration in Greece: the Thessaloniki Eye Study.
Am J Ophthalmol. 2006*
16. *Cristina A. Augood, MD; Johannes R. Vingerling, MD; Paulus T. V. M. de Jong, MD,
PhD et al Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans
Arch Ophthalmol. 2006*
17. *Wan Ling Wong MBIostat*, Xiang Li BSc, Chui Ming
G Cheung MD^a Ronald Klein MD^d Dr Ching-Yu Cheng MD^{abef†} Prof Tien Yin Wong MBBS^{ab†}
Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection
for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis
The Lancet Feb 201*

18. Myers, C. E., Klein, B. E. K., Gangnon, R., Sivakumaran, T. A., Iyengar, S. K., & Klein, R. (2014). *Cigarette Smoking and the Natural History of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology, 121* 2014
19. 233.Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P. et al. *Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2006*
20. Howard, K. P., Klein, B. E. K., Lee, K. E., & Klein, R. (2014). *Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: Observations from the Beaver Dam Eye Study. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 55* 2014
21. Q.-Y., Z., L.-J., T., S.-S., W., P.-L., L., H.-W., H., W.-Q., W., & H., W. (2016). *Overweight, obesity, and risk of age-related macular degeneration. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2016*
22. Usha Chakravarthy, Tien Y Wong, Astrid Fletcher, Elisabeth Piauult, Christopher Evans, Gergana Zlateva, Ronald Buggage, Andreas Pleil, and Paul Mitchell
*Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis
BMC Ophthalmol. Dec 2010*
23. Wang JJ¹, Fong CS, Rochtchina E, Cugati S, de Loryn T, Kaushik S, Tan JS, Arnold J, Smith W, Mitchell P.
*Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons
Ophthalmology. 2012 Nov*
24. Chew EY¹, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, Klein R, Klein BE, Ferris FL 3rd.
*Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25.
Ophthalmology. 2009 Feb*
25. Seddon JM¹, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC
*The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences.
Arch Ophthalmol. 2005 Mar*
26. Klein RJ¹, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J.

- Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr*
27. *The AMD Gene Consortium
Seven New Loci Associated with Age-Related Macular Degeneration
Nature Genetics 2013 Oct*
28. *Johanna M. Seddon, MD, ScM, Robyn Reynolds, MPH, Yi Yu, PhD, Mark J. Daly, PhD, and Bernard Rosner, PhD
Risk Models for Progression to Advanced Age-Related Macular Degeneration Using Demographic, Environmental, Genetic, and Ocular Factors
Ophthalmology. 2011 Nov*
29. *25 v Jonasson, F., Arnarsson, A., Peto, T., Sasaki, H., Sasaki, K., & Bird, A. C. (2005). 5-Year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. Ophthalmology, 112 2005*
30. *Suzuma, I., Mandai, M., Takagi, H., Suzuma, K., Otani, A., Oh, H., ... Honda, Y. (1999). 17 Beta-estradiol increases VEGF receptor-2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science 1999*
31. *Evans, J. R. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research 2001*
32. *S.P., S., & S.E.G., N. (2001). Lipofuscin-formation in retinal pigment epithelial cells is reduced by antioxidants. Free Radical Biology and Medicine 2001*
33. *Chew EY, Clemons TE, Agrón E, & et al. (2014). Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: Areds report no. 36. JAMA Ophthalmology, 13 2014*
34. *Whitmore, S. S., Sohn, E. H., Chirco, K. R., Drack, A. V., Stone, E. M., Tucker, B. A., & Mullins, R. F. (2015). Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: Implications for pathophysiology and therapy. Progress in Retinal and Eye Research.*
35. *Ding, X., Patel, M., & Chan, C. (2009). Molecular pathology of age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research, 28(1) 2015*
36. *Grisanti, S., & Tatar, O. (2008). The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye 2008*
37. *Bressler, N. M., Bressler, S. B., Congdon, N. G., Ferris III, F. L., Friedman, D. S., Klein, R., Seddon, J. M. (2003). Potential Public Health Impact of Age-Related Eye Disease Study Results: AREDS Report No. 11. Archives of Ophthalmology, 121 2003*

38. *SanGiovanni, J. P., Chew, E. Y., Agron, E., Clemons, T. E., Ferris 3rd, F. L., Gensler, G., Sperduto, R. D. (2008). The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. Arch Ophthalmol, 126 2008*
39. *W.T., W., S., D., F., F., T., G., L., D., M., Z., ... E.Y., C. (2013). Treatment of geographic atrophy with subconjunctival sirolimus: Results of a phase I/II clinical trial. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2013*
40. *Zhang, K., Hopkins, J. J., Heier, J. S., Birch, D. G., Halperin, L. S., Albini, T. A., ... Williams, G. A. (2011). Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108 2011*
41. *Walport, M. J. (2001). Complement-first of two parts. The New England Journal of Medicine, 344 2001*
42. *Walport, M. J. (2001). Complement-second of two parts. The New England Journal of Medicine, 344 2001*
43. *192.Zipfel PF. Complement factor H: physiology and pathophysiology. Semin Thromb Hemost. 2001*
44. *Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI. et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005*
45. *Anderson D, Talaga K, Rivest A, Barron E, Hageman G, Johnson L. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2004*
46. *Johnson LV, Talaga KC, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Barron E, et al. Characterization of Beta Amyloid-Containing Vesicles within Drusen. ARVO Abstract. 2003*
47. *Hageman G, Luthert P, Chong N, Johnson L, Anderson D, Mullins R. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2001*
48. *.Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and Aetiological Aspects of Macular Degeneration. Progress in Retinal Research. London: Elsevier Science Ltd; 2001*
49. *Seddon J, Ajani U, Mitchell B. Familial aggregation of age-related maculopathy. American Journal of Ophthalmology. 1997*

50. Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghiasvand NM, Zarepari S, Branham KE. et al. *Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. Am J Hum Genet. 2004*
51. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA. et al. *Age-Related Maculopathy: A Genomewide Scan with Continued Evidence of Susceptibility Loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 Regions. Am J Hum Genet. 2004*
52. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. *A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. Am J Hum Genet. 2003*
53. Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matisse TC. et al. *Age-related macular degeneration—a genome scan in extended families. Am J Hum Genet. 2003*
54. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE. et al. *Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. Hum Mol Genet. 2005*
55. Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA. et al. *Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006*
56. Stone EM, Braun TA, Russell SR, Kuehn MH, Lotery AJ, Moore PA. et al. *Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004*
57. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A. et al. *The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 1998*
58. Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, Guymer RH. *The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004*
59. Allikmets R, Shroyer N, Singh N, Seddon J, Lewis R, Bernstein P. et al. *Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. Science. 1997*
60. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C. et al. *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005*
61. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P. et al. *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005*

62. Zarepari S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J. et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 2005
63. Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, Petursson H, Yang Z, Zhao Y. et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med.* 2006
64. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Moore AT. et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006
65. Souied EH, Leveziel N, Richard F, Dragon-Durey MA, Coscas G, Soubrane G. et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis.* 2005
66. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K. et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006
67. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T. et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005
68. SARKS, S. H. (1982). DRUSEN PATTERNS PREDISPOSING TO GEOGRAPHIC ATROPHY OF THE RETINAL PIGMENT EPITHELIUM. *Australian Journal of Ophthalmology* 1982
69. Green, W. R., McDonnell, P. J., & Yeo, J. H. (1985). Pathologic Features of Senile Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 92 1985
70. Sarks, S. H., Arnold, J. J., Killingsworth, M. C., & Sarks, J. P. (1999). Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: A clinicopathological study. *British Journal of Ophthalmology*, 83 1999
71. Green, W. R. (1999). Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision*, 5(May), 27 1999
72. Wong, T. Y., Wong, T., Chakravarthy, U., Klein, R., Mitchell, P., Zlateva, G., ... Sledge, I. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 115 2008

73. Group, A.-H. S. R., Chew, E. Y., Clemons, T. E., Bressler, S. B., Elman, M. J., Danis, R. P., Garfinkel, R. (2014). *Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the Eye (HOME) study. Ophthalmology, 121 2014*
74. Krzystolik, M. G., Afshari, M. A., Adamis, A. P., Gaudreault, J., Gragoudas, E. S., Michaud, N. A., Miller, J. W. (2002). *Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Archives of Ophthalmology, 120(3) 2002*
75. Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Bandello, F., Berg, K., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., Loewenstein, A. (2014). *Guidelines for the management of age-related macular degeneration by the European Society of Retina Society (EURETINA). Ophthalmologica, 237 2014*
76. Yannuzzi, L. A., & Negrão, S. (2001). *RETINAL ANGIOMATOUS P ROLIFERATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. RETINA, 21 2001*
77. Koh, A., Chen, L., Chen, S., Chen, Y., & Giridhar, A. (2013). *Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. Retina, 33 2013*
78. P.A., K., P.J., P., S., L., F.M., H., S.R., S., & A., T. (2012). *Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. Survey of Ophthalmology 2012*
79. G., Q., R., F., E., B., D., M., G., C., G., S., G., S. (2011). *Spectral-domain versus time domain optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. Ophthalmic Research, 46 2011*
80. Group, M. P. S. (1991). *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991*
81. Bressler, N. M. (2004). *Verteporfin therapy in Age-related Macular Degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4,435 patients. Retina, 24 2004*
82. Tozer, K., Roller, A. B., Chong, L. P., Sadda, S., Folk, J. C., Mahajan, V. B., ... Sohn, E. H. (2013). *Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. Ophthalmology 2013*
83. Rosenfeld, P., & Brown, D. (2006). *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of medicine 2006*

84. *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012*
85. *Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, KAiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, O. Y. (2013). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2013*
86. *ID, R. A. I. P. M. A. (2012). Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. Retina (Philadelphia, Pa.) 2012*
87. *Gomi, F., Oshima, Y., Mori, R., Kano, M., Saito, M., Yamashita, A., ... Maruko, R. (2015). INITIAL VERSUS DELAYED PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMBINATION WITH RANIBIZUMAB FOR TREATMENT OF POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY: The Fujisan Study. Retina (Philadelphia, Pa.) 2015*
88. *Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., Heier, J. S., Sy, J. P., & Ianchulev, T. (2006). Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. Ophthalmology 2006*
89. *Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. Boyer, M.D., Peter K. Kaiser, M.D., Carol Y. Chung, Ph.D., and Robert Y. Kim, M.D., for the M. S. G. (2006). Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine 2006*
90. *Singer, M. A., Awh, C. C., Sadda, S., Freeman, W. R., Antoszyk, A. N., Wong, P., & Tuomi, L. (2012). HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012*
91. *Mitchell, P., Bressler, N., Doan, Q. V., Dolan, C., Ferreira, A., Osborne, A., ... Wong, T. Y. (2014). Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. PLoS ONE 2014*
92. *Mitchell, P., Bressler, N., Doan, Q. V., Dolan, C., Ferreira, A., Osborne, A., ... Wong, T. Y. (2014). Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. PLoS ONE 2014*
93. *F., V. A., K.U., E.-B., J.J.C., V. L.-V., Y., D. J.-H., V.P.T., H., R.F., H., ... HELIOS study group. (2015). A prospective, observational, open-label, multicentre study to*

- investigate the daily treatment practice of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica, 93 2015*
94. *Souied, E. H., Oubraham, H., Mimoun, G., Cohen, S. Y., Quere, S., Derveley, A., ... S., Q. (2015). Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice. Retina, 35 2015*
 95. *Chong EW, Robman LD, Simpson JA, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2009*
 96. *Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein β zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular consumption, diabetes, and body mass index. Ophthalmology Volume -, Number -, Month 2016 6 degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA 2013*
 97. *Bjelakovic, G., Nikolova, D., & al., et. (2007). Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention. JAMA, 2007*
 98. *Alpha-Tocopherol, B. C. C. P. S. G. T. (1994). Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The New England Journal of Medicine 1994*
 99. *Omenn, G. et al. (1996). Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine*
 100. *Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. Eur J Clin Nutr 2004*
 101. *Islam FMA, Chong EW, Hodge AM, et al. Dietary patterns and their associations with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014*
 102. *Chiu CJ, Chang ML, Zhang FF, et al. The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2014*
 103. *Merle BM, Silver RE, Rosner B, et al. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2015*
 104. *Mares JA, Voland RP, Sondel SA, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2011*
 105. *Meester FD, Watson RR, Zibadi S. Omega - 6/3 fatty acids: Functions, sustainability strategies and perspectives . New York: Humana Press - Springer, 2013*

106. *United States Department of Agriculture: Agricultural Research Service. USDA Food Composition Databases . Updated 30 April 2018*
107. *Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: Significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. Annu Rev Nutr 2011*
108. *Hong EWT, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Uymer RH. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. Arch Ophthalmol 2008*
109. *Mir SM, Kanjilal S, Ahmed SU. Omega-3 fatty acids in inflammatory diseases. In: Hegde MV, Zanwar AA, Adekar SP, eds. Omega - 3 fatty acids: Keys to nutritional health . Switzerland: Springer International Publishing, 2016*
110. *Calder PC. Omega 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006*
111. *Chirmade TP, Sanghi S, Rajwade AV, Gupta VS, Kadoo NY. Balancing omega6: omega-3 ratios in oilseeds. In: Hegde MV, Zanwar AA, Adekar SP, eds. Omega - 3 fatty acids: Keys to nutritional health . Switzerland: Springer International Publishing, 2016*
112. *Hammond BR Jr, Johnson EJ, Russell RM, et al. Dietary modification of human macular pigment density. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38:1795-1801. 23 Zaripheh S, Erdman JW Jr. Factors that influence the bioavailability of xanthophylls. J Nutr. 2002*
113. *Mossoba MM, Kramer JKG. Official methods for the determination of trans fats . Urbana, Illinois: AOCS Press, 2009*
114. *Weiser H, Kormann AW. Provitamin A activities of carotenoids and physical functions in animals. Ann N Y Acad Sci. 1993*
115. *Kalariya N, Siems WG, Srivastava SK, Ramana KV, van Kuijk FJ. Age-related macular degeneration and carotenoids. In: Sommerburg O, Siems W, Kraemer K, eds. Carotenoids and vitamin A in translational medicine 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2013*
116. *Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, Muir GJ, Zhao D-Y, Katz NB. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. Exp Eye Res 2001*
117. *Goodwin TW. The Biochemistry of the Carotenoids. London, England: Chapman & Hall; 1980.*
118. *Erdman JW Jr, Bierer TL, Gugger ET. Absorption and transport of carotenoids. N Y Acad Sci. 1993*

119. Broekmans WM, Berendschot TT, Klopping-Ketelaars IA, et al. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr.* 2002
120. Zaripheh S, Erdman JW Jr. Factors that influence the bioavailability of xanthophylls. *J Nutr.* 2002
121. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC Jr, Canfield LM, Steck A, Pfander H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem.* 1997
122. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem.* 1990
123. Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS. Identification and characterization of a Pi isoform of glutathione S-transferase (GSTP1) as a zeaxanthin-binding protein in the macula of the human eye. *J Biol Chem.* 2004
124. Bernstein PS, Balashov NA, Tsong ED, Rando RR. Retinal tubulin binds macular carotenoids. *IOVS* 1997
125. Gopinath, B., Liew, G., Russell, J., Cosatto, V., Burlutsky, G., & Mitchell, P. (2017). Intake of key micronutrients and food groups in patients with late-stage age-related macular degeneration compared with age-sex-matched controls. *British Journal of Ophthalmology* 2017
126. Christen W, Schaumberg DA, Lynn RJ, Buring JE. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011
127. Ma L, Dou HL, Wu YQ, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012
128. Stevens R, Bartlett H, Cooke R. Dietary analysis and nutritional behaviour in people with and without age-related macular disease. *Clin Nutr ESPEN* 2015
129. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Long-term use of β carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: Results from the vitamins and lifestyle (VITAL) study. *Am J Epidemiol* 2009
130. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*
131. Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013

132. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006
133. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004
134. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015
135. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, et al. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017
136. Aune D, Rosenblatt DAN, Chan DSM, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015
137. Lu W, Chen H, Niu Y, Wu H, Xia D, Wu Y. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutr J* 2016
138. Kroenke CH, Kwan ML, Sweeney C, Castillo A, Caan BJ. High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst*
139. Adams MK, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20 - Alcohol and age-related macular degeneration: The Melbourne collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2012
140. Alcohol intake guidelines . Updated 16 June 2017. Accessed February 2018
141. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* 2015
142. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013
143. Kauppinen A, Paterno J, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016
144. Bodai BI NT, Wong WT, et al. Lifestyle medicine: A brief review of its dramatic impact on health and survival. *Perm J* 2018
145. Broadhead GK, Grigg JR, Chang AA, et al. Dietary modification and supplementation for the treatment of age-related macular degeneration. *Nutr Rev.* 2015
146. Evans JR, Lawrenson JG. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014
147. Craft NE, Wise SA, Soares JH. Optimization of an isocratic high-performance liquid-chromatographic separation of carotenoids. *J Chromatogr.* 1992
148. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2000

149. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014
150. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013
151. Cho E, Seddon JM, Rosner B, et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004
152. Chong EW, Simpson JA, Robman LD, et al. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*. 2009
153. Kaushik S, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2008
154. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007
155. Mares JA, Voland RP, Sondel SA, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011
156. Nunes, S., Alves, D., Barreto, P., Raimundo, M., da Luz Cachulo, M., Farinha, C., Silva, R. (2018). Adherence to a mediterranean diet and its association with age-related macular degeneration. *The Coimbra Eye Study–Report 4. Nutrition* 2018
157. Hogg, R. E., Woodside, J. V., McGrath, A., Young, I. S., Vioque, J. L., Chakravarthy, U., ... Fletcher, A. E. (2017). Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. *In Ophthalmology* 2017
158. Chapman, N. A., Jacobs, R. J., & Braakhuis, A. J. (2018). Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2018
159. Davis, C., Hodgson, J., Bryan, J., Garg, M., Woodman, R., & Murphy, K. (2017). Older Australians Can Achieve High Adherence to the Mediterranean Diet during a 6 Month Randomised Intervention; Results from the Medley Study. *Nutrients* 2017