



Age-related macular degeneration

Justina Katelytė¹, Rasa Liutkevičienė²

¹ *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine;* ² *Lithuanian University of Health Sciences, institute of Neuroscience, Ophthalmology laboratory*

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease that causes irreversible visual impairment and significantly impairs the quality of life in older populations. With the aging of population, AMD will become globally an increasingly important and prevalent disease worldwide. AMD is a late-onset deterioration of photoreceptors and retinal pigment epithelium in the central retina caused by various environmental and genetic factors. Over the last decade, great progress has been made in identifying genetic variants that contribute to AMD, many of which lie in genes involved in the complement cascade. Genetic testing may be especially important in patients with a family history of AMD. The hallmark of early AMD is the formation of drusen, pigmentary changes at the macula, and mild to moderate vision loss. There are two forms of late AMD: the “dry” and the “wet” form that is less frequent but is responsible for 90% of acute blindness due to AMD. Prophylactic measures, such as smoking cessation, healthy eating and antioxidant use are recommended for patients whom is at risk or with age-related macular degeneration. Early assessment of disease risk factors, symptoms, and treatment initiation may result in a halt to progression central vision deterioration. There is neither a cure nor treatment to prevent AMD. However, there are some treatments available for the wet form of AMD which can stop progression of visual loss. Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents represent the current standard of care for neovascular age-related macular degeneration (nAMD). Although effective in a majority of cases, a significant proportion of patients have persisting retinal exudation despite regular anti-VEGF therapy. This exudation is considered to produce poorer visual outcomes in these patients. In this article, we will look at the risk factors, clinical manifestation, and current diagnostic and treatment options of age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration, risk factors, diganostic, treatment.

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija

Justina Katelytė¹, Rasa Liutkevičienė²

¹Lietuvos Sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija; ²Lietuvos Sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Oftalmologijos laboratorija

Santrauka

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) yra liga sukianti negrįžtamą centrinio regėjimo praradimą ir ženkliai bloginanti gyvenimo kokybę vyresnio amžiaus pacientams. Dėl populiacijos senėjimo amžinė geltonosios dėmės degeneracija vis dažniau diagnozuojama ir ankstyva diagnostika yra svarbi. AGDD vystosi dėl fotoreceptorių ir tinklainės pigmentinio epitelio pažeidimo, kurį sukelia įvairūs aplinkos ir genetiniai veiksniai. Per pastarąjį dešimtmetį buvo padaryta didelė pažanga nustatant genetines pažaidas, kurios prisideda prie AGDD pasireiškimui, daugelis jų yra komplemento kaskados genuose. Genetiniai tyrimai svarbūs pacientams, turintiems šeiminių AGDD anamnezę. Pagrindiniai ankstyvos AGDD požymiai: drūzos, pigmentiniai pokyčiai geltonojoje dėmėje, lengvo ar vidutinio sunkumo regos susilpnėjimas. Vėlyvoji AGDD skirstoma į dvi formas: „sausą“ ir eksudacinę. Eksudacinė forma yra retesnė, bet apie 90% atvejų yra aklumo priežastis sergant AGDD. Pacientams turintiems riziką sirgti ar sergantiems amžine geltonosios dėmės degeneracija rekomenduojamos profilaktikos priemonės, tokios kaip pagalba metantiems rūkyti, sveika mityba padedanti kontroliuoti rizikos veiksnius, tokius kaip arterinė hipertenzija, nutukimas, ir antioksidantų vartojimas. Laiku įvertinus ligos rizikos veiksnius, pirmuosius simptomus ir pradėjus taikyti gydymą, galimas progresuojančio centrinio regėjimo blogėjimo sustabdymas. Nėra vaistų galinčių išgydyti AGDD, tačiau yra keletas gydymo būdų eksudacine AGDD sergantiems pacientams, padedančių sustabdyti ligos progresavimą. Kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) inhibitorių injekcijos į stiklakūnį šiuo metu yra dažniausiai taikomas gydymas sergant eksudacine AGDD. Nors daugeliu atveju šis gydymas yra veiksmingas, tačiau daliai pacientų nustatoma gydymui atspari eksudacinės AGDD forma, nepaisant reguliaraus gydymo KEAF inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį. Šiame straipsnyje apžvelgsime amžinės geltonosios dėmės degeneracijos rizikos veiksnius, klinikinį pasireiškimą, dabartines diagnostikos ir gydymo galimybes.

Raktiniai žodžiai: amžinė geltonosios dėmės degeneracija, rizikos veiksniai, diagnostika, gydymas.

Įvadas

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – daugiaveiksniės etiologijos neurodegeneracinė liga, kuriai būdinga progresuojanti fotoreceptorių degeneracija geltonosios dėmės srityje ir negrįžtamas centrinio regėjimo praradimas [1].

Pradinė AGDD skirstoma į pradinę ir vidutinę AGDD. Vėlyva AGDD skirstoma į „sausąją“/atrofinę ir eksudacinę formas [3].

AGDD yra pagrindinė vyresnių nei 50 metų amžiaus žmonių aklumo priežastis išsivysčiusiose šalyse, vyresniems nei 65 metų amžiaus žmonėms nustatoma apie 10% atvejų, o vyresniems nei 75 metų amžiaus - daugiau nei 25% atvejų [1]. Dėl senėjančios populiacijos ir rizikos veiksnių poveikio, skaičiuojama, kad sergančiųjų AGDD iki 2020 m. bus 196 mln., o iki 2040 m. – 288 mln. [2]. Sergantiems vėlyva AGDD nustatomas ženkliai sumažėjęs savarankiškumas ir pablogėjusi gyvenimo kokybė. Nors didėja sergančiųjų AGDD skaičius, tačiau šiuo metu efektyvus gydymas yra tik sergantiems eksudacine forma [4].

Rizikos veiksniai

AGDD rizikos veiksniai skirstomi į kontroliuojamus (rūkymas, nutukimas, padidėjęs kraujospūdis) ir nekontroliuojamus (amžius, lytis, rasė, genetinės mutacijos) [5].

Vienas pagrindinių nekontroliuojamų AGDD rizikos veiksnių yra amžius. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime nustatyta, kad sergamumas AGDD 60-64 metų amžiaus pacientų yra 0,4%, o vyresnių nei 80 metų – 8,2% [6]. Lytis kaip rizikos veiksnys, įvairių autorių duomenimis vertinamas skirtingai, vieni autoriai moterišką lytį vertina kaip AGDD rizikos veiksnį [6], kitų nuomone lytis neturi įtakos sirgti AGDD [7]. Skirtingų rasių žmonėms AGDD dažnis skiriasi, didesnę tikimybę sirgti AGDD turi europiečių rasės atstovai lyginant su afrikiečiais [3]. Apie 50% paveldimos AGDD sąlygoja mutacijos 1 ir 10 chromosomose, šiuo metu yra žinoma 20 genų dalyvaujančių ligos patogenezėje, iš kurių CFH geno polimorfizmas sąlygoja apie 60% AGDD populiacijoje [8,9].

Rūkymas yra vienas iš geriausiai žinomų kontroliuojamų AGDD rizikos veiksnių. Epidemiologinių tyrimų duomenimis rūkantiems asmenims sirgti AGDD rizika padidėja 2-4 kartus, lyginant su nerūkančiais. Metus rūkyti rizika sirgti mažėja ir tik po 20 metų nerūkimo rizika sirgti AGDD tampa tokia

pat kaip nerūkančių asmenų [8]. Įvairių autorių duomenimis [10,11] KMI daugiau 25 ir klubų/liemens apimties padidėjimas susijęs su padidėjusia rizika sirgti AGDD. Padidėjusio kraujospūdžio įtaka AGDD yra vertinama skirtingai, vieni autoriai [12] teigia, kad nekontroliuojamas padidėjęs kraujospūdis dalyvauja AGDD patogenezėje ir didina riziką sirgti, o kitų autorių duomenimis [13] rizika sirgti AGDD didesnė ne tik tiems pacientams, kurių kraujospūdis nekontroliuojamas, bet ir tiems, kurie vartoja hipotenzinius vaistus.

Patofiziologija

AGDD apibūdinama kaip liga, kuriai būdingi patologiniai tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) ir Brucho membranos pokyčiai. Brucho membrana yra tarp TPE ir gyslainės kraujagyslių. AGDD patogenezė nėra visiškai aiški, tačiau manoma, kad pagrindiniai ligos vystymosi veiksniai yra lipofuscino/drūzų kaupimasis, oksidacinis stresas ir mutacijos komplemento sistemoje [4].

TPE teikia ir šalina medžiagas sudarydamas sąlygas funkcionuoti tinklainės fotoreceptoriams ir palaiko tinklainės-kraujo barjerą. Dėl amžinių TPE ląstelių pakitimų, vyksta lipofuscino kaupimasis ląstelėse, kuris yra nebaigto išorinio fotoreceptorių segmento metabolizmo produktas. Dėl lipofuscino kaupimosi tarp TPE ir Brucho membranos įvyksta struktūriniai pokyčiai ir formuojasi drūzos [4,14].

AGDD vienas iš oftalmoskopinių požymių yra drūzos. Drūzos tai į hialiną panaši medžiaga, kuri kaupiasi tarp TPE ir Brucho membranos [15]. Kliniškai jos apibūdinamos pagal dydį, formą ir konsistenciją (kietos arba minkštos) [14]. Keletas kietų smulkių drūzų aptinkamos 95% populiacijos ir yra susijusios su amžiumi, o įvairių dydžių minkštos drūzos – susijusios su ženkliai padidėjusia rizika sirgti AGDD. Drūzogenėzė yra kompleksinis procesas, kurio vystymasis trunka daug metų. Drūzogenėzė vyksta ne tik dėl TPE pokyčių, bet ir dėl besivystančio lėtinio uždegimo ir imuninės sistemos aktyvacijos. Šis procesas pažeidžia TPE, fotoreceptorius ir Brucho membraną. Brucho membranos pažeidimas yra susijęs su kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) koncentracijos padidėjimu, o tai skatina naujų pralaidžių gyslainės kraujagyslių formavimąsi – vystosi vėlyvoji eksudacinės AGDD forma -

gyslainės neovaskulizacija (GNV). GNV metu skystis kaupiasi po tinklainę ir sukelia tinklainės paburkimą, subretinalinio skysčio kaupimąsi ar TPE atšoką [4, 14].

Oksidacinis stresas taip pat dalyvauja AGDD išsivystyme. Oksidacinis stresas labiausiai paveikia TPE ir tinklainę, nes dėl didelių metabolinių poreikių, jų funkcijai palaikyti reikalingos didelės adenosino trifosfato (ATP) atsargos [16]. Palaikyti normaliai funkcijai, pacientams sergantiems AGDD, dėl antioksidacinių procesų reikalingi vitaminai (C, E), mineralai (cinkas, selenas, manganas), antioksidantai (glutathionas, carotenoidai, tokių kaip luteinas, mezoksantinas). Nors atlikti tyrimai vertinantys mikroelementų poveikį buvo skirtingi, tačiau AREDS tyrimo metu nustatyta, kad antioksidantai padeda stabdyti AGDD progresavimą [4,6].

Pagrindinė genetinė mutacija sąlygojanti riziką sirgti AGDD yra komplemento faktoriaus H gene (CFH). Daug CFH geno polimorfizmo mutacijų nustatyta pacientams sergantiems ankstyva ar pradine AGDD. Pagrindiniai genai dalyvaujantys AGDD patogenezėje CFH, C3, C2, ARMS2, FB, CFHR4, CFHR5, F13B. Toliau vykstančių genetinių tyrimų tikslas – atrasti būdus, kurie paveiktų komplemento sistemą taip, kad būtų panaikinta žala tinklainėi [23].

Klinikinis pasireiškimas

Kliniškai AGDD pasireiškia tik vėlyvoje – pradinėje ar eksudacinėje formoje, o ankstyva AGDD nesukelia regėjimo pokyčių arba jie gali būti nežymūs, ir ši stadija gali būti diagnozuota tik atsitiktinio oftalmologinio patikrinimo metu [4]. Atsiradus regėjimo pokyčiams, pacientams dažniausiai diagnozuojama jau pažengusi liga. Ankstyvas kreipimasis ir ligos diagnozavimas yra svarbus norint išsaugoti centrinį regėjimą, nes greitai pradėtas gydymas susijęs su geresniais gydymo rezultatais pacientams sergantiems eksudacine AGDD [17].

Amerikos Oftalmologų akademija rekomenduoja oftalmologinio ištyrimo dažnį suaugusiems asmenims neturintiems AGDD rizikos veiksnių ar esant ligos simptomams:

- Iki 40 metų – kas 5-10 metų;
- 40 – 54 metų amžiaus: kas 2-4 metus;
- 55 – 64 metų amžiaus: kas 1-3 metus;
- 65 metų ir vyresniems: kas 1-2 metus [18].

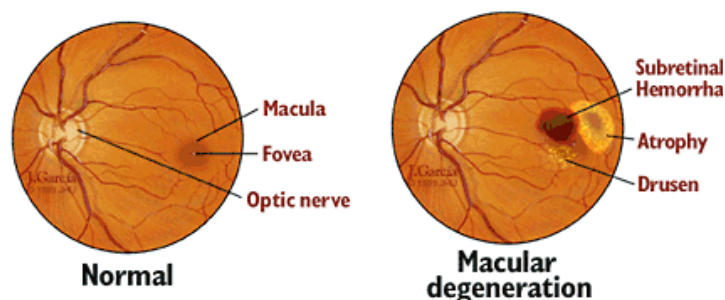
Kartais pacientai, kuriems yra monokulinis regėjimo sutrikimas, esant nepažeistai kitai akiai, nepastebi regos

pablogėjimo. Todėl pirminės sveikatos priežiūros specialistai vyresnio amžiaus pacientus, veikiamus rizikos veiksnių ar jaučiantiems simptomus, regos aštrumą turi tirti dažniau ir atidžiau ir esant pablogėjimui nukreipti gydytojo oftalmologo konsultacijai [4,18].

Pacientai 55 metų amžiaus ir vyresni, su buvusiu geru regėjimo aštrumu turėtų kreiptis į gydytoją atsiradus įspėjamiesiems simptomams: 1. Progresuojantis ar staiga sumažėjęs regėjimo aštrumas; 2. Defektas centrinėje akipločio dalyje; 3. Metamorfopsija, mikropsija ar makropsija; 4. Sunkumai kasdieninėje veikloje (skaitymas, rašymas, važiavimas automobiliu, dviračiu) [8].

1 paveikslas. Sveika akis ir AGDD pasireiškimo variantai akių dugno apžiūros metu.

Šaltinis: www.hopkinsmedicine.org



Simptomine „sausoji“ AGDD pasireiškia laipsniškai didėjančiu neryškiu regėjimu vienoje ar abiejose akyse. Pacientai apibūdina sunkumus, susijusius su veikla, kuriai reikalingas geras regėjimo aštrumas (vairavimas, skaitymas), taip pat gali apibūdinti naujų skotomų atsiradimą regėjimo lauke. Eksudacinės AGDD atveju pacientai skundžiasi staiga atsiradusiu vaizdo iškreipimu ar visišku vienuosiu centrinio regėjimo praradimu, kuris atsiranda dėl subretininio kraujavimo. Būdingiausias simptomas yra metamorfopsija – tai tiesių linijų iškreipimas, vingiuotumas [4,8].

Pacientai besiskundžiantys regėjimo aštrumo pablogėjimu ar atsiradus įspėjamiesiems požymiams turėtų būti nukreipiami gydytojo oftalmologo konsultacijai. Priklausomai nuo simptomų atsiradimo laiko vertinamas oftalmologo konsultacijos skubumas. Simptomams atsiradus per 1 savaitę laiko, reikalinga skubi konsultacija, o jei simptomai atsirado per 1

mėnesį ar ilgesnį laiko tarpą, reikalinga planinė oftalmologo konsultacija [17].

Oftalmologas konsultacijos metu atliks akių dugno apžiūrą įvertins akių dugno struktūrų pakitimus bei ligos būklę ir progresavimą. Ankstyva ir tarpinė AGDD apibūdinama kaip „sausoji“ forma, ankstyvai AGDD būdingos mažos drūzos, o pradinei - daug smulkių ar bent viena didelė drūza. Pažengusi AGDD gali pasireikšti „sausą“ ar eksudacinę formą. „Sausos“ AGDD formos regėjimo blogėjimo priežastis – geografinė atrofija. Geografinė atrofija – tai gyslainės sluoksnių degeneracija, teikiančių fotoreceptoriams maistines medžiagas. Oftalmoskopinės apžiūros metu matoma kaip aiškiai apibrėžta hipopigmentacijos sritis, kurioje gyslainės kraujagyslės matomos ryškiau nei aplink. Eksudacinės formos regėjimo blogėjimo priežastis – tinklainės paburkimas, subretininio skysčio sanakaupa ar TPE atšoka. Oftalmoskopinės apžiūros metu dažnai matomas tinklainės sustorėjimas ar pakilimas [17].

Diagnostika

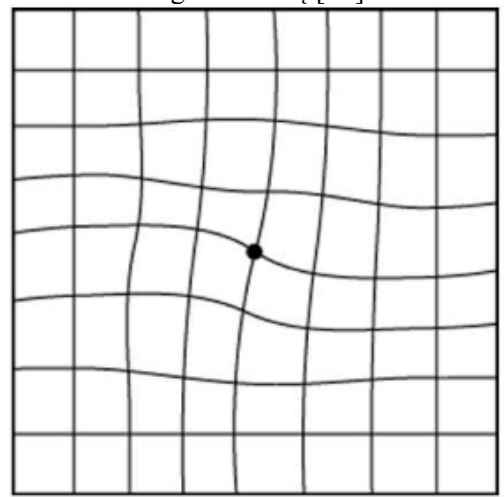
AGDD diagnozuojama įvertinus paciento klinikinius simptomus, jo ir šeimos akių ligų anamnezę, oftalmoskopinės apžiūros duomenis bei vaizdinių tyrimų pagalbą.

Metamorfopsija diagnozuojama naudojantis Amslerio tinkleliu, kuomet tiesios linijos matomos iškraipytos [8]. Vienas pagrindinių metodų naudojamų AGDD diagnostikos ir gydymo efektyvumo vertinimui - optinės koherentinės tomografijos (OKT) aparatas. OKT yra neinvazinis, nekontaktinis tyrimo būdas, kurio pagalba galima matyti aukštos skiriamosios gebos audinių skerspjūvių vaizdus. OKT dėka galimi aukštos kokybės centrinės tinklainės dalies ir regos nervo vaizdai, galima įvertinti neurosensorinės tinklainės, TPE morfologines savybes [19].

Fluorescencinė angiografija (FA) daugelį metų buvo pagrindinis ir vienintelis AGDD diagnostikos ir gydymo efektyvumo vertinimo metodas. Šiuo metu dažniau naudojami neinvaziniai tyrimo būdai. Tačiau FA yra vis dar svarbi AGDD diagnostikai. FA naudojama įvertinti tinklainės kraujotakai ir neovaskulinės proliferacijos dinamines savybes [20].

Dugno autofluorescencija yra vienas naujesnių neinvazinių tyrimo metodų, kuris geba atspindėti morfologinius pokyčius susijusius su

lipofuscino metabolizmu [21]. Šis tyrimo metodas vis dažniau naudojamas klinikinėje praktikoje geografinės atrofijos diagnostikoje ir progresavimo vertinime, dėl geografinės atrofijai būdingų sumažėjusio intensyvumo fluorescencinio signalo sričių [22].



2 paveikslas. Amslerio tinklelio testas sergant AGDD.

Šaltinis: nevadaeophysicians.com

Gydymas

„Sausai“ AGDD patogenezinio gydymo nėra, taikoma tik profilaktika. Ankstyvos AGDD atveju yra svarbi rizikos veiksnių korekcija, ypač rūkymas, rekomenduojama sveika mityba įtraukiant kuo daugiau įvairių vaisių, daržovių siekiant gauti kuo daugiau mikroelementų, antioksidantų vartojimas, nes AREDS tyrimo metu patvirtinta, kad antioksidantai gali sumažinti ligos progresavimą [4,6]. Esant šeiminei AGDD anamnezei rekomenduojami genetiniai tyrimai. Pacientams savikontrolėi rekomenduojama kas savaitę atlikti Amslerio tinklelio testą, įvertinant ar nėra iškraipymų. Nesant ligos progresavimo požymių pacientai turi būti stebimi kas 12 mėnesių [8]. Tarpinės AGDD atveju taip pat rekomenduojama rizikos veiksnių korekcija, sveika mityba, antioksidantų vartojimas, savikontrolė Amslerio tinkleliu ir paciento stebėjimas kas 6 mėnesius. Esant bet kokiems staigiems regėjimo pokyčiams būtina skubi oftalmologo konsultacija [8].

Pirmasis gydymo būdas eksudacinės AGDD gydymui buvo lazerfotokoaguliacija, šio gydymo veiksmingumas buvo įrodytas geltonosios dėmės fotokoaguliacijos studijoje 1970 metais, tačiau atsiradus fotodinaminei

terapijai yra nebenaudojamas. Fotodinaminės terapijos metu naudojami fotosensibilizuojantys agentai, kurie suleidžiami į veną ir aktyvuojami fotonų. Dėl laisvųjų radikalų sukeliama fotocheminio poveikio paveikiami audiniai – taikiniai. Naujausias ir plačiai naudojamas gydymo būdas tai KEAF inhibitorių injekcijos į stiklakūnį. Pirmasis KEAF inhibitorius naudojamas eksudacinės AGDD gydymui – pegaptanibas. Atsiradus naujiems efektyvesniems KEAF inhibitoriams pegaptanibas nenaudojamas. Dabar naudojami KEAF inhibitoriai afiberceptas, ranibizumabas, bevacizumabas. Eksudacinės AGDD gydymui naudojamo vaisto ir metodo pasirinkimas priklauso nuo pažeidimo tipo, paciento sveikatos, socialinių ir ekonominių aplinkybių. Platus gydymo pasirinkimas naudingas gydant sudėtingus atvejus [3].

Apibendrinimas

AGDD pakeičia sergančiųjų gyvenimą, dėl centrinio regėjimo pablogėjimo sutrikdoma profesinė, kasdienė veikla, liga gali būti nelaimingų atsitikimų priežastimi. Dėl populiacijos senėjimo sergančiųjų AGDD daugėja. Pacientams svarbu rekomenduoti rizikos veiksnių korekciją, skatinti vartoti antioksidantus, reguliariai tikrinti regėjimo aštrumą ir pajutus bet kokį staigų regėjimo funkcijos pablogėjimą kreiptis į gydytojus. Laiku pradėjus gydymą, pasiekiami geresni gydymo rezultatai.

Literatūros šaltiniai

1. Ratnapriya, R., & Chew, E. Y. (2013). Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clinical Genetics*, 84(2), 160–166.
2. Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C.-Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2(2), e106–e116.
3. Yonekawa, Y., Miller, J.W., Kim, I.K. (2015). Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J. Clin. Med.*, 4, 343-359.
4. Cunningham, J. (2017). Recognizing age-related macular degeneration in primary care. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(3), 18–22.
5. Lambert, N.G., Singh, M.K., ElShelmani, H. et al. (2016) Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration, *Progress in Retinal and Eye Research*, 54, 64-102.
6. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology*. 2000 Dec; 107(12):2224-32.
7. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz, B., Tomany, S. C., McCarty, C., de Jong, P. T., Nemesure, B., Mitchell, P., Kempen, J. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr; 122(4):564-72.
8. Garcia-Layana, A., Cabrera-López, F., García-Arumí, J., Arias-Barquet, L., & Ruiz-Moreno, J. M. (2017). Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12, 1579–1587.
9. DeAngelis, M. M., Owen, L. A., Morrison, M. A., Morgan, D. J., Li, M., Shakoor, A. et al. (2017). Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human Molecular Genetics*, 26(R1), R45–R50.
10. Seddon, J.M., Cote, J., Davis, N., Rosner, B. (2003). Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol.*, 121(6):785-92.
11. Adams, M.K., Simpson, J.A., Aung, K.Z., Makeyeva, G.A., Giles, G.G., English, D.R. et al. (2011). Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol.*, 1; 173(11):1246-55.
12. Churchill, A.J., Carter, J.G., Lovell, H.C., Ramsden, C. et al. (2006) VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 1; 15(19):2955-61.
13. Klein, R., Klein, B.E., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J. (2003). The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.*, 110(6):1273-80.
14. Nowak, J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*, 58, 353-363.

15. Al Gwairi, O., Thach, L. et al. (2016). Cellular and Molecular Pathology of Age-Related Macular Degeneration: Potential Role for Proteoglycans, *Journal of Ophthalmology*, 7 pages.
16. Hernández-Zimbrón, L. F., Zamora-Alvarado, R., Ochoa-De la Paz, L., Velez-Montoya, R., Zenteno, E., Gullias-Cañizo, R. et al. (2018). Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–14.
17. Marra, K. V., Wagley, S., Kuperwaser, M. C., Campo, R., & Arroyo, J. G. (2016). Care of Older Adults: Role of Primary Care Physicians in the Treatment of Cataracts and Macular Degeneration. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(2), 369–377.
18. American Academy of Ophthalmology. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation—2015. www.aao.org/preferred-practicepattern/comprehensive-adult-medical-eye-evaluation-2015. Accessed November 16, 2016.
19. Keane, P. A., Patel, P. J., Liakopoulos, S., Heussen, F. M., Sadda, S. R., & Tufail, A. (2012). Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Survey of Ophthalmology*, 57(5), 389–414.
20. Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., et al. (2014). Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) *British Journal of Ophthalmology*, 98:1144-1167.
21. Gheorghe, A., Mahdi, L., Musat, O. (2015). AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol.*, 59(2):74–7.
22. Lim, L. S., Mitchell, P., Seddon, J. M., Holz, F. G., & Wong, T. Y. (2012). Age-related macular degeneration. *The Lancet*, 379(9827), 1728–1738.
23. 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*, 45, 1–29.