

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επιδημιολογία ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ) είναι μια προοδευτική εκφυλιστική νόσος του οφθαλμού. Προσβάλλει πρωτοπαθώς το μελάγχρουν επιθήλιο και δευτερευόντως τους φωτούποδοχείς. Περιλαμβάνει δύο κλινικές μορφές, την ξηρά και τη νεοαγγειακή μορφή, οι οποίες στο τελικό στάδιο μπορούν να επιφέρουν μερική ή ολική (νομική) τύφλωση. Η αιτιοπαθογένεση είναι πολύπλοκη, πολυπαραγοντική και ατελώς γνωστή, και εμπλέκει τη γενετική ευαισθησία καθώς και την επίδραση διαφόρων κλινικών, περιβαλλοντικών και μη περιβαλλοντικών παραγόντων. Στην πορεία εξέλιξης της HEΩ στον εξώτερο αμφιβληστροειδή λαμβάνουν χώρα τέσσερα ανατομο-παθολογικά γεγονότα: η λιποφουσκινογένεση, η γένεση των drusen, η χρόνια φλεγμονή, και η νεοαγγείωση μόνο στη νεοαγγειακή μορφή. Η υψηλότερη συχνότητα της HEΩ παρουσιάζεται στις ηλικίες ≥ 80 ετών, με επιπολασμό από 8,8–12,33%, ενώ υπάρχει τάση αύξησής της στις ηλικίες από 55 ετών και άνω. Η θεραπεία της νόσου αφορά κυρίως στη νεοαγγειακή μορφή. Αναμένεται σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό κόστος στα υγειονομικά συστήματα λόγω της αύξησής του προσδόκιμου επιβίωσης στις επόμενες δεκαετίες.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη νοσολογική οντότητα που αναφέρεται σήμερα ως ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ), ο όρος ο σχετιζόμενος με την ηλικία εμφανίστηκε το 1987 ως age-related macular degeneration (AMD), αρχικά στην αμερικανική βιβλιογραφία και προοδευτικά επικράτησε διεθνώς. Το 2006, λόγω της κύριας εντόπισης της βλάβης στην ωχρά, εισηγήθηκε ο όρος ωχρική ηλικιακή νόσος, ενώ το 2014 προτάθηκε η αυτοάνοσος αιτιολογία στην HEΩ.¹

Ωχρά κηλίδα με την κλινική-οφθαλμολογική και όχι την ανατομική έννοια είναι η κυκλοτερής περιοχή του αμφιβληστροειδούς στον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού με κέντρο κύκλου το κεντρικό βοθρίδιο και διάμετρο 1,5 mm. Η HEΩ είναι νόσος που προσβάλλει πρωτίστως την προαναφερθείσα περιοχή και εξ ορισμού αφορά σε ηλικίες >50 ετών.²

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ – ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η HEΩ διαιρείται οφθαλμοσκοπικά-κλινικά σε δύο κλινικούς-μορφολογικούς τύπους: (α) την ξηρά μορφή χωρίς παρουσία νεοαγγείων και (β) τη νεοαγγειακή ή υγρή ή εξιδρωματική μορφή με παρουσία χοριοειδικών νεοαγγείων (choroidal neovascularization, CNV) ή νεοαγγείων αμφιβληστροειδικής προέλευσης.²

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(6):734–741
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(6):734–741

**Κ. Έξαρχος,
Κ. Γιαννακού**

*Τμήμα Επιστημών Υγείας,
Σχολή Θετικών Επιστημών,
Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Λευκωσία, Κύπρος*

Epidemiology of age-related
macular degeneration

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Επιδημιολογία
Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας
Παθγένεια
Παράγοντες κινδύνου

Υποβλήθηκε 7.9.2022
Εγκρίθηκε 24.9.2022

Η ξηρά μορφή της HEΩ παρουσιάζεται οφθαλμοσκοπικά με εστίες ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου (ME) ή και με εστίες υπο-, υπερμελάγχρωσης σε άλλοτε άλλο βαθμό, καθώς και με την εμφάνιση των drusen, που είναι γερμανική λέξη και σημαίνει πέτρινη κοιλότητα γεμάτη κρυστάλλους.¹ Χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ατροφία του ME, των φωτούποδοχέων και των χοριοειδοτριχοειδών, ενώ τυχαία η εμφάνισή της μπορεί να ακολουθήσει μια προηγηθείσα αποκόλληση του ME. Τα drusen εντοπίζονται βαθιά στον αμφιβληστροειδή και παρουσιάζονται οφθαλμοσκοπικά με δύο κύριες μορφές, τα σκληρά και τα μαλακά.² Λιγότερο συχνά είναι τα δικτυωτά drusen (reticular pseudodrusen ή pseudodrusen), που εντοπίζονται ακριβώς πάνω από το ME και εντός της στιβάδας των φωτούποδοχέων.³ Τα σκληρά drusen εμφανίζονται ως πολύ μικρού σφαιρικού σχήματος κίτρινες εναποθέσεις διαμέτρου <63 μm κάτω από το ME και αποτελούν συστατικό των βασικών υμενωδών εναποθέσεων (basal laminar deposit, BlamD), η συνεχής αύξηση του πάχους των οποίων προδιαθέτει για εμφάνιση της HEΩ.⁴ Σε μικρό αριθμό τα σκληρά drusen δεν θεωρούνται εύρημα HEΩ αλλά σημείο γήρανσης, αλλά σε μεγάλο αριθμό μπορεί να προδιαθέσουν σε ατροφία του ME και σε σχετικά μικρότερη ηλικία.⁵

Τα μαλακά drusen εμφανίζονται ως εναποθέσεις λευκού-κίτρινου χρώματος κάτω από τη βασική μεμβράνη του

ΜΕ, μεγέθους >63 μm με αδιάκριτα όρια χωρίς ομοιογενή σύσταση, μόνα, σε συστάδες ή και συνενωμένα μεταξύ τους (συρρέοντα drusen). Η παρουσία μαλακών και όχι σκληρών drusen συνιστά πιο αξιόπιστο διαγνωστικό σημείο της ΗΕΩ.⁶ Τα μαλακά drusen αποτελούν συστατικό των βασικών γραμμικών εναποθέσεων (basal linear deposit, BlinD) και όταν είναι μεγάλα μπορεί να αναπτύξουν μικρές αποκολλησεις του ΜΕ (drusenoid detachment).⁷ Όταν η ατροφία του ΜΕ είναι περιορισμένη και εντοπισμένη, ονομάζεται μη γεωγραφική ατροφία, ενώ όταν είναι διάχυτη αναφέρεται ως γεωγραφική ατροφία (atrophic zone, AZ). Επίσης, μπορεί να υπάρχουν και περιοχές μετάβασης (transition zone, TZ) από το φυσιολογικό προς το παθολογικό με ενδιάμεσες διαβαθμίσεις.²

Ο νεοαγγειακός τύπος, ή υγρή, ή εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ αποτελεί περίπου το 15% των περιστατικών της όψιμης ΗΕΩ και έχει ως σφραγίδα της την παρουσία νεοαγγείωσης στην ωχρά κηλίδα, η οποία επιφέρει συχνά ταχεία –διάρκειας λίγων ημερών– και μεγάλη μείωση της όρασης. Η νεοαγγείωση μπορεί να προέρχεται από (α) τα χοριοτριχοειδή (χοριοειδική νεοαγγείωση, CNV) που βρίσκονται κάτω από την ωχρά κηλίδα –αφού πρώτα διαπεράσουν τη μεμβράνη του Bruch και εισέλθουν στον χώρο κάτω από το ΜΕ– και αναφέρεται ως νεοαγγείωση τύπου I, ενώ όταν διαπεράσουν και το ΜΕ και ανιχνευτούν στη στιβάδα των φωτούποδοχέων αναφέρεται ως νεοαγγείωση τύπου II,⁸ και (β) τα αμφιβληστροειδικά τριχοειδή και τότε ονομάζεται αγγειωματώδης αμφιβληστροειδικός πολλαπλασιασμός (retinal angiomatous proliferation, RAP) ή νεοαγγείωση τύπου III. Τέλος, σε πολύ όψιμα στάδια της ΗΕΩ μπορεί να προκληθεί αναστόμωση μεταξύ χοριοειδικών και αμφιβληστροειδικών αγγείων από προϋπάρχουσα νεοαγγείωση.⁹

Η σταδιοποίηση της νόσου περιλαμβάνει τέσσερα στάδια, τα Α, Β, Γ, Δ ανάλογα με τη σοβαρότητα των οφθαλμοσκοπικών αλλοιώσεων που βεβαιώνονται στην ωχρά σε περιοχή δύο διαμέτρων οπτικού δίσκου από το κέντρο του βοθριδίου σε άτομα ηλικίας >55 ετών.¹⁰ Το στάδιο Α με τα λίγα σκληρά drusen θεωρείται ότι αποτελεί απλά σημείο γήρανσης. Η ΗΕΩ αρχίζει με το στάδιο Β και μπορεί, τελικά, να εξελιχθεί είτε προς τη γεωγραφική ατροφία, είτε κατά μικρότερο ποσοστό στη νεοαγγειακή μορφή.¹¹

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΗΕΩ είναι η πλέον κοινή αιτία τύφλωσης στις ανεπτυγμένες χώρες σε ηλικίες >60 ετών και αποτελεί το 7–8% της παγκόσμιας νοσηρότητας τύφλωσης. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της ΗΕΩ κάθε σταδίου στις ηλικίες 45–85 ετών ήταν 8,69%. Ο αριθμός των πασχόντων παγκοσμίως το 2020 αναμενόταν στα 196 εκατομμύρια, ενώ η εκτίμηση

για το 2040 υπολογίζεται στα 288 εκατομμύρια.¹² Η φυλετική κατανομή του επιπολασμού κάθε μορφής ΗΕΩ ήταν 12,33% στους Ευρωπαίους, 7,33% στους Ασιάτες και 7,53% στους Αφρικανούς, εμφανίζοντας καθαρά την αυξημένη συχνότητα της νόσου στον ευρωπαϊκό πληθυσμό.¹²

Στην Ευρώπη (περιλαμβανομένης και της Ρωσίας) και με βάση τον επιπολασμό αναμένεται ο δεύτερος μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων μετά την Ασία, δηλαδή περί τα 69 εκατομμύρια το 2040.¹² Ειδικότερα στην Ευρώπη φαίνεται ότι ο επιπολασμός της πρώιμης ΗΕΩ κατά το χρονικό διάστημα 1990–2013 αυξήθηκε κατά 3,5% (διάστημα εμπιστοσύνης [95% confidence interval, 95% CI]: 2,1–5,0) στα άτομα ηλικίας 55–59 ετών και 17,6% (95% CI: 13,6–21,5) στα άτομα ηλικίας ≥85 ετών, ενώ για την όψιμη ΗΕΩ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 0,1% (95% CI: 0,04–0,3) και 9,8% (95% CI: 6,3–13,3).¹³ Σημειώνεται ένας φθίνων επιπολασμός της όψιμης ΗΕΩ μετά το 2006, η οποία έγινε πλέον εμφανής μετά την ηλικία των 70 ετών. Ο επιπολασμός είναι παρόμοιος για το φύλο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, εκτός από την όψιμη ΗΕΩ και τη μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα, υποδεικνύοντας μια τάση για υψηλότερη συχνότητα της νεοαγγειακής μορφής μόνο στη βόρεια Ευρώπη.¹³ Έτσι, από τη μελέτη προκύπτει ότι μετά το 2006 λιγότεροι οφθαλμοί και λιγότερα άτομα ηλικίας 80 ετών με νεοαγγειακή μορφή θα έχουν προβλήματα όρασης. Πιθανή εξήγηση είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής των ηλικιωμένων ή και η χορήγηση των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων.¹³ Οι προβλέψεις για την ΗΕΩ δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό των πασχόντων. Συνεπώς, για το 2040 ο αριθμός των ατόμων με πρώιμη ΗΕΩ στην Ευρώπη (εκτός της Ρωσίας) θα κυμαίνεται από 14,9–21,5 εκατομμύρια και με όψιμη ΗΕΩ από 3,9–4,8 εκατομμύρια.¹³ Στην Ελλάδα, σε μελέτη συσχέτισης της ΗΕΩ και του ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος στην Κρήτη, ο επιπολασμός της ΗΕΩ όψιμου σταδίου σε άτομα ηλικίας 60–80 ετών βρέθηκε 0,7% και σε άτομα >80 ετών 13,5%, ενώ δεν ανιχνεύθηκε σε άτομα ηλικίας 40–60 ετών.¹⁴

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο εξώτερος αμφιβληστροειδής (φωτούποδοχείς και ΜΕ) συνεχεται με τα τριχοειδή του χοριοειδούς χιτώνα του οφθαλμού άμεσα και στενά επί τα εκτός διά μέσου της μεμβράνης του Bruch. Το σύνολο αυτό συνιστά το σύμπλεγμα του Ruysch (Ruysch's complex) και λειτουργεί συλλογικά, παρέχοντας ιδανικό περιβάλλον για την όλη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή την υψηλή λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή την υψηλή αναλυτική ημερήσια και χρωματική όραση με τα κωνία, καθώς και την περιφερική όραση και την όραση στο σκοτάδι με τα ραβδία.¹⁵ Η παθοφυσιολογία της ΗΕΩ αφορά στο σύμπλεγμα του Ruysch, με την ανάπτυξη τουλάχιστον

τεσσάρων παθολογοανατομικών αλλοιώσεων σε αυτό, όπως της λιποφουσκινογένεσης (με την επικουρία του οξειδωτικού stress), της δημιουργίας των drusen (drusogenesis), της χρόνιας φλεγμονής, και της νεοαγγείωσης μόνο στη νεοαγγειακή μορφή.¹⁶

4.1. Οξειδωτικό stress

Ο έντονος μεταβολισμός των κυττάρων του ΜΕ δημιουργεί δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), οι οποίες είναι ασταθή μόρια με σύντομη διάρκεια ζωής. Τέτοια μόρια είναι π.χ. το ανιόν του υπεροξειδίου του οξυγόνου (O_2^-), που προκύπτει από διαφεύγοντα ηλεκτρόνια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης τα οποία ενώνονται με μοριακό οξυγόνο, ή το υπεροξείδιο υδρογόνου (H_2O_2),¹² που προκύπτει είτε από τη δράση της NADPH-οξειδάσης στα φαγοσώματα των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, είτε από την οξείδωση πεφθέντων λιπιδίων των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και τη δημιουργία καρβοξυαιθυλ-πυρρόλης (carboxyethylpyrrole, CEP).¹⁷ Οξειδωτική δράση και δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου προάγουν και εξωγενείς παράγοντες, όπως η ηλιακή ακτινοβολία κυρίως με το κυανό μήκος κύματος και τη δράση της επί των φωτοϋποδοχέων, καθώς και το κάπνισμα. Δραστικές μορφές οξυγόνου δημιουργούνται επίσης από την υπορρύθμιση διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων του τύπου της καταλάσης.¹⁸

Σημαντικό προστατευτικό ρόλο στο οξειδωτικό stress διαδραματίζουν στην ωχρά κηλίδα και στον αμφιβληστροειδή οι χρωστικές λουτεΐνη και ζεαξανθίνη. Όταν όμως η συσσωρευμένη ποσότητα των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου υπερβεί έναν ουδό χωρίς να εξουδετερώνεται από κυτταρικά ενζυμικά συστήματα, όπως π.χ. της καταλάσης, τότε προκαλούνται βλάβες σε μακρομόρια (πρωτεϊνικά, λιπιδικά και πυρηνικά μόρια) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οξειδωτικού stress.¹⁹

4.2. Λιποφουσκινογένεση

Η λιποφουσκίνη αποτελείται από αυτοφθορίζουσες λιποπρωτεϊνικές συσσωρεύσεις κοκκίων κίτρινης-καφέ απόχρωσης και ανευρίσκεται συνήθως σε μετα-μιτωτικά κύτταρα.²⁰ Η λιποφουσκινογένεση δημιουργείται από σιδηρο-καταλυόμενες αντιδράσεις οξείδωσης των μεμβρανικών λιπιδίων και μεταβολίτες της ρετινάλης κατά τη διάρκεια ελλιπούς φαγοκυττάρωσης των έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων που είναι πλούσια σε φωσφολιπίδια και ω3 λιπαρά οξέα, όπως το (εικοσαδιεξαενοϊκό οξύ, DHA), και στη συνέχεια η παραγόμενη λιποφουσκίνη αποθηκεύεται στα φαγοσώματα των κυττάρων του ΜΕ.²¹

Η λιποφουσκίνη αυξάνει το λυσοσωμικό pH, μειώνει τη λυσοσωμική ενζυμική-πρωτεϊνική και γλυκοζαμινική διάσπαση²² και συγκεντρώνεται αθροιστικά στο ΜΕ φθάνοντας έως και στο 19% του κυτταρικού όγκου στην ηλικία των 80 ετών, μειώνοντας και τη φαγοκυτταρική του ικανότητα.²³ Επίσης, κάποια συστατικά αυτής, όπως η Ν-ρετυλένη 2-N-ρετιδυλένη-αιθανολαμίνη (A2E), παράγουν αντιδραστικές μορφές οξυγόνου αναπτύσσοντας οξειδωτικό stress και κυτταρική απόπτωση διά μέσου της ενεργοποίησης της κασπάσης 3.²⁴

4.3. Γένεση drusen

Το ΜΕ κατά τη διάρκεια της ζωής εναποθέτει κυτταροπλασματικό περιεχόμενο στον εξωκυττάριο χώρο είτε για την αποβολή ρακών και ουσιών, είτε ως απάντηση σε χρόνια φλεγμονή, συνεισφέροντας έτσι στη δημιουργία των drusen.²⁵ Η ανώμαλη εξωκυττάρια ουσία στην ΗΕΩ περιλαμβάνει (α) τις βασικές υμενώδεις εναποθέσεις (BlamD), ένα μείγμα ουσιών τοπικής και συστηματικής προέλευσης, κυρίως πρωτεϊνικής φύσης που περιλαμβάνει τα σκληρά drusen, τα οποία συσσωρεύονται μεταξύ της κυτταρικής και της βασικής μεμβράνης του ΜΕ, και (β) τις βασικές υμενώδεις εναποθέσεις (BlinD), ένα μείγμα ουσιών πρωτίστως λιποειδούς φύσης, παραγόμενων τοπικά κυρίως από το ΜΕ, που περιλαμβάνουν τα μαλακά drusen, τα οποία συσσωρεύονται μεταξύ της βασικής μεμβράνης του ΜΕ και της έσω κολλαγόνου στιβάδας του Bruch.^{4,7,26} Η συσώρευση των εναποθέσεων συνεχίζεται προοδευτικά και μόνο αργότερα γίνεται εμφανής κλινικά ως drusen (drusogenesis).¹¹

4.4. Χρόνια φλεγμονή

Ο εξώτερος αμφιβληστροειδής είναι ιστός με προνόμιο ανοσίας (immune privilege) υποβοηθούμενος από (α) τους δύο αιματο-αμφιβληστροειδικούς φραγμούς έσω και έξω, (β) την απουσία λεμφικών αγγείων και δενδριτικών κυττάρων, (γ) τοπικά εκλυόμενους παράγοντες ανοσιακής ανοχής και (δ) τονικά ανασταλτικά σήματα του εξώτερου αμφιβληστροειδούς, τα οποία αυξάνουν τον ουδό ενεργοποίησης των φλεγμονωδών κυττάρων και έτσι δυνητικά αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα απομακρύνονται πριν αναπτύξουν κυτταροτοξικότητα στο συγκεκριμένο μικροπεριβάλλον.²⁷

Η κύρια εμπλεκόμενη κυτταρική ομάδα στη βραδέως εξελισσόμενη ΗΕΩ είναι τα μονοπύρνη φαγοκύτταρα (mononuclear phagocytes, MPs). Αν και δεν είναι αρκούντως γνωστή η φλεγμονώδης διαδικασία, πυροδοτείται από την ενεργοποίηση των ιστικών μακροφάγων, ακολουθούμενων από την πρώιμη στρατολόγηση ουδετεροφίλων, πολυμορ-

φοπηρήνων και κυκλοφορούντων μονοπηρήνων, τα οποία διαφοροποιούνται σε ιστικά μακροφάγα.²⁷

Τα στρατολογημένα και διαφοροποιημένα φλεγμονώδη μακροφάγα αναπτύσσουν παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπαμφιβληστροειδικής φλεγμονής και νεοαγγείωσης στην ΗΕΩ, καθώς ελλείπει υποδοχέων για ανασταλτικά σήματα που θα προέρχονταν από το σύμπλεγμα αμφιβληστροειδούς-ΜΕ διευκολύνονται να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες κυτταροκινών, οι οποίες εκφυλίζουν τους φωτουπόδοχείς και προκαλούν και νεοαγγειογένεση.²⁷ Τέτοιες κυτταροκίνες είναι (α) η κυτταροκίνη C-C μοτίβου συνδέτη 2 (CCL2) με ισχυρή δράση στρατολόγησης και άλλων κυκλοφορούντων μονοκυττάρων, (β) η ιντερλευκίνη-1b (IL-1b) με ισχυρή προαγγειογενετική και νευροτοξική δράση, (γ) ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) με κατασταλτική δράση στον μεταγραφικό παράγοντα ορθοδοντικό homeobox 2 (OTX2), ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση σημαντικών γονιδίων του οπτικού κύκλου, όπως την τρανσθυρετίνη (transthyretin, TTR) και την αφυδρογονάση ρετινόλης (retinol dehydrogenase, RDH), και (δ) η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) με νεοαγγειακή δράση.²⁷

Η εμπλοκή του συμπληρώματος στην παθογένεια της ΗΕΩ διερευνάται τελευταία. Έτσι, σε δυσλειτουργία των διαμεσο-τριχοειδικών διαφραγμάτων του χοριοειδούς πιθανόν να υπάρξει υπερβολική δραστηριοποίηση του παράγοντα C3b στην πλευρά του χοριοειδούς με επακόλουθη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.²⁸ Δραστηριοποίηση φλεγμονής μπορεί επίσης να προκληθεί από γενετικούς πολυμορφισμούς σε ρυθμιστικούς παράγοντες του συμπληρώματος, όπως π.χ. στον πολυμορφισμό Y402H του παράγοντα Η (factor Η, FH), ή σε πολυμορφισμούς άλλων ρυθμιστικών παραγόντων, όπως των FI και FB.²⁸ Ο πολυμορφισμός Y402H του παράγοντα FH δυσχεραίνει επίσης τη δέσμευσή του στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), μειώνοντας έτσι την ανασταλτική του δράση στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος.²⁹ Η ανακάλυψη της εμπλοκής και των φλεγμονοσωμάτων (inflammasomes) διά μέσου της ενεργοποίησης των πλούσιων σε λευκίνη δεσμευόντων νουκλεοτίδια υποδοχέων (nucleotide-binding domain, leucine-rich-repeat-containing receptors, NLRs) και εκλυόμενων από την ανώμαλη εξωκυττάρια ουσία συμβάλλει περαιτέρω στη χρόνια φλεγμονή.³⁰

4.5. Νεοαγγείωση

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αμφιβληστροειδικά και τα χοριοειδικά αγγεία παραμένουν «σιωπηλά» και δεν αντιδρούν σε αγγειογενετικούς παράγοντες. Η παρουσία υποξίας όμως υπερρυθμίζει διά μέσου του εξ υποξίας επα-

γόμενου παράγοντα-1 (hypoxia-induced factor 1, HIF-1) την έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A), καθώς και της αγγειοποιητίνης-2 από το ΜΕ, ενώ η επικουρία και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως π.χ. του καπνίσματος, των αλλοιωμένων τριχοειδών ή και της πεπαχυσμένης μεμβράνης του Bruch, συμβάλλει στη δημιουργία υποξικού μικροπεριβάλλοντος.^{16,31} Τα κύτταρα του ΜΕ απαντούν στη μεταβολική όχληση παράγοντας αγγειογενετικούς παράγοντες. Το ΜΕ εκκρίνει τον VEGF-A τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες³² όσο και σε συνθήκες ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς.³¹ Η έκκριση του VEGF-A ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως μηχανική πίεση, τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, κυτταροκίνες (ιντερλευκίνη-1, TNF), αγγειοτασίνη II, βαζοπρεσίνη, παράγοντες ανάπτυξης όπως των ινοβλαστών (transforming growth factor β [TGF-β], fibroblast growth factor [FGF]), των αιμοπεταλίων (platelet-derived growth factor, PDGF) και του L-τύπου καναλιών ιόντων ασβεστίου.³³

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υπάρχουν κλινικοί (μη γενετικοί) παράγοντες κινδύνου που συνεισφέρουν στην παθογένεια της ΗΕΩ. Έτσι, σε μεγάλη μετα-ανάλυση του 2010 για τη σχέση κλινικών παραγόντων και εμφάνισης όψιμου ΗΕΩ ελέγχθηκαν 16 παράγοντες, όπως (α) η ηλικία, (β) το φύλο, (γ) η φυλή, (δ) το οικογενειακό ιστορικό, (ε) η επέμβαση καταρράκτη, (στ) το χρώμα της ίριδας, (ζ) ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), (η) το κάπνισμα, (θ) η υπέρταση, (ι) ο διαβήτης, (κ) οι καρδιαγγειακές νόσοι, (λ) οι αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι, (μ) η ολική χοληστερόλη, (ν) η χοληστερόλη στις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL), (ξ) τα τριγλυκερίδια και (ο) το ινωδογόνο πλάσματος.³⁴

Ισχυρή στατιστική συσχέτιση βρέθηκε για τους παράγοντες (α) ηλικία ≥ 80 ετών, με επιπολασμό 7–12%, και (β) τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων με σχετικό λόγο (odds ratio, OR) 1,78 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% confidence interval, 95% CI]: 1,52–2,09), σε συγχρονικές μελέτες με OR 3,58 (95% CI: 2,68–4,79) και στις προοπτικές μελέτες με σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) 1,86 (95% CI: 1,27–2,33).³⁴ Μέτρια ήταν η στατιστική συσχέτιση με τους παράγοντες (α) υψηλός ΔΜΣ, μόνο σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με OR 1,52 (95% CI: 1,15–2,0), (β) ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαίας νόσου και άλλων), μόνο σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με OR 2,19 (95% CI: 1,48–3,25), ιστορικό υπέρτασης, μόνο σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με OR 1,48 (95% CI: 1,22–1,78), (γ) ινωδογόνο πλάσματος, μόνο στις συγχρονικές μελέτες, με OR 1,03 (95% CI: 1,22–1,73).³⁴

Η παρουσία διαβήτη ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα στις προοπτικές μελέτες, με RR 1,66 (95% CI: 1,05–2,63). Το χρώμα της ίριδας είχε επίσης στατιστική σημαντικότητα, με προστατευτική δράση της καφέ ίριδας έναντι της κυανής, μόνο σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με OR 2,20 (95% CI: 1,48–3,26). Δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα σ' ό,τι αφορούσε στον επιπολασμό της όψιμης ΗΕΩ στις διάφορες εθνικότητες επί αμερικανικού εδάφους, εκτός των ιθαγενών Αμερικανών, στους οποίους διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα (15 φορές πιθανότερη εμφάνιση όψιμης ΗΕΩ σε σχέση με τους λατινόφωνους).³⁴ Επισημαίνεται ότι με έναν παράγοντα κινδύνου ο κίνδυνος ανάπτυξης όψιμης ΗΕΩ στην πενταετία είναι 3% και στη δεκαετία 7%, ενώ η προσθήκη τριών και τεσσάρων παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο σε 50% και 67%, αντίστοιχα, σε βάθος δεκαετίας.³⁵

Ενδείξεις για γενετική συμμετοχή στην παθογένεια της ΗΕΩ προκύπτουν από μελέτες οικογενειακής συνάθροισης, όπου ο επιπολασμός της νόσου ήταν υψηλότερος (23,7%) σε συγγενείς πρώτου βαθμού απ' ό,τι σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (11,6%).³⁶ Επίσης, σε μελέτη σύγκρισης βαθμού συμφωνίας ευρημάτων της ΗΕΩ σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους η κληρονομικότητα πρώιμης και όψιμης μορφής της ΗΕΩ ήταν 46% και 71%, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι το 46% και το 71% των παραλλαγών της ΗΕΩ μπορεί να εξηγηθεί από γενετικούς παράγοντες.³⁶

Η πολυγονιδιακή συνεισφορά είναι πιθανή στην ευαισθησία εξέλιξης της νόσου ή, αντίστροφα, και στην αντίσταση προς αυτή. Σε μεγάλη συνεργατική μελέτη γονιδιώματος της ΗΕΩ με 17.100 ασθενείς και 60.000 μάρτυρες ευρωπαϊκής και ασιατικής καταγωγής βρέθηκαν 19 γονιδιακοί τόποι σχετιζόμενοι με τη ρύθμιση του συμπληρώματος, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη διαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και τη νεοαγγειογένεση με μεγάλη στατιστική σημαντικότητα, που συνεισφέρουν στο 15–65% της συνολικής γενετικής εμπλοκής στην ανάπτυξη ΗΕΩ.³⁷

Οι μελέτες των παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος οδήγησαν στην ανακάλυψη της εμπλοκής αυτών στη χρόνια φλεγμονή που οδηγεί σε ανάπτυξη ΗΕΩ. Έτσι, στον χρωμοσωμικό τόπο 1q31 στον ρυθμιστικό παράγοντα Η (complement factor H, CFH) βρέθηκε ένας πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism, SNP) Y402H, ο οποίος στους ετεροζυγώτες ήταν 4,6 φορές και στους ομοζυγώτες 7,6 φορές συχνότερος στους ασθενείς με ΗΕΩ απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου.³⁶ Επί πλέον, γενετικοί πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με την παθογένεια της νόσου εντοπίστηκαν σε παράγοντες του συμπληρώματος C2/FB, C3, C3S/Fast, C7, MBL2, FI, SERPING 1 και σε αρκετούς άλλους.³⁶

Γενετικοί πολυμορφισμοί σε παράγοντες (εκτός συμπληρώματος) σχετιζόμενοι με την παθογένεια της ΗΕΩ εντοπίστηκαν μεταξύ άλλων στον υποδοχέα 1 του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (transforming growth factor-beta receptor 1, TGF-βR1), στον VEGF-A, σε τύπους κολλαγόνου COL10A1 και COL8A1, στον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα που περιέχει φιβουλίνη πρωτεΐνη 1 της εξωκυττάριας ουσίας (EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1, EFEMP1), στην απολιποπρωτεΐνη E (apolipoprotein E, APOE), στην πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein, CETP), στην ηπατική λιπάση (hepatic lipase-HL), στον συζευγμένο υποδοχέα Β τον προσομοιάζοντα με ανοσοσφαιρίνη (paired immunoglobulin like type 2 receptor beta, PILRB), στο γονίδιο ARMS2 και σε αρκετούς άλλους, σε ένα συγκεντρωτικό σύνολο γενετικής προσφοράς στη νόσο 34 γονιδιακών τόπων με 52 παραλλαγές.³⁸

6. ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ

Οι τρέχουσες υποθέσεις στην παθογένεια της ΗΕΩ κινούνται σε τρεις άξονες: (α) τη χοριοειδική αγγειακή ανεπάρκεια, που προκαλεί υποξία και ανάπτυξη νεοαγγείωσης, δυσλειτουργία και θάνατο των κυττάρων του ΜΕ και των φωτοϋποδοχέων, (β) τη δυσλειτουργία του ΜΕ (επαγόμενη από το οξειδωτικό stress ή από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος), που προκαλεί δυσχέρεια στην ανανέωση των φωτοϋποδοχέων και οδηγεί σε προοδευτική συσσώρευση εναποθέσεων, ορατών ως drusen, που τελικά επιφέρουν υποξία, ανάπτυξη CNV ή και προοδευτική απώλεια του ΜΕ και των φωτοϋποδοχέων, και (γ) τη χρόνια φλεγμονή με τη συσσώρευση των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων και την υπερδραστηριοποίηση του εγγενούς συστήματος ανοσίας, η οποία οδηγεί τελικά σε νεοαγγείωση και εκφύλιση του ΜΕ και των φωτοϋποδοχέων.²⁷

Στην ΗΕΩ και στη γήρανση το οξειδωτικό stress ενδέχεται να προκαλέσει αλλοιώσεις στο ΜΕ και στα χοριοτριχοειδή. Έτσι, σε μια υποθετική παθογενετική θεώρηση οι αλλοιώσεις πιθανόν να πυροδοτούν φλεγμονώδη απάντηση-αντίδραση στο ΜΕ, στη μεμβράνη του Bruch και στα χοριοτριχοειδή.³¹ Η φλεγμονή στο ΜΕ προάγει την παραγωγή και την εναπόθεση ανώμαλης εξωκυττάριας ουσίας αλλά και ουσιών της συστηματικής κυκλοφορίας στη μεμβράνη του Bruch. Η αλλοιωμένη και πεπαχυσμένη μεμβράνη, με τη σειρά της, οδηγεί σε διαταραγμένη βιολογική συμπεριφορά του ΜΕ, η οποία εισερχόμενη σε έναν φαύλο κύκλο προκαλεί περαιτέρω βλάβη στους φωτοϋποδοχείς στο ΜΕ και στον χοριοειδή.³¹

Η αυτοάνοση φλεγμονώδης θεωρία στηρίζεται στην ανάπτυξη αυτοαντιδραστικών T- και B-λεμφοκυττάρων

και περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο μηχανισμούς: (α) Την ανάπτυξη αυτοάνοσης αντίδρασης εκλυόμενης είτε από αλλοιωμένους ωχρικούς σχηματισμούς (damaged associated macular pattern, DAMP) λόγω του οξειδωτικού stress, που καταλήγει σε επιβλαβή αλδεϋδικά υποπροϊόντα όπως καρβοξυαιθυλπυρρόλη (carboxyethyl-pyrrole, CEP), μηλονική διαλδεϋδη (malondialdehyde, MDA) ή 4-υδροξυνονενάλη (4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE), είτε από τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, όπως την καρβοξυμεθυλολουσίνη και την πεντοσιδίνη. (β) Μέσω μοριακού μιμητισμού με αυτοαντισώματα κατευθυνόμενα προς αντιγόνα του αμφιβληστροειδούς τα οποία προσομοιάζουν με αντιγόνα λοιμωδών παραγόντων, όπως των *Chlamydiae pneumoniae*, *Helicobacter pylori*.³⁹ Στον ορό ασθενών με ΗΕΩ ανιχνεύτηκαν >31 αυτοαντισώματα IgG και IgM κατά αμφιβληστροειδικών αντιγόνων και αντιγόνων των κυττάρων Müller.⁴⁰

Η ΗΕΩ φαίνεται να συνδέεται ως προς το σκέλος της χρόνιας φλεγμονής με ένα φάσμα νευροεκφυλιστικών νόσων γήρανσης, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η άνοια της νόσου Parkinson, οι ταυτοπάθειες (tautopathies) και αρκετές άλλες, οι οποίες έχουν κοινό σημείο τις εξωκυττάριας εναποθέσεις.⁵⁵ Ωστόσο, από μόνα τους τα ηλικιακά στοιχεία της γήρανσης, όπως π.χ. οι εναποθέσεις λιπιδίων στην εξωκυττάρια ουσία, δεν οδηγούν απαραίτητα σε ΗΕΩ, καθώς μόνο το 14,9% των ηλικιωμένων χωρίς στοιχεία ΗΕΩ εμφανίζει στην πενταετία οφθαλμοσκοπικές αλλοιώσεις συμβατές με ΗΕΩ.⁴¹ Συνεπώς, με τα μέχρι σήμερα δεδομένα θεωρείται πιο πιθανό ότι η ΗΕΩ αποτελεί ένα προχωρημένο στάδιο ή μια διαταραχή της ηλικιακής γήρανσης του οφθαλμού, η οποία προκύπτει από την άθροιση και την αλληλεπίδραση πολλαπλών γενετικών και μη γενετικών παραγόντων.^{15,30,31,42,43}

7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ΗΕΩ προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας >55 ετών και η κλινική της εικόνα διαφέρει ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της νόσου. Η διάγνωση διευκολύνεται από την παρουσία των drusen, των μελαγχρωστικών, των ατροφικών ή και άλλων αλλοιώσεων, αλλά δεν συνοδεύεται πάντα με μείωση όρασης, καθώς στο πρώιμο στάδιο τα προσβεβλημένα άτομα είναι συνήθως ασυμπτωματικά.² Καθώς η νόσος εξελίσσεται και καταλαμβάνει την ωχρά, αναφέρεται

από τον ασθενή θολή όραση με σκοτώματα κεντρικά ή παράκεντρα, με ή χωρίς μεταμορφοψία (αλλοίωση της μορφής των ειδώλων) στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς, μειωμένη ικανότητα κοντινής ανάγνωσης, ιδιαίτερα σε αμυδρό φωτισμό, δυσχέρεια στο θάμβος, δυσκολία στην προσαρμογή στο φως και στο σκότος.² Οι κλασικές ή και βύθιες νεοαγγειακές αλλοιώσεις της ΗΕΩ διαγιγνώσκονται με τη βοήθεια βυθοσκόπησης, αγγειογραφίας με φλουροσκεΐνη ή ινδοκυανίνη, τομογραφίας οπτικής συνοχής (optical coherence tomography, OCT), και με τη νεότερη αγγειογραφία τομογραφίας οπτικής συνοχής (OCT-A).⁴⁴

Η θεραπεία της ΗΕΩ εξαρτάται από τον κλινικό τύπο και το στάδιό της. Στην ξηρά μορφή η τρέχουσα θεραπεία επικεντρώνεται στις διαιτητικές συμβουλές, στην αλλαγή του τρόπου ζωής και στη χορήγηση αντιοξειδωτικών. Στη νεοαγγειακή μορφή η υπάρχουσα θεραπεία είναι οι ενδοβολβικές ενέσεις με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (anti-VEGF).²

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΗΕΩ απασχολεί και θα απασχολήσει ως πρόβλημα δημόσιας υγείας σημαντικά τα υγειονομικά συστήματα όλων των χωρών τις ερχόμενες δεκαετίες με δεδομένο την άνοδο του προσδόκιμου επιβίωσης, στο οποίο θα εμπλακούν κατηγορίες κυρίως υπέργερων ατόμων ηλικίας >80 ετών. Παρατηρείται, σύμφωνα και με τις επιδημιολογικές μελέτες, αύξηση της εμφάνισης της πρώιμης μορφής της ΗΕΩ στις ηλικίες των 55 ετών και άνω. Είναι παρήγορο ότι παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες μια σχετική ανάσχεση των όψιμων σταδίων της νόσου. Πιθανοί παράγοντες σε αυτό είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής των ηλικιωμένων και η ευρεία χρήση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Εκτός από τη βασική έρευνα απαιτούνται περισσότερες επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες, είτε για τη διακρίβωση αιτιοπαθογενετικών συσχετισμών είτε για την ανακάλυψη περισσότερων πιθανών παραγόντων κινδύνου και προστατευτικών παραγόντων στην παθογένεια της ΗΕΩ, ώστε με τα αποτελέσματά τους να δοθούν τελικά οι κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης με τη μεγαλύτερη δυνατή ατομική εξειδίκευση για τους ασθενείς, αλλά και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της νόσου στον πληθυσμό.

ABSTRACT

Epidemiology of age-related macular degeneration

K. EXARCHOS, K. GIANNAKOU

Department of Health Sciences, School of Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(6):734–741

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive degenerative disease of the macula. It primarily affects the pigmented epithelium and, secondarily, the photoreceptors. It includes two clinical forms, the dry and the neovascular form, which in the final stage can cause partial or total (legal) blindness. The etiology is complex, multifactorial, and imperfectly known, with genetic susceptibility and clinical, environmental, and non-environmental factors all playing a role. In the course of the development of AMD in the external retina, four anatomical-pathological events occur: lipofuscinogenesis, drusogenesis, chronic inflammation, and neovascularization only in the neovascular form. The highest prevalence of AMD is seen in those ≥ 80 years of age, with a prevalence of 8.8% to 12.33% and a tendency to increase in age groups from 55 years and older. The treatment of the disease mainly concerns the neovascular form. Significant social and economic costs in healthcare systems are expected in the coming decades as life expectancy rises.

Key words: Age-related macular degeneration, Epidemiology, Pathogenesis, Risk factors

Βιβλιογραφία

- DE JONG PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye (Lond)* 2018, 32:904–914
- KANSKI JJ, BOWLING B, NISCHAL KK, PEARSON A. *Clinical ophthalmology: A systematic approach*. 7th ed. Elsevier/Saunders, Edinburgh, 2011
- QUERQUES G, SROUR M, MASSAMBA N, PUCHE N, SOUIED EH. Reticular pseudodrusen. *Ophthalmology* 2013, 120:872–878.e4
- SURA AA, CHEN L, MESSINGER JD, SWAIN TA, MCGWIN G Jr, FREUND KB ET AL. Measuring the contributions of basal laminar deposit and Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020, 61:19
- SARKS SH. Drusen patterns predisposing to geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Aust J Ophthalmol* 1982, 10:91–97
- LÖFFLER K, LEE WR. Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986, 224:493–501
- CHEN L, MESSINGER JD, KAR D, DUNCAN JL, CURCIO CA. Biometrics, impact, and significance of basal linear deposit and subretinal drusenoid deposit in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021, 62:33
- YEO JH, CHUNG H, KIM JT. Swept-source optical coherence tomography angiography according to the type of choroidal neovascularization. *J Clin Med* 2019, 8:1272
- PILLI S, O'BRIEN C, LOTERY AJ. Imaging retinochoroidal anastomosis via spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2013, 27:1105–1107
- FERRIS FL 3rd, WILKINSON CP, BIRD A, CHAKRAVARTHY U, CHEW E, CSAKY K ET AL. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013, 120:844–851
- FLORES R, CARNEIRO A, VIEIRA M, TENREIRO S, SEABRA MC. Age-related macular degeneration: Pathophysiology, management, and future perspectives. *Ophthalmologica* 2021, 244:495–511
- WONG WL, SU X, LI X, CHEUNG CMG, KLEIN R, CHENG CY ET AL. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014, 2:e106–e116
- COLIJN JM, BUITENDIJK GHS, PROKOFYEVA E, ALVES D, CACHULO ML, KHAWAJA AP ET AL. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: The past and the future. *Ophthalmology* 2017, 124:1753–1763
- KOZOBOLIS VP, DETORAKIS ET, TSILIMBARIS MK, VLACHONIKOLIS IG, TSAMBARLAKIS IC, PALLIKARIS IG. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch Ophthalmol* 1999, 117:664–669
- DE JONG PTVM. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006, 355:1474–1485
- NOWAK JZ. AMD – the retinal disease with an unprecised etio-pathogenesis: In search of effective therapeutics. *Acta Pol Pharm* 2014, 71:900–916
- CADENAS E, DAVIES KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000, 29:222–230
- MICELI MV, LILES MR, NEWSOME DA. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. *Exp Cell Res* 1994, 214:242–249
- BIRBEN E, SAHINER UM, SACKESSEN C, ERZURUM S, KALAYCI O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012, 5:9–19

20. BRUNK UT, TERMAN A. Lipofuscin: Mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 2002, 33:611–619
21. KENNEDY CJ, RAKOCZY PE, CONSTABLE IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: A review. *Eye (Lond)* 1995, 9:763–771
22. HOLZ FG, SCHÜTT F, KOPITZ J, ELDRED GE, KRUSE FE, VÖLCKER HE ET AL. Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40:737–743
23. FEENEY-BURNS L, HILDERBRAND E, ELDRIDGE S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, 25:195–200
24. SP JR, NAKANISHI K, PARISH CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41:1981–1989
25. FEENEY-BURNS L, ELLERSIECK MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985, 100:686–697
26. GREEN WR, ENGER C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 1993, 100:1519–1535
27. GUILLONNEAU X, EANDI CM, PAQUES M, SAHEL JA, SAPIEHA P, SENNELAUB F. On phagocytes and macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2017, 61:98–128
28. CLARK SJ, BISHOP PN. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Semin Immunopathol* 2018, 40:65–74
29. LAINE M, JARVA H, SEITSONEN S, HAAPASALO K, LEHTINEN MJ, LINDEMAN N ET AL. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol* 2007, 178:3831–3836
30. MILLER JW. Age-related macular degeneration revisited – piecing the puzzle: The LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013, 155:1–35.e13
31. ZARBIN MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004, 122:598–614
32. KIM I, RYAN AM, ROHAN R, AMANO S, AGULAR S, MILLER JW ET AL. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40:2115–2121
33. ROSENTHAL R, HEIMANN H, AGOSTINI H, MARTIN G, HANSEN LL, STRAUSS O. Ca²⁺ channels in retinal pigment epithelial cells regulate vascular endothelial growth factor secretion rates in health and disease. *Mol Vis* 2007, 13:443–456
34. CHAKRAVARTHY U, WONG TY, FLETCHER A, PIAULT E, EVANS C, ZLATEVA G ET AL. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010, 10:31
35. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE, LEE LY, CHEW EY, LINDBLAD AS ET AL. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no 18. *Arch Ophthalmol* 2005, 123:1570–1574
36. WARWICK A, LOTERY A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2018, 32:849–857
37. FRITSCHKE LG, CHEN W, SCHU M, YASBAN BL, YU Y, THORLEIFSSON G ET AL. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013, 45:433–439
38. FRITSCHKE LG, IGL W, BAILEY JNC, GRASSMANN F, SENGUPTA S, BRAGG-GRESHAM JL ET AL. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016, 48:134–143
39. CAMELO S. Potential sources and roles of adaptive immunity in age-related macular degeneration: Shall we rename AMD into autoimmune macular disease? *Autoimmune Dis* 2014, 2014:532487
40. MOROHOSHI K, OHBAYASHI M, PATEL N, CHONG V, BIRD AC, ONO SJ. Identification of anti-retinal antibodies in patients with age-related macular degeneration. *Exp Mol Pathol* 2012, 93:193–199
41. JONASSON F, FISHER DE, EIRIKSDOTTIR G, SIGURDSSON S, KLEIN R, LAUNERLJ ET AL. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: The age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology* 2014, 121:1766–1772
42. SARKS SH. Ageing and degeneration in the macular region: A clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976, 60:324–341
43. YOUNG RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987, 31:291–306
44. GREIG EC, DUKER JS, WAHEED NK. A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *Int J Retina Vitreous* 2020, 6:55

Corresponding author:

K. Giannakou, European University Cyprus, 6 Diogenes street, Engomi 2404, PO Box 22006, 1516 Nicosia, Cyprus
e-mail: K.Giannakou@euc.ac.cy