

# ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ

## ΧΡΟΝΙΚΑ



ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

PUBLISHED BY THE HELLENIC OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY

## GREEK ANNALS

## OF OPHTHALMOLOGY



### ΝΕΑ ΑΡΘΡΑ

ΣΥΓΓΕΝΕΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

ΕΝΔΟΦΑΚΟΣ ΜΙΚΡΗΣ ΤΟΜΗΣ

ΕΛΚΟΣ MOOREN

ΝΟΣΟΣ VON HIPPEL

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ

ΕΝΔΕΙΚΝΥΜΕΝΟ  
ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ  
Της Εταιρείας  
ΚΕΜΕΛΑΒ  
Αριθμός Αδείας  
9719



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ  
ΑΡ.ΑΔΕΙΑΣ 1780/03 ΚΕΜΠΑ  
ΟΡΘΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΡΜΙΝΙΟΥ 5 115 27  
Κωδικός 6883



# Επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου για την σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχράς - Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

ΣΤ. ΓΚΟΝΤΟΛΙΑΣ, Μ. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗΣ

Οφθαλμολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης

Αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, όπως αυτοί παρουσιάζονται μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία. Σ' αυτήν εξετάζονται παράγοντες κινδύνου, τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί (ηλικία, φυλή, παρουσία drusen, οικογενειακό ιστορικό, κάπνισμα, λήψη αντιοξειδωτικών, χρόνια φλεγμονή, αρτηριοσκληρίωση, υπέρταση, έκθεση στο ηλιακό φως, τοπικοί οφθαλμ. παράγοντες, παχυσαρκία, διαβήτης). Η διενέργεια μελετών σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες έχει δείξει τη μεγάλη σημασία της ηλικίας και της ύπαρξης drusen, όπως επίσης και του καπνίσματος και γενετικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Ακόμη παράγοντες όπως η λήψη αντιοξειδωτικών/βιταμινών και η παχυσαρκία που πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται με την ΗΕΩ, απομένει να διερευνηθούν και να αξιολογηθούν στο μέλλον.

**Λέξεις ευρετηρίασης:** Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, επιδημιολογία, ηλικία, φυλή, drusen, οικογενειακό ιστορικό, κάπνισμα, αντιοξειδωτικά, αρτηριοσκληρίωση, υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτης, καταρράκτης, υπερϊώδης ακτινοβολία.

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ  
1: 30-4, 2007

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ - age-related macular degeneration-ARMD) αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης (περίπου το 50% των εγγεγραμμένων "κατά νόμο τυφλών") στους ηλικιωμένους άνω των 75 ετών στον ανεπτυγμένο κόσμο.<sup>1</sup> Δυστυχώς λίγα στοιχεία είναι γνωστά για την παθογένεια της νόσου. Οι υπάρχουσες θεραπευτικές δυνατότητες, παρά τις σημαντικές προόδους των τελευταίων ετών, δεν έχουν ένδειξη για τη μεγαλύτερη πλειονότητα των πασχόντων.

Η σύγχρονη έρευνα έχει δώσει έμφαση στην αναζήτηση παραγόντων κινδύνου, ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η παθογένεια και να δοθεί δυνατότητα πρόληψης της νόσου. Σημαντική πηγή πληροφοριών αποτελούν πληθυσμιακές μελέτες σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού.

## ΟΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Το αντικείμενο των μελετών αυτών αποτέλεσε η επιδημιολογία και οι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Οι μελέτες αυτές πραγματοποιούνται σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού και τα συμπεράσματά τους έχουν ιδιαίτερη στατιστική αξία. Πα-

ράκάτω αναφέρονται ορισμένες από τις μεγάλες αυτές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές για την παρούσα ανασκόπηση. Η Beaver Dam Eye Study αφορά πληθυσμό 3583 ενηλίκων ηλικίας 43 - 86 ετών (Beaver Dam, Wisconsin)<sup>2-11</sup>. Η Communities Study<sup>12</sup> με πληθυσμό 11532 ενήλικες, 48-72 ετών διενεργήθηκε σε 4 πολιτείες των ΗΠΑ την περίοδο 1993-1995. Η Blue Mountains Eye Study<sup>14-17</sup> με πληθυσμό 3654 ενήλικες ηλικίας άνω των 49 ετών διενεργήθηκε στην Αυστραλία την περίοδο 1992-1994. Η POA Study (Μονηελιέ)<sup>18</sup> περιέλαβε πληθυσμό 2584 ενηλίκων ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Η Rotterdam Study<sup>19-21</sup> περιέλαβε πληθυσμό 6775 ενηλίκων ηλικίας άνω των 55 ετών. Τέλος, η Age-related Eye Disease Study (AREDS)<sup>22,23</sup> περιέλαβε 4757 συμμετέχοντες ηλικίας 55-80 ετών και πρόσφατα η European Eye Study (EYREYE)<sup>24</sup> περιέλαβε πληθυσμό 4753 ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σε 7 ευρωπαϊκές χώρες.

Όλες οι μεγάλες μελέτες χρησιμοποίησαν το σύστημα βαθμονόμησης της ΗΕΩ του Wisconsin<sup>25</sup> και στερεοσκοπικές συνήθως φωτογραφίες βυθού για τη μελέτη των χαρακτηριστικών των drusen, των διαταραχών του μελάγχρου επιθηλίου και άλλων χαρακτηριστικών βλαβών της ARMD. Επίσης όλες είχαν διάρκεια παρακολούθησης του πληθυσμού από 3 έως 6,5 έτη.

Εστάλη προς δημοσίευση: Δεκέμβριος 2006



Ως πρώιμες μορφές ΗΕΩ θεωρούνται η ύπαρξη μαλακών drusen και οι διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου (αύξηση χρωστικής ή αποχρωματισμός του μελάγχρου επιθηλίου), ενώ ως όψιμες μορφές ΗΕΩ (που είναι κυρίως υπεύθυνες για βαριά απώλεια όρασης) κατατάσσονται η ύπαρξη υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης, η αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου και η ύπαρξη γεωγραφικής ατροφίας.

## ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ)

Από την ανάλυση των μεγάλων επιδημιολογικών και άλλων μικρότερων μελετών προκύπτει ότι η ηλικία και η ύπαρξη drusen στην ωχρά, και δευτερευόντως το οικογενειακό ιστορικό και το κάπνισμα, αναδεικνύονται σταθερά σε όλες τις μελέτες ως σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες ΗΕΩ, ενώ από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου ενδιαφέρον παρουσιάζει η λήψη αντιοξειδωτικών/βιταμινών καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος που πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται με την πορεία της ΗΕΩ. Αναλυτικότερα τα μέχρι σήμερα δεδομένα ανασκαπούνται ως ακολούθως:

### 1. Τα drusen

Περίπου το 90% των λευκών άνω των 40 ετών έχουν 1-2 μικρά drusen στην ωχρά ενός εκ των δύο οφθαλμών,<sup>2</sup> για τα οποία όμως υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος εξέλιξης σε ΗΕΩ, και δεν θεωρούνται ότι πάσχουν από ΗΕΩ.<sup>4</sup>

Αντίθετα, ασθενείς με εκτενείς περιοχές με μικρά σκληρά drusen έχουν 2πλάσιο-3πλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν μεγάλα μαλακά drusen και διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου που παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης ΗΕΩ (εξιδρωματικής μορφής, γεωγραφικής ατροφίας)<sup>4,14,20</sup>. Μερικές φορές είναι δυνατόν τα μεγάλα drusen να υποχωρήσουν πλήρως, χωρίς να είναι γνωστή η αιτία.

Τα αναφερθέντα ευρήματα συνηγορούν στην άποψη ότι ο μεγάλος αριθμός μικρών, σκληρών drusen μπορεί να θεωρηθεί ως αρχόμενο σημείο της ανάπτυξης ΗΕΩ.

### 2. Η ηλικία, φυλή και εθνικότητα

Η **ηλικία** αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους και σταθερότερους παράγοντες για την εμφάνιση της ΗΕΩ. Διαπιστώνεται ότι οι προχωρημένες μορφές της ΗΕΩ είναι σπάνιες πριν την ηλικία των 55 ετών, ενώ είναι συχνότερες στην ηλικία των 75 ετών και μετά (5,2% η εξιδρωματική μορφή, 2% η γεωγραφική ατροφία). Επίσης οι αρχόμενες μορφές της νόσου, ενώ συναντώνται σε ποσοστό περίπου 8,5% στην ηλικία των 43-54 ετών, αυξάνονται κατακόρυφα σε ποσοστό περίπου 30% στα 75 έτη και άνω<sup>2,26</sup>.

Όσον αφορά τη **φυλή** βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς είναι μικρότερος στους μαύρους ηλικίας 48-72 ετών (3,7 %) σε σχέση με λευκούς (ίδιας ηλικίας (5,6 %), ενώ επιπλέον οι λευκοί εκδηλώνουν συχνότερα πιο σοβαρές μορφές της νόσου (εξιδρωματική και ατροφική μορφή)<sup>27,30</sup>.

Έχει βρεθεί ότι οι Αμερικανοί μεξικανικής καταγωγής έχουν μικρότερη επίπτωση εξιδρωματικής ωχροπάθειας από τους λευκούς "μη Ισπανικής" προέλευσης,<sup>27-29</sup> ενώ οι Ισλανδοί και οι Νορβηγοί εμφανίζουν ΗΕΩ τύπου γεωγραφικής ατροφίας συχνότερα από τους υπόλοιπους λευκούς<sup>31,32</sup>. Από τα ευρήματα αυτά υποδηλώνεται ρόλος γενετικών παραγόντων.

### 3. Το οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου που έχει κλινική σημασία. Έχει αναδειχτεί από γενετικά επιδημιολογικά δεδομένα τουλάχιστον δύο μελετών (Beaver Dam Eye Study και Rotterdam study).<sup>6,33</sup>

Υποδηλώνει επίσης το ρόλο γενετικών παραγόντων. Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός Y402H του γονιδίου CFH (παράγοντα συμπληρώματος H) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (1q32) έχει θετική συσχέτιση με προχωρημένες μορφές ΗΕΩ<sup>34-38</sup>. Ακόμη πιθανολογείται η ύπαρξη και δεύτερου γονιδίου που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου<sup>39</sup>.

### 4. Το κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους πιο σταθερούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης προχωρημένης ΗΕΩ. Ο μηχανισμός δράσης του πιθανολογείται ότι έχει σχέση με παράγοντες που προκαλούν μείωση των χρωστικών της ωχράς (καροτενοειδή), της χοριοειδικής κυκλοφορίας, των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ουσιών του ορού και, τέλος, επιδρούν στη λειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα προκαλεί διπλάσιασμα του κινδύνου ανάπτυξης ΗΕΩ<sup>40</sup>, καθώς και ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του αριθμού πακέτων που καπνίζονται ανά έτος και του κινδύνου ανάπτυξης προχωρημένης ΗΕΩ. Επίσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για όσους υποβάλλονται σε παθητικό κάπνισμα. Διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο<sup>41</sup>.

### 5. Η αθηροσκληρόυνση

Ο ρόλος της προβάλλεται από το αγγειακό θεωρητικό μοντέλο παθογένειας της ΗΕΩ. Έχει βρεθεί ότι άτομα με υψηλά επίπεδα LDL ή χαμηλά επίπεδα HDL είχαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΕΩ<sup>9,16,42</sup>.

Στις περισσότερες μελέτες δεν προκύπτει συσχέτιση



μεταξύ επιπέδων λιπιδίων ή κλινικών επιπτώσεων της αθηροσκλήρυνσης (έμφραγμα, εγκεφαλικά) και ΗΕΩ.<sup>8,9,16,30,42</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η θεραπεία με στατίνες συνοδεύεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης υπαμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς με ΗΕΩ.<sup>18</sup> Δεν υπάρχουν όμως συνεπή επιδημιολογικά ή κλινικά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν σταθερά το όφελος από τη λήψη αντι-λιπιδαιμικών (στατινών) σε σχέση με την ΗΕΩ.<sup>43,44</sup>

## 6. Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών

Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS) έδειξε ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών/βιταμινών καθυστέρησε την πρόοδο της ΗΕΩ από μέτριας βαρύτητας σε βαριά σε ποσοστό 25% σε 5 χρόνια<sup>22,23</sup>. Παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και στην Rotterdam Study. Πρόσληψη υψηλών δόσεων β-καροτίνης, βιταμίνης C, βιταμίνης E και ψευδαργύρου συνοδεύτηκαν με μείωση 35% του κινδύνου εξέλιξης της ΗΕΩ<sup>45</sup>. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν το υπόβαθρο της πρόσφατης αυξημένης τάσης συνταγογράφησης βιταμινούχων σκευασμάτων σε ασθενείς με ΗΕΩ.

## 7. Η υπέρταση

Η υπέρταση έχει ενοχοποιηθεί από καιρό, μέσω της θεωρητικής επίπτωσής της στη χοριοειδική κυκλοφορία, ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της ΗΕΩ. Δεν υπάρχουν όμως επιδημιολογικά ή κλινικά δεδομένα που να δείχνουν μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΕΩ σε όσους παίρνουν αντιυπερτασικά φάρμακα.<sup>46,27,30,42</sup>

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν κάποια συσχέτιση μεταξύ πίεσης παλμού (θεωρητικός δείκτης των ηλικιακών μεταβολών του κολλαγόνου και της ελαστικότητας στη μεμβράνη του Bruch) και συστολικής πίεσης με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αλλοιώσεων ΗΕΩ σε διάστημα 10 ετών<sup>7</sup>.

## 8. Η επέμβαση καταρράκτη

Το ιστορικό επέμβασης καταρράκτη στην αρχική εξέταση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Beaver Dam συσχετίστηκε με τετραπλασιασμό του κινδύνου εξιδρωματικής ΗΕΩ και τριπλασιασμό του κινδύνου γεωγραφικής ατροφίας 10 χρόνια αργότερα.<sup>5</sup> Παρόμοια δεδομένα βρέθηκαν και στη μελέτη Blue Mountains Eye study<sup>46</sup>.

Δεν είναι πάντως βέβαιο αν οι ασθενείς ανέπτυξαν ΗΕΩ εξαιτίας κάποιου παράγοντα που σχετίζεται με την επέμβαση καταρράκτη (χειρουργικό τραύμα, φλεγμονή, ...) ή αν επρόκειτο για ασθενείς οι οποίες ενοχλήσεις των οποίων οδήγησαν σε επέμβαση καταρράκτη, αλλά οφείλονταν και σε ήδη προϋπάρχουσα πρώιμη ΗΕΩ.

## 9. Ο διαβήτης

Έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου λόγω της επίδρασής του στο μελάγχρουν επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bruch και τη χοριοειδική κυκλοφορία. Οι περισσότερες όμως επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση του διαβήτη με ΗΕΩ.<sup>9,16,42</sup>

## 10. Η χρόνια φλεγμονή

Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι τα κύτταρα χρόνιας φλεγμονής που ανευρίσκονται στα ιστολογικά παρασκευάσματα ΗΕΩ συμμετέχουν στην παθογένειά της. Λίγες όμως επιδημιολογικές μελέτες έχουν βρει συσχέτιση δεικτών χρόνιας φλεγμονής (αριθμός λευκοκυττάρων, επίπεδα ινωδογόνου ή CRP) με την εξέλιξη της ΗΕΩ.<sup>13,27,30</sup>

Στη Beaver Dam, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στην αρχική εξέταση συνοδεύονταν με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πρώιμης ΗΕΩ στη 10ετία. Επίσης δύο ασθενείς με στοιχεία χρόνιας φλεγμονής συνοδεύονταν από αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης προχωρημένης ΗΕΩ: η ουρική αρθρίτιδα και το πνευμονικό εμφύσημα<sup>47</sup>.

Η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν συνοδεύονται με μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΕΩ<sup>48</sup>. Πρόσφατα έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων CRP και ομοκυστεΐνης και ΗΕΩ.<sup>49,50</sup>

## 11. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία

Έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας λόγω θεωρητικής βλάβης στο μελάγχρουν επιθήλιο. Δεν έχει βρεθεί όμως συσχέτισή της με την ΗΕΩ<sup>10</sup>. Ενδέχεται τα μέχρι σήμερα ευρήματα να πάσχουν από ανεπαρκή σχεδιασμό των μελετών όσον αφορά τη μέτρηση της έκθεσης στην υπεριώδη, ενώ υπάρχουν και αντικρουόμενες συσχετίσεις όσον αφορά την επίδραση της παρατεταμένης έκθεσης στο ηλιακό φως.

## 12. Οφθαλμικοί παράγοντες (ανοιχτόχρωμες ίριδες, πυρηνική σκλήρυνση του φακού, και υπερμετρωπία)

Στη μελέτη Rotterdam για κάθε διοπτρία αύξησης της υπερμετρωπίας υπήρχε αύξηση 5% της πιθανότητας ανάπτυξης ΗΕΩ<sup>21</sup>. Δεν επιβεβαιώθηκε όμως στην Beaver Dam, ούτε στην Blue Mountains Eye Study. Ομοίως δε βρέθηκε συσχέτιση με το χρώμα της ίριδας<sup>11,17</sup>.

Στη Beaver Dam, η παρουσία πυρηνικής σκλήρυνσης του φακού βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση πρώιμης, αλλά όχι προχωρημένης ΗΕΩ<sup>8</sup>.

## 13. Δείκτης μάζας σώματος

Σε μια από τις τελευταίες αναφορές της AREDS φάνηκε ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν γεωγραφική ατροφία<sup>23</sup>.



## Summary

# Epidemiological factors concerning age related macular degeneration. Review

ST. GONTOLIAS, M. TSILIMPARIS

Eye Dep. of University of Kreta

In the current study we review the recent literature concerning epidemiological factors of age-related macular degeneration. Factors like age, race, drusen, family history, smoking, antioxidants, chronic inflammation, atherosclerosis, hypertension, UV-radiation, cataract, obesity and diabetes are studied. Population - based studies have shown the great importance of factors like age, presence of drusen, smoking and genetics in the pathogenesis of age-related macular degeneration. For the evaluation of factors like antioxidants and obesity, for which recent indication exists for causative relation with ARMD, additional studies will be needed in the future.

**Key words:** Age related macular degeneration, epidemiology, age, race, drusen, family history, smoking, antioxidants, atherosclerosis, hypertension, obesity, diabetes, cataract, UV-radiation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klaver CC, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 583-8
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
3. Klein R, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104: 7-21.
4. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2002;109:1767-1779.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: The Beaver Dam Eye study. *Am J Epidemiol* 2002;156: 589-598.
6. Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye study. *Am J Epidemiol* 2001;154:207-211.
7. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110: 1273-80.
8. Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1551-1558.
9. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2003;110:1273-1280.
10. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-250.
11. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2003;110:1526-1533.
12. Klein R, et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 1203-10.
13. Klein R, Clegg L, Cooper LS, et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203-1210.
14. Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: The Blue Mountains Eye study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121:658-663
15. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120: 1357-1363.
16. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-587.
17. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The Blue Mountain Eye study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-1363.
18. Delcourt C, Michel F, Colvez A, et al., for the POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237-249.
19. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995;102: 205-210.
20. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: Follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study [Erratum. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 955]. *Arch Ophthalmol* 2003;121:519-526.
21. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: The Rotterdam study. In-



- vest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3778-3782.
22. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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 Report No. 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417-1436.
23. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. Ophthalmology 2005;112:533-539.
24. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol 2006;124:529-35.
25. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology 1991;98:1128-1134.
26. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. Prog Retin Eye Res 1999;18:371-389.
27. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. Ophthalmology 1999;106:1056-1065.
28. Tong L, Lai M, Klein R, Varma R, LALES Group. Prevalence of age-related maculopathy (ARM) in a population-based cohort of adult Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study (LALES). Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2107.
29. Munoz BE, West SK, Klein R. Prevalence and risk factors for age related macular degeneration in a population based sample of US Hispanics: Proyecto VER. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3154.
30. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health study. Ophthalmology 2003;110:25-33.
31. Bjornsson OM, Kinge B, Syrdalen P, Bird AC, Leung I, Peto T. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population-Oslo Macular study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3082.
32. Jonasson F, Arnarsson A, Sverrisson T, et al. 5-year incidence of age-related maculopathy-Reykjavik Eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3083.
33. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy: Population-based familial aggregate study. Arch Ophthalmol 1998;116:1646-1651.
34. Zarepari S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J, Hoh 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;77:149-53. Epub 2005 May.
35. Despret DD, Klaver CC, Witteman JC, Bergen AA, Kardys I, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. JAMA. 2006;296:301-9.
36. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 15;308:385-9.
37. Schaumberg DA, Christen WG, Kozlowski P, Miller DT, Ricker PM, Zee RY. A prospective assessment of the Y402H variant in complement factor H, genetic variants in C-reactive protein, and risk of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:2336-40.
38. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, 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;47:536-40.
39. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, 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;14:3227-36.
40. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. Br J Ophthalmol 2005;89:550-3.
41. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. Genetic Factors in AMD Study. Br J Ophthalmol 2006;90:75-80.
42. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology 2004;111:1280-1287.
43. van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, Stricker BH. Cholesterol lowering drugs and risk of age related maculopathy: Prospective cohort study with cumulative exposure measurement. BMJ 2003;326:255-256.
44. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Danforth LG, Cruickshanks KJ. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 2003;121:1151-1155.
45. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. JAMA 2005;294:3101-7.
46. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and development of age-related macular degeneration in 5 years: Pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains Eye studies. Ophthalmology. 2005;112:329-340.
47. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 2003;121:674-678.
48. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, et al. Age-related maculopathy in a randomized trial of low-dose aspirin among US physicians. Arch Ophthalmol 2001;119:1143-1149.
49. Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2005;112:2076-80.
50. Seddon JM, George S, Rasner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. Arch Ophthalmol 2005;123:774-82.