

QUADERNI di OFTALMOLOGIA

Programma di Aggiornamento Continuo

L'OFTALMOLOGIA DI GENERE



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

L'OFTALMOLOGIA DI GENERE

COORDINATORI

Vincenzina Mazzeo

Luisa Pierro

Teresa Rolle

Cristina Tarabbia

AUTORI

Emanuela Bonci

Beatrice Brogliatti

Alvin Eisner

Marek Glezerman

Valeria Manicardi

Vincenzina Mazzeo

Luisa Pierro

Teresa Rolle

Cristina Tarabbia



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1869 a difesa della vista

QUADERNI di OFTALMOLOGIA

Programma di aggiornamento continuo

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente

Matteo Piovella

Vice Presidente Vicario

Marco Nardi

Vice Presidente

Antonio Mocellin

Segretario Tesoriere

Teresio Avitabile

Vice Segretario

Alberto Montericcio

Consiglieri

Romolo Appolloni

Emilio Campos

Michele Coppola

Stefano Gandolfi

Edoardo Midena

Stefano Miglior

Antonio Rapisarda

Scipione Rossi

Pasquale Troiano

Lucio Zeppa

Revisori dei Conti Effettivi

Rosario Giorgio Costa

Luca Capoano

Stefano Conticello

Revisore dei Conti Supplente

Gian Primo Quagliano

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Coordinatori

Vincenzina Mazzeo

Luisa Pierro

Teresa Rolle

Cristina Tarabbia

EDITING - IMPAGINAZIONE

FGE S.r.l. - Fabiano Gruppo Editoriale

Regione Rivelse 7/F - 14050 Moasca AT

Tel. 0141 1706694 - Fax 0141 856013

E-mail: info@fgeditore.it

STAMPA

FGE S.r.l. - Fabiano Gruppo Editoriale

Regione Rivelse 7/F - 14050 Moasca AT

Tel. 0141 1706694 - Fax 0141 856013

E-mail: info@fgeditore.it

ISBN: 978-88-97929-57-4

Finito di stampare nel mese di: novembre 2016

Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte può essere riprodotta in alcuna forma (per fotocopia, microfilm o altri procedimenti) senza il consenso scritto dell'Editore e degli Autori. Dati, figure, opinioni ed affermazioni qui pubblicati sono di esclusiva responsabilità degli Autori e non riflettono necessariamente i punti di vista dell'Editore. Manoscritti e materiale iconografico inviati all'Editore per la pubblicazione non saranno restituiti. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.

AUTORI

Emanuela Bonci

*Libera Professionista
Roma*

Beatrice Brogliatti

*Professore Associato
Dipartimento di Scienze Chirurgiche-Clinica Oculistica, Università degli Studi di Torino*

Alvin Eisner

*Professore aggiunto, Istituto sull'invecchiamento, Università di Stato, Portland (OR)
Scuola di Sanità pubblica, Università Scienza&Salute dell'Oregon, Portland (OR-USA)*

Marek Glezerman

*Professore già Direttore, dell'Ospedale Femminile, Centro Medico Rabin.
Responsabile della Medicina di Genere, Università di Tel Aviv
Direttore del Centro di Ricerca sulla Medicina di Genere, Centro Medico Rabin,
Tel Aviv (Israele)*

Valeria Manicardi

Dipartimento internistico, Ospedale di Montecchio, AUSL di Reggio Emilia

Vincenzina Mazzeo

*Già Professore Associato, Clinica Oculistica Università di Ferrara.
Già Primario UOC Oculistica, ASL 2, Feltre (BL)
Professore associato aggiunto Weill Medical College, Cornell University New York,
NY, USA*

Luisa Pierro

*Responsabile del servizio di Diagnostica per immagini, Clinica Oculistica
Università Vita- Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano*

Teresa Rolle

*Ricercatore Confermato, Professore aggregato
Dipartimento di Scienze Chirurgiche-Clinica Oculistica
Università degli Studi di Torino*

Cristina Tarabbia

*Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Professore a contratto Università degli Studi di Ferrara
Comitato Scientifico Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere*

La Società Oftalmologica Italiana ringrazia

Alcon A Novartis
Division

 **Allergan**


FARMIGEAV


Thea
FARMIA

per il contributo che ha consentito la realizzazione dei

QUADERNI DI OFTALMOLOGIA
Programma di Aggiornamento Continuo

INDICE

	INTRODUZIONE	9
<i>CAPITOLO 1</i>	COS'È LA MEDICINA DI GENERE. LE STORIE	11
	1a. La Medicina di genere e sesso specifica	13
	1b. Dalla parte di chi osserva	17
	1c. Sesso, occhi e visione: una storia personale	25
<i>CAPITOLO 2</i>	LE BASI BIOLOGICHE DELL'OFTALMOLOGIA DI GENERE	37
<i>CAPITOLO 3</i>	LA CORNEA E L'OCCHIO SECCO	63
<i>CAPITOLO 4</i>	IL GLAUCOMA	77
<i>CAPITOLO 5</i>	IL VITREO E LA RETINA	87
	5a. Distacco posteriore di vitreo e distacco di retina regmatogeno	89
	5b. Differenze anatomico–funzionali nella retina normale e nella degenerazione maculare legata all'età, nella corioretinopatia sierosa centrale, nei fori maculari idiopatici e nella miopia	95
	5c. Malattia di Coats	107
	5d. Diabete e retinopatia diabetica	111
<i>CAPITOLO 6</i>	ONCOLOGIA E GENERE	119

INTRODUZIONE

Nel 2010 Giorgio Tassinari, incaricato dell'organizzazione di un simposio su occhio e gravidanza da tenersi al Congresso SOI del Maggio successivo, mi volle come co-moderatore. Nel prepararne l'introduzione mi resi conto che l'occhio era, ed è, l'organo che, al di là dell'apparato riproduttivo e degli organi sessuali secondari, subisce il maggior numero di variazioni durante questo periodo a paragone, ad esempio, degli apparati uditivo e dentario. Nella ricerca bibliografica mi imbattei in tre pubblicazioni la prima, del 1996, di un'oculista norvegese dal titolo "Women and men - - Same eyes?", la seconda che riportava la localizzazione dei recettori ormonali nei diversi tessuti oculari e la terza che metteva in evidenza le differenze di prevalenza nei due sessi di diverse patologie oculari, alcune molto nette e non legate ad alterazioni genetiche. Per essere sicura di non dire "corbellerie" riguardo alla gravidanza, come avrebbe detto il prof. Antonio Rossi, trovai aiuto in due colleghe Cristina Tarabbia e Debora Romano esperte di Medicina di Genere avendo già prodotto, per l'OMCeO di Ferrara, alcune pubblicazioni su questa materia, ancora ignota ai più, e nella quale si inserisce ora anche l'oculistica. Anche le oratrici del simposio, però, nel prepararsi approfonditamente, avevano riscontrato queste differenze nei campi loro assegnati, e fu Beatrice Brogliatti che suggerì di portare avanti questa "Oftalmologia di Genere", il che avvenne, però, solamente nel 2014 con due corsi ai congressi SOI. Il primo, che in termini teatrali fu "un forno", ebbe però in platea due uditori illustri folgorati dall'argomento, ed il secondo un discreto successo.

Il Consiglio Direttivo SOI ha quindi deciso la preparazione di questo Quaderno che non può, e non deve, essere considerato un volume di testo, ma vuole portare all'attenzione e stimolare la curiosità delle colleghe e dei colleghi su queste differenze che esistono e sono attualmente giustificate da un numero sempre più crescente di ricerche anche se, per alcune di esse, siamo ancora lontani dal comprenderne i meccanismi patogenetici.

Per la prima volta nella storia dei Quaderni vi è la contribuzione di due autori stranieri: un ginecologo il prof Marek Glezerman, presidente della Società

Internazionale di Medicina di Genere (IGM) conosciuto al congresso della Società a Berlino nel Settembre 2015, in quanto, a mio avviso, l'oculistica non deve essere disgiunta da qualche notizia relativa a questa nuova medicina (però devo onestamente dichiarare eravamo solo due oculiste a partecipare), e di Alvin Eisner, oculista statunitense di Portland (OR) che, effettuando le proprie ricerche, soprattutto di elettrofisiologia, ha riscontrato nelle risposte differenze di genere del tutto inaspettate e si è chiesto il perché.

Spero per questo di non essere tacciata di esterofilia.

Alcune precisazioni:

- il termine "Oftalmologia di Genere" non ha un battesimo ufficiale e/o imprinting, l'unica pubblicazione che lo ha utilizzato è di Chuo e Coll.(2006) a proposito del foro maculare nelle donne, ma è sempre stata utilizzata, "fuori sacco", nel riferirsi alla coroidoretinopatia sierosa centrale negli uomini.

Da ciò discende che come la Medicina di Genere NON è la medicina delle donne, l'Oftalmologia di Genere NON riguarda solo il sesso femminile perché, volendo proprio essere completi, si dovrebbero aggiungere anche i soggetti transessuali;

- questi Quaderni purtroppo non coprono tutte le aree dell'oftalmologia in cui si possono riscontrare differenze fra i due sessi, l'estesa bibliografia fornirà le basi agli interessati che volessero approfondire l'argomento.

Vincenzina Mazzeo

Le colleghe coordinatrici di questi Quaderni mi hanno lasciato l'onore di questa introduzione condividendone con entusiasmo la filosofia.

Capitolo 1

Cos'è la Medicina di Genere. Le Storie



**Prof.
Marek Glezerman**



**Prof.ssa
Vincenzina Mazzeo**



**Dr.
Alvin Eisner**

La Medicina di genere e sesso specifica

Prof. Marek Glezerman

La medicina di genere è probabilmente uno dei cambiamenti universali più importanti che riguardano la medicina di oggi. Essere maschio o femmina è il risultato della nostra costituzione cromosomica. Essere maschile o femminile è una categorizzazione diversa, e definita dalla funzione che attualmente giochiamo nella nostra società, dal tessuto sociologico del nostro ambiente, dai ruoli, funzioni ed abitudini assegnati dalla società a uomini e donne e dalle aspettative che una data società ha determinato per i suoi membri. Entrambe le differenze biologiche tra uomini e donne e le implicazioni ambientali, e cioè che la sociologia definisce come “genere”, hanno profonde influenze sulla nostra salute. “La Medicina basata su genere e sesso” riguarda le differenze fisiologiche e fisiopatologiche delle funzioni corporee tra uomini e donne.

La maggior parte delle malattie e dei farmaci sono stati studiati nei soli uomini

Sia fisiologicamente e fisiopatologicamente, le donne sono generalmente viste come qualcosa di simile “a piccoli uomini”, anche se presentano genitali

diversi e la capacità di dare alla luce i bambini. La maggior parte delle malattie sono state studiate quasi esclusivamente negli uomini, la maggior parte dei farmaci sono stati sperimentati nei soli uomini, ed in termini di farmacocinetica la grande variabilità dei cambiamenti fisiologici delle donne durante il ciclo mestruale è stata trascurata. Così, la nostra conoscenza sui farmaci più utilizzati e sulle malattie deriva quasi esclusivamente da una ricerca maschio-centrica.

Le differenze di comportamento dei corpi maschili e femminili.

Differenze funzionali fondamentali tra gli uomini e le donne riguardano quasi tutti gli organi e sistemi del corpo umano. Il sistema gastrointestinale, ad esempio, funziona in modo diverso tra uomini e donne. Rispetto agli uomini, le donne soffrono più spesso di colite o del morbo di Crohn, quattro volte di più di calcolosi della colecisti e soffrono cinque volte di più di sindrome dell'intestino irritabile. I polmoni del sesso femminile sono più vulnerabili rispetto ai polmoni degli uomini alla malattia. L'ipertensione polmonare, l'asma e la pneumopatia ostruttiva

cronica sono generalmente più gravi nelle donne che negli uomini. Il cancro al polmone nelle donne è in costante aumento ed è attualmente considerato come il tumore più mortale nelle donne rappresentando negli USA il 25% di tutti i decessi per cancro con un tasso di letalità superiore a quello per il tumore al seno.

In oftalmologia, ci sono, tra gli altri, studi sulle differenze di genere nei risultati della chirurgia della cataratta¹, su esiti correlati al genere nel linfoma degli oculari² e differenze di genere associate alle uveiti³. Nella fascia di età superiore ai 40 anni i soggetti ipo o non vedenti sono donne⁴.

Ancora più sorprendenti sono le idee sbagliate ancora prevalenti relative alle malattie cardiovascolari nelle donne. Si assume comunemente che gli uomini abbiano più probabilità di soffrire di malattie cardiache rispetto alle donne.

Questo è vero perché prima della menopausa le donne godono di una certa protezione da attacchi di cuore a causa degli steroidi sessuali. Dopo la menopausa, le donne diventano le prime nelle casistiche e attualmente muoiono ogni anno più donne per malattie cardiovascolari che per tutti i tumori messi assieme. Un'altra importante area di differenza di genere è il dolore. Le donne percepiscono il dolore in modo differente, hanno soglie diverse per il dolore, e reagiscono in modo diverso agli analgesici. Tuttavia, sono spesso prescritti alle donne farmaci che possono essere meno efficaci o addirittura dannosi.

Breve storia della Medicina di Genere e Sesso Specifica

Come spesso accade nella storia dei processi evolutivi, è piuttosto difficile individuare un evento specifico o una situazione che abbiano dato origine alla Medicina di Genere e Sesso Specifica. Senza dubbio, il movimento femminista a partire dal movimento delle suffragette in Inghilterra nel tardo 19° secolo e successivamente, il movimento di liberazione della donna in metà degli anni sessanta del secolo scorso, l'introduzione dei contraccettivi orali e tante altre tappe importanti hanno spianato la strada alla nascita dell'angolo della medicina relativo alla salute delle donne.

A mia conoscenza, il primo libro indirizzato specificamente alle differenze di sesso è stato pubblicato nel 1976⁵. Nel 2001, il National Institute of Health (NIH) ha pubblicato un libro fondamentale sul tema⁶ e ad oggi, abbiamo un elenco di tutto rispetto di libri di testo⁷⁻¹⁰. Esistono anche libri per il grande pubblico¹¹ e riviste scientifiche dedicate al genere ed alla medicina sesso-specifica. L'ufficio di ricerca sulla salute della donna del NHI è stato fondato nel 1990 e mira a rendere la ricerca sulla salute delle donne più estesa. Nel 1993 è stata lanciata una monumentale campagna sulla salute delle donne, sponsorizzata dal NIH che ha arruolato più di 160.000 donne e prodotto finora oltre 1.500 studi scientifici innovativi.

In numerose università leader a livello mondiale la Medicina di Genere è diventata una parte integrante degli studi medici e sono state istituite borse di studio e corsi di perfezionamento post

specializzazione (“fellowship”) con argomento la salute delle donne. Centri per la medicina basata sul genere sono attivi presso prestigiose istituzioni accademiche di tutto il mondo e la Società Internazionale per la Medicina di Genere (IGM) è attiva dal 2002 (www.isogem.com). L’IGM è un’organizzazione ombrello per società nazionali e professionali dedicate allo studio delle differenze di genere e sesso-specifiche. Le nostre società e le organizzazioni membro sono presenti in Austria, Germania, Italia, Israele, Giappone, Svezia e negli Stati Uniti, esse, assieme ai singoli membri di paesi senza società specifiche, superano i 720 soci e stiamo crescendo costantemente. Le società nazionali membri dell’IGM or-

ganizzano programmi educativi diversificati, hanno organizzato fino ad ora 7 congressi internazionali e numerosi laboratori nazionali, incontri scientifici e workshops. Il prossimo VIII Congresso Internazionale avrà luogo a Sendai (Giappone) dal 14 al 16 Settembre 2017.

La quantità di progetti di ricerca condotti e pubblicati si moltiplica di giorno in giorno. Tuttavia questo è solo l’inizio. Questo è il momento di intraprendere un viaggio realmente interdisciplinare e di investire gli sforzi accademici e clinici al fine di stabilire la medicina di genere come parte integrante del nostro modo di insegnare e di applicare la medicina moderna a beneficio di donne e uomini in egual maniera.

BIBLIOGRAFIA

1. Lundqvist B, Mönestam E. Gender-related differences in cataract surgery outcome: a 5-year follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2008;86: 543-8.
2. Plaisier M, Sie-Go DM, Berendschot TT et al. Ocular adnexal lymphoma classified using the WHO classification: not only histology and stage, but also gender is a predictor of outcome. *Orbit.* 2007;26 :83-8.
3. Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J et al. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol.* 2008;145: 472-9.
4. www.visionproblemsus.org
5. Teitelbaum MS. *Sex Differences.* Anchor Books, New York, 1976
6. Institute of Medicine. *Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter?* National Academy of Sciences, 2001
7. Legato MJ. *Principles of Gender-Specific Medicine.* Elsevier, 2010
8. *Handbook of Clinical Gender Medicine.* A cura di K Schenck-Gustafsson, PR DeCola, DW Pfaff, DS Pisetsky. Karger, 2012
9. Rieder A, Lohff B. *Gender Medizin. Geschlechtsspezifische Aspekte für die Klinische Praxis.* Springer, Wien&New York, 2008
10. McGregor A. *Sex and Gender in Acute care medicine.* Cambridge University Press, 2016
11. Glezerman M. *Gender Medicine.* Overlook Duckworth Press, New York&London, 2016

Dalla parte di chi osserva

Prof.ssa Vincenzina Mazzeo

L'abstract della pubblicazione di Anne Midelfart nel 1996¹ sottolinea che in oculistica pochi studi sono stati disegnati per investigare in modo sicuro le possibili differenze fra donne e uomini ma che sono a disposizione delle evidenze che dimostrano differenze significative fra maschi e femmine. L'autrice enfatizza l'importanza del genere nelle ricerche oftalmologiche focalizzandosi su alcune conoscenze relative alle differenze di sesso delle componenti oculari relativamente alla chirurgia della cataratta e alle influenze degli ormoni femminili sulla cornea. Nelle conclusioni essa sottolinea che tali differenze potrebbero essere importanti non solo dal punto di vista teorico ma anche pratico, e, soprattutto, che entrambe i sessi dovrebbero essere egualmente rappresentati negli studi clinici, cosa, fino ad ora, non tenuta in gran conto soprattutto negli studi farmacologici².

Nell'abstract vengono utilizzati due termini per identificare le differenze fra maschie e femmine: genere e sesso.

L'OMS però ha dato una definizione al genere (who.int/gender-equity-rights/understanding/gender-definition) intendendo con questo termine ciò che è in relazione ad una caratteristica sociale e

che quindi può variare da società a società e nel tempo.

Per sesso si intende, invece, quello legato alle differenze biologiche e fisiologiche fra maschi e femmine.

Questa differenza è sottolineata anche nel titolo della pubblicazione "Sex- and gender-based differences in healthy and diseased eyes"³. Le autrici, dichiarano che, nell'analisi della letteratura, molti autori sfortunatamente usano i due termini interscambiandoli e che, quindi, non è sempre semplice differenziare se la patologia in esame sia legata al sesso biologico od ai problemi di accesso alle cure che, purtroppo ancora oggi, le donne hanno in diverse parti del modo. In una complessa ma esaustiva tabella le autrici considerano tutte le variazioni e/o alterazioni che un occhio "femminile" può subire "in tutte le sue componenti" suddividendole con un criterio di tipo anatomico in alcuni casi, di tipo patologico, locale o sistemico, in altre, con particolare riferimento alle malattie autoimmuni e con citazione, ovviamente, di tutte le variazioni, nel bene e nel male, legate allo stato di gravidanza, per finire a quelle di tipo sociale (discriminazione, mancato accesso alle cure, abusi domestici e non) (Tabella 1b.1).

Tabella 1b.1 Condizioni oculari legate al sesso femminile (Da Wagner e Coll.² mod.)

Sede	Segni clinici	Condizioni associate
Lacrime	Occhio secco	Sintomi da occhio secco
	Ghiandole lacrimali	Scarsa lacrimazione si presenta specialmente e con più frequenza durante gravidanza, uso di contraccettivi orali, post-menopausa proprio quando i livelli di androgeni diminuiscono. Ghiandole lacrimali più piccole, acini piccoli, minor numero di acini e di recettori beta-adrenergici, ridotta secrezione di IgA
	Ghiandole di Meibomio	Estrogeni associati alla riduzione di volume e dell'attività della ghiandola e della produzione lipidica Livelli più bassi di lipidi tra i 20-29 anni
	Tests per l'occhio secco	Break-up time più basso Test al rosso fenolo ridotto Maggiore evaporazione del film lacrimale Aumentata osmolarità con l'età
Palpebre	Ammiccamento	Ammiccamento più frequente nella lettura (F>M) Ammiccamento più frequente in donne che assumono contraccettivi orali
	Ectropion	Prevalenza F<M
	Spessore	Variazioni dello spessore corneale durante il ciclo mestruale Cornea più spessa durante la gravidanza Cornea più sottile e occhio secco nella post-menopausa
	Topografia	Cornea più curva Variazioni della superficie corneale durante il ciclo mestruale Curvatura della cornea aumenta durante la gravidanza e con l'uso di contraccettivi orali
Cornea	Sensibilità	Sensibilità si riduce durante l'ovulazione e la gravidanza
	Disordini più comuni o severi nel sesso femminile	Cheratite puntata superficiale di Thygeson
	Disordini meno comuni e severi nel sesso femminile	Distrofia endoteliale corneale di Fuchs Congiuntivite primaverile Gerontoxon

	Chirurgia	AV più bassa nelle donne in post-menopausa e in TOS sottoposte a PRK Regressione miopica nelle donne gravide dopo PRK Ipocorrezione nelle donne gravide dopo PRK Miglioramenti nella qualità di vita post LASIK Motivi di cheratoplastica: maggior prevalenza nel sesso femminile di cheratopatia bollosa da pseudofachia, ed afachica, edema, cheratite interstiziale, artrite reumatoide, distrofia endoteliale di Fuchs
Umore acqueo Dinamica e glaucoma	Profondità di camera anteriore	CA più bassa nel sesso femminile Riduzione del rapporto Profondità di CA/lunghezza assiale bulbo dopo i 50 anni Glaucoma maligno (lente locata più anteriormente, CA più bassa, facilitato il blocco cilio-lenticolare)
	Composizione dell'umor acqueo	Elevati livelli di PEDF (pigment epithelium-derived factor)
	PIO	Più alta rispetto al sesso maschile
		Più bassa durante la gravidanza particolarmente nell'ultimo trimestre Più alta in menopausa
	Glaucoma ad angolo aperto	Prevalenza M>F Prevalenza di emorragie del disco ottico F>M
	Sindrome da dispersione pigmentaria	Meno comune nel sesso femminile
	Glaucoma pseudoesfoliativo	Più comune nel sesso femminile
	Glaucoma ad angolo chiuso	Prevalenza di angolo stretto, angolo occludibile, glaucoma cronico ad angolo chiuso F>M
Lente e cataratta	Cataratta corticale e nucleare	Prevalenza F>M Diminuita incidenza di cataratta corticale sotto TOS, aumentata durante gli anni riproduttivi
Uveiti	Uveiti più comuni nel sesso femminile	Artrite reumatoide giovanile Malattia di Beçhet

	Uveiti meno comuni nel sesso femminile	<i>Human T-cell lymphocitotropic virus</i> di tipo 1
Retina	CRSC	Meno comune nel sesso femminile, associata allo stato gravidico
	Malattia di Coats	Meno comune nel sesso femminile
	DMLE	Rischio maggiore nel sesso femminile di DMLE neovascolare e atrofica precoce e bilaterale Menopausa tardiva e/o un periodo più lungo tra il menarca e la menopausa sono associati a maggiore incidenza di atrofia geografica
	Fori maculari idiopatici	Prevalenza F>M e fori più larghi nel sesso femminile
	Retinopatia diabetica	Prevalenza maggiore nelle donne di colore che negli uomini Rischio più alto di una maggior riduzione del campo visivo o di vitrectomia Disturbi del comportamento alimentare più frequenti nelle donne Gravidanza è fattore di rischio di progressione
Circolazione oculare	Occlusione vena centrale della retina	Diminuito rischio durante la post-menopausa per la presenza di estrogeni
Nervo ottico	Anatomia	Disco e rima del nervo ottico più piccoli, spessore RNFL medio più grande, maggiore area di sezione trasversa, minor rapporto cup/disc, minor rapporto cup/volume
	Pseudotumor cerebrali	Donne giovani e sovrappeso
	Condizioni che migliorano con la gravidanza	Uveiti, PIO
Condizioni sistemiche	Condizioni che peggiorano in gravidanza Condizioni autoimmuni più comuni nel sesso femminile	Diabete, ipertensione arteriosa, NOAA, emicrania, pseudotumor cerebrali LES, artrite reumatoide, miastenia gravis, sarcoidosi, disturbi della tiroide, sindrome di Sjogren, sclerosi multipla, arterite di Horton
	Disturbi alimentari	Anoressia nervosa più comune nel sesso femminile
	DR da tamoxifene	Usato nel trattamento del tumore mammario
Trauma	Abusi domestici	Prevalenza F>M di traumi oculari associati ad abusi domestici Altri tipi di traumi sono meno frequenti nel sesso femminile

TOS= terapia ormonale sostitutiva; PIO= pressione intraoculare; CSRC= corioretinite sierosa centrale; DMLE= degenerazione maculare legata all'età; NOAA: neurite ottica anteriore acuta

Un contributo italiano alla materia si è avuto, in modo molto silenzioso, da parte di Maria Tera Dorigo e Paolo Galli con "L'occhio in Ostetricia e Ginecologia"⁴, testo che sarebbe rimasto sconosciuto ai più se una ditta produttrice farmaci oftalmici non avesse stampato una brochure sull'argomento degli stessi autori⁵ diretta però, si badi bene, ai ginecologi in prima istanza e poi agli oculisti. Bisogna comunque sottolineare che le variazioni degli occhi femminili durante la gravidanza continuano ad avere l'attenzione degli oculisti, infatti negli anni dal 2001 al 2014 sono stati pubblicati ben 14 lavori sull'argomento. Nelle femmine occhio ed apparato riproduttivo restano quindi collegati e non solo perchè "Tutte e due le specialità aspettano una dilatazione" come ha sentenziato molto seriamente un collega canadese noto per le sue battute fulminanti.

Nel frattempo una serie di studi anatomici e fisiologici di base, anche su animali da laboratorio, ha permesso di rivelare la presenza di recettori ormonali in tutti i tessuti oculari⁶⁻⁷ (Capitolo 2) **presenza ed attività** che sono la "conditio sine qua non" si possano giustificare queste differenze, presenza non confermata solamente nella sclera ed nel vitreo. Quest'ultimo, però, non è per questo, escluso a priori da una influenza del genere, anzi tutt'altro, come è stato riscontrato in passato riguardo alla sua composizione⁸, all'età in cui se ne verifica il distacco posteriore⁹⁻¹⁰ (Cap. Vitreo).

Ricerche anatomiche e funzionali hanno condotto ad una serie di evidenze

che sono alla base della pubblicazione di un numero speciale della rivista Current Eye Research¹¹ contenente ben 13 articoli sulle differenze fra gli occhi dei due generi, ed hanno permesso ad Alvin Eisner, nel primo di essi, di affermare che, il principio che gli ormoni sessuali steroidei "...hanno effetti significativi su quasi tutte le cellule, i tessuti e organi del corpo"¹², deve essere applicato all'apparato visivo tenendo presente che entrambe le classi di ormoni sono attivi in entrambe i sessi e che possono venir prodotti localmente anche in tessuti non gonadici. Per questo motivo questo numero speciale della rivista considera anche le differenze di genere della visione a livello cerebrale, di come uomini e donne elaborino in modo differente gli impulsi visivi, di come differiscano di comportamento in corso di patologie neuro-oftalmologiche, ed in una serie di altre patologie, che purtroppo non hanno trovato spazio in questa rassegna. Questa breve storiografia non può essere esente da un accenno al rapporto genere / età che crea talvolta un fattore di confusione di cui bisogna tener conto¹³ (Tabella 1b.2). L'esempio più calzante è quello della maculopatia legata all'età, le donne vivono più a lungo quindi dopo un certo decennio rappresentano la maggioranza dei soggetti affetti perchè sono la maggioranza dei soggetti viventi ma questo non vuol assolutamente dire che non vi possa essere un'influenza del genere. In Italia al 1° Gennaio 2016 per le età superiori agli 80 anni le femmine rappresentano il 71,96% della popolazione. Il foro maculare idiopatico al IV stadio

Tabella 1b.2 Disturbi correlati all'età nel sesso maschile e femminile (Da Zettemberg,¹³ mod)

Malattie oculari/ cause di disturbi visivi	Prevalenza/ Incidenza RR o OR	Effetto degli estrogeni endogeni ed esogeni	Patogenesi suggerita
A. Prevalenza più alta nel sesso femminile			
Cataratta legata all'età	65-74 aa M: 14-20%, F: 24-27%	Vantaggioso il menarca precoce/menopausa tardiva No associazione con periodo fertile Protettivi i Co/HRT Nessun effetto o rischio aumentato dall'HRT	Fattori genetici Stress ossidativo
Glaucoma ad angolo chiuso (ACG)	OR F/M: 2,07 RR F/M: 2,4 ratio F/M: 5:1 IR F/M 10,6:5,5 per 100'000		Fattori anatomici
B. Prevalenza M=F o dati contrastanti			
DMLE	Prevalenza M/F sovrapponibile: 65-74 aa, M: 6,8%, F: 9,2% ≥ 85 aa, M: 29%, F: 27% Rischio aumentato nel sesso F: Drusen medie: OR 1,20, 95% IC 1,01-1,43; OR 1,13, 95% IC 1,01-1,26; Drusen grandi: M: 8,1%, F: 19,6% DMLE neovascolare: OR 1,2; 95% IC 1,0-1,5	Vantaggioso il menarca precoce/menopausa tardiva No associazione con periodo fertile Protettivi i Co/HRT Nessun effetto o rischio aumentato dall'HRT	Stress ossidativo Infiammazione cronica Angiogenesi
Pseudoesfoliazione capsule (PEX) e Glaucoma pseudoesfoliativo (GPEX)	Incidenza maggiore nel sesso F: 12 aa incidenza: F:9,2%, M: 6,6% MVRR M/F: 0,32 95% IC: 0,23-0,46 Prevalenza PEX M/F sovrapponibile: 70-79 aa, M: 2,91%, F: 1,73% Prevalenza GPEX M/F sovrapponibile: 70-79 aa, M: 31,3%, F: 40,5%		Fattori genetici Fattori vascolari Esposizione al sole

C. Prevalenza più alta del sesso maschile			
Glaucoma primario ad angolo aperto	OR M/F: 1,37 OR M/F: 1,36	Rischio aumentato: menopausa precoce/Co Protezione: menarca precoce/ menopausa tardiva/TOS	Fattori genetici Neurodegenerazione Flusso sanguigno/ PP compromessi
Glaucoma da dispersione pigmentaria Retinopatia diabetica	RR M/F: 1,63 DM tipo 1, RDP avanzata; RR M/F: 1,17 DM tipo 2, presenza di RDP; RR M/F: 1,1 RR M/F: 2,1	Rischio diminuito: TOS Peggioramento durante la gravidanza	Fattori anatomici Autoimmunità (tipo 1)/ infiammazione Vascolari (tipo 1-2) Stress ossidativo Neuropatia (tipo 1-2)

IC=intervallo di confidenza, MVRR=multivariate risk ratio, RR=ratio rischio, OR=odds ratio, Co=contraccettivi orali, TOS=terapia ormonale sostitutiva, PP= pressione di perfusione; IR incidence ratio, F femmina, M maschi

è decisamente più frequente nel sesso femminile in una fascia di età (60-79) in cui, ad esempio, la popolazione media femminile in Italia è più numerosa di quella maschile del 3,42%¹⁴. Sempre per le stesse classi di età due censimenti della popolazione statunitense ad un decennio di distanza (2000-2010) dimostrano una prevalenza media della popolazione femminile del 55,29 % nel primo con un calo al 53,77% nel secondo, segno evidente di una aumentata longevità dei maschi.

A conclusione, e per ricollegarsi alle affermazioni di apertura di questa storia,

un accenno ad un editoriale dei curatori di un numero speciale di *Seminars in Ophthalmology*¹⁵ di quest’anno sulle ineguaglianze fra lo stato di salute e di malattia a livello oculare. Diseguaglianze sia termini di accesso alle cure, di loro differenze qualitative e risultati e nel quale essi pongono sesso e genere sesso e genere al primo posto della lista delle cause di queste diseguaglianze. Fa parte di questo numero speciale anche un articolo dal titolo “Ophthalmic disparities in transgender patients” segno evidente che qualcosa si sta muovendo.

BIBLIOGRAFIA

1. Midelfart A. Women and men--same eyes? *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74: 589-92.
2. Davis A. Females and Males: Same and Different? NHI Workshop Explores. NIH Record 2014, 66, 23
3. Wagner H, BA Fink, Zadnik K. Sex- and gender-based differences in healthy and diseased eyes. *Optometry.* 2008; 79: 636-52
4. Galli PA, Dorigo MT. *L'occhio in Ostetricia e Ginecologia.* Verduci Editore, 2012
5. Dorigo MT, Galli PA. *Medicina di genere: apparati visivo e riproduttivo femminili.* SOOFT Italia, 2014
6. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK et al. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1906-11
7. Gupta PD, Johar K, K. Nagpal K et al. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 274-84,.
8. Larsson L, Osterlin S. Posterior vitreous detachment. A combined clinical and physico-chemical study. *Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 223: 92-5
9. Sebag J. *The vitreous- structure, function and pathobiology.* Springer, 1989
10. Tozer K, Johnson MW, Sebag J. Vitreous ageing and posterior vitreous detachment. In *J Sebag Vitreous in Health and Disease.* Springer, 2014: 131-50
11. *Current Eye Research. Special Issue. Vol 40*
12. Eisner A. Sex, eyes, and vision: male/female distinctions in ophthalmic disorders. *current eye research* 2014; 40 : 96- 101
13. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas.* 2016; 83:19-26
14. www.tuttitalia.it/statistiche/
15. Daniels AB, Nathan NR, Kohanim S. Disparities in Eye Health and Disease: Where Are We in 2016? *Semin Ophthalmol.* 2016;31:295
16. Hollar MW, Zhang MM, Mawn LA. Ophthalmic disparities in ophthalmic disparities in transgender patients. *Seminars in Ophthalmology* 2016; 31: 426-31

Sesso, occhi e visione: una storia personale

Prof. Alvin Eisner

Ringrazio Vincenzina Mazzeo per l'invito rivoltomi a illustrare le circostanze che hanno dato vita al numero speciale¹ di *Current Eye Research*, dal titolo "Sesso, Occhi e Visione". Vorrei dire innanzitutto che all'inizio della mia carriera professionale non avrei mai potuto immaginare che una serie di eventi e rivolgimenti mi avrebbero indotto a riconoscere la necessità di pubblicare e promuovere questo numero speciale. Esprimo la mia gratitudine nei confronti del Dr. Robert Linsenmeier, capo-redattore di *Current Eye Research*, con cui ho avuto l'onore di collaborare, che ha riconosciuto l'importanza della problematica e mi ha sostenuto dall'inizio alla fine di questa mia opera.

Sebbene il numero speciale sia strutturato per settori specifici, questa mia narrazione personale segue un ordine cronologico, evidenziando con minor forza alcune preoccupazioni teoriche. Pertanto vorrei qui accennarvi: (1) ogni ricercatore deve esaminare con cura i dati provenienti dall'intera sua casistica, compresi i soggetti detti di controllo. (2) Ogni ricercatore deve guardarsi dal trarre conclusioni implicite, in particolare esaminando i dati empirici generali. (3) Anche se la variabilità nei dati

può costituire un fattore di disturbo, talvolta essa è la parte più importante dei dati. (4) Tutti i ricercatori devono dare ascolto ai soggetti in esame. (5) A volte le cosiddette "autorità" sono esperte in aree ristrette. (6) Siate aperti di mente. Anche se a suo tempo non l'avevo capito, questo lavoro trovò il suo primo impulso verso la fine degli anni '70, quando stavo seguendo il mio dottorato di ricerca guidato dal Professor Donald Macleod. Sia Don che il sottoscritto ritenevamo che l'argomento della mia tesi di dottorato (in psicofisica della visione – fotometria flicker e adattamento cromatico)^{2,3} avesse un interesse limitato per l'oftalmologia e nessuna attinenza alla ginecologia o al ruolo degli ormoni sessuali. Ma ero già aperto all'idea che fosse possibile combinare ambiti specifici di indagine, finora considerati come distinti gli uni dagli altri, scoprendo anche che la loro sintesi poteva produrre importanti e sorprendenti risultati. Ho anche scoperto che il recepimento di risultati inattesi può suscitare delle resistenze. Ma in questo caso ogni difficoltà è stata risolta grazie in parte alla mia tenacia e in parte alla nostra comune fiducia nel valore incontrastato delle prove. Mi sono scoperto

ottimista nei confronti del prevalere di dati precisi e idee corrette. (Nota: i dispositivi per la valutazione psicofisica della densità del pigmento maculare attualmente utilizzati negli studi sulla degenerazione maculare impiegano una metodologia basata sulla fotometria flicker e l'adattamento cromatico).

Un altro impulso precoce derivò dai miei studi di dottorato : avevo infatti notato che uno dei nostri soggetti femminili esaminati presentava dati qualitativamente diversi da quelli di tutti gli altri². L'individuazione del soggetto quale portatrice obbligata per il daltonismo ha fornito l'ispirazione creativa per un altro studio in cui abbiamo dimostrato che talune portatrici di deficit di percezione del colore rosso-verde avevano (almeno) 4 invece che 3 fotopigmenti nei loro coni⁴. Anche se questo dato non considerava il ruolo svolto dagli ormoni sessuali, esso stava tuttavia a dimostrare la possibilità di differenze individuali, dipendenti dal sesso e interpretabili.

La storia ora fa un balzo in avanti di circa 6-8 anni fino al momento in cui divenni Ricercatore Principale in una ricerca incentrata sull'applicazione della psicofisica della visione all'oftalmologia. Si può propriamente definire questa ricerca come traslazionale. Il mio compito era di mettere a punto esami strumentali in grado di prevedere l'insorgenza di una degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativo (DMLE)⁵. Anche se corretta, questa definizione univoca risultò più volte incompleta. In particolare, all'esame di un numero alquanto alto di sogget-

ti di controllo sani, ho riscontrato con sorpresa che la porzione mediata dai coni delle curve di adattamento al buio in alcuni casi non seguiva l'andamento esponenziale generalmente riscontrato⁶. Al contrario le curve di adattamento al buio mediate dai coni talvolta presentavano una biforcazione, anche quando il rilevamento dello stimolo era mediato da un'unica classe di coni. Questa osservazione ha portato a uno studio sull'adattamento al buio⁷ condotto secondo la tradizione della psicofisica della visione "di base", in cui soggetti allenati sono ampiamente testati attraverso una serie di sessioni sperimentali invece di sottoporre a una batteria di test fissi somministrati in un'unica sessione (essenzialmente si tratta di una serie di procedure condotte in parallelo) ogni singolo soggetto di un gruppo numeroso il cui reclutamento collettivo può durare anche anni, soprattutto se si adottano rigorosi criteri di inclusione / esclusione. Che io sappia non vi era nei miei risultati alcuna differenza dovuta al sesso, ma la mia intuizione per cui la "saggezza convenzionale" potrebbe a volte essere errata cominciò a mettere radici. Ho anche cominciato a pensare come variazioni delle condizioni di stimolo potrebbero essere utilizzate per rivelare o amplificare effetti veri e propri, altrimenti passati inosservati e interpretati come variabilità esogena o fattori di disturbo. Questo approccio potrebbe servire a conferire nell'alveo di uno studio sistematico differenze inter-individuali sottili o quantitative.

Più o meno nello stesso periodo, ho cominciato a osservare frammenti di dif-

ferenze dipendenti dal sesso nei soggetti di controllo delle mie ricerche sulla DMLE. Ad esempio, la frequenza a cui la densità del cristallino appare aumentare in correlazione all'età era significativamente maggiore nelle le femmine rispetto ai maschi⁶. Tuttavia, questo effetto poteva attribuirsi a un bias di selezione nel processo di reclutamento dei soggetti: forse soggetti anziani di sesso maschile accettavano il reclutamento solo in base alla percezione delle loro eccezionali condizioni di salute rispetto all'età. A prescindere, fu chiaro che si deve essere consapevoli del/dei ruolo/i potenziale/i di conclusioni implicite. Questo ragionamento cautelare consente di supporre l'esistenza di sottopopolazioni pertinenti, identificabili⁸ o no con prontezza, ma che potrebbero comunque essere talvolta legate a sesso o genere.

Con il progredire della mia ricerca, divenne sempre più evidente che i dati provenienti da quel gruppo di soggetti di controllo potevano essere essi stessi studiati con profitto. Cioè, il gruppo di soggetti di controllo, che rientrava in una serie di rigorosi criteri di inclusione/esclusione al fine di minimizzare gli effetti di fattori confondenti, conteneva una variabilità apprezzabile, biologicamente importante e suscettibile di analisi. La valutazione di tale variabilità (che poteva essere continua o discreta) e le sue origini hanno portato alla formulazione di nuove ipotesi e intuizioni. In altre parole, la variabilità stessa potrebbe essere significativa e non semplice fattore di disturbo che complica le comparazioni di tendenza centrale.

Nel 1991 ho pubblicato un testo su "profonde riduzioni di sensibilità flicker negli anziani"⁹ in cui dimostravo che circa il 5-10% dei nostri soggetti di controllo anziani manifestava – rispetto ad alcuni parametri di prova – perdite di sensibilità flicker così ingenti da suggerire l'abbandono completo di un percorso neurale, ma che erano più probabilmente attribuibili a un effetto "cane che si rincorre la coda" in cui lo stesso procedimento di misurazione induceva una diminuzione della risposta fisiologica allo stimolo modulato temporalmente. Tutti i soggetti con una profonda riduzione della sensibilità flicker erano donne. Questo risultato non era statisticamente significativo, ma mi ha fatto prendere in considerazione eventuali effetti sesso-dipendenti soprattutto perché la maggior parte dei soggetti con profonde riduzioni della sensibilità flicker avevano evidenziato uno o più segni clinici di glaucoma a bassa pressione (non diagnosticato).

Durante gli esami per le mie ricerche sulla DMLE, incominciai a descrivere anticipatamente ai nuovi soggetti l'aspetto che poteva assumere lo stimolo di prova al raggiungimento del valore soglia, cioè una volta diventato appena visibile. Una metodica standard per "isolare" la risposta dei coni sensibili alle lunghezze d'onda brevi (SWS) consiste nel far lampeggiare uno stimolo di prova a lunghezza d'onda breve su un fondo più esteso a lunghezza d'onda intermedia costante ("giallo") e, secondo l'aspettativa convenzionale, lo stimolo di prova fatto lampeggiare deve apparire bluastro oppure rossastro, o

una combinazione di queste due tonalità. Era quanto cercavo di descrivere anticipatamente ai soggetti nel modo più semplice e meno tecnico possibile. Perciò rimasi sorpreso quando un soggetto, dopo avermi corretto, mi descrisse lo stimolo di prova come “bianco”, imitato in seguito da altri! Quasi tutti i soggetti di controllo che hanno descritto lo stimolo di prova come “bianco” erano donne! E l'effetto legato al genere era statisticamente significativo! Ho segnalato questo risultato al Congresso del 1991 dell'International Research Group on Colour Vision Deficiencies, e la relazione che contiene questo risultato è inserita negli Atti del 1993¹⁰. Nonostante avessi richiesto alla mia tecnica, che stava completando l'esame di quasi tutti i soggetti quando ottenemmo ufficialmente i dati sulla denominazione del colore, di domandar loro una descrizione del colore per frazioni (es. X parti di rosso), lei aveva richiesto ai soggetti di descrivere il colore allo stimolo di prova come “lavanda”, “bianco” o “blu”. Questa signora aveva un estro artistico e i soggetti hanno ottemperato volentieri alla sua richiesta, accettando quasi tutti di definire lo stimolo di prova come “lavanda” o “bianco”. Purtroppo per circostanze locali non ho potuto proseguire la mia ricerca sulla DMLE, per cui ho destinato il nuovo finanziamento NIH allo studio del glaucoma. Questo cambiamento di rotta mi ha costretto a reclutare nuovi soggetti di studio e di controllo, dai quali questa volta ho ottenuto dei dati di denominazione dei colori fin dall'inizio, assieme ad altri dati di funzionalità visiva^{11,12}

che al momento tralascio. Diversamente dalla ricerca sulla DMLE, questa volta avevamo reclutato ed esaminato soggetti di mezza età anziché anziani, modificando leggermente le condizioni di stimolo per la valutazione della risposta mediata dai coni SWS, rispetto a quelle utilizzate in precedenza. Tuttavia, abbiamo ancora una volta riscontrato che circa un terzo dei soggetti femminili da noi esaminati percepiva lo stimolo come bianco, diversamente da quasi tutti i soggetti maschili¹³! A questo punto mi convinsi che l'effetto legato al sesso sulla denominazione del colore fosse con grande probabilità reale, anche se non ero riuscito a capire bene quale o quali meccanismi fossero sottesi, né sapessi come e perché procedere.

L'occasione si è presentata molti anni dopo, quando il mio istituto da struttura ospedaliera privata fu trasformato nella locale scuola di medicina, comprendente un bacino molto più vasto. Eravamo nel 1998. Un epidemiologo in oncologia che avevo conosciuto mi suggerì di presentare una proposta di finanziamento su oncologia e oculistica. Ho escluso alcuni soggetti di studio ovvi (es. il melanoma oculare) e mi sono tornati alla mente i miei risultati sulla denominazione dei colori dipendente dal sesso. Nello stesso tempo avevo letto una recente pubblicazione di Michael Gorin che documentava la presenza di deficit nella visione dei colori in soggetti trattati con tamoxifene¹⁴. Mi sono detto che se, in una popolazione minoritaria ma quantificabile di donne anziane e di mezza età, si erano riscon-

trate delle anomalie nella percezione dei colori, probabilmente – vista l'assenza di dati analoghi nella letteratura psico-fisica di base riguardanti uomini giovani o in età adulta testati in modo specifico – gli effetti sulla denominazione dei colori da me riscontrati erano in qualche modo dovuti alle alte riduzioni dell'attività degli estrogeni indotte dalla menopausa. Il tamoxifene è un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni (SERM) utilizzato in molti soggetti sopravvissuti al cancro al seno. Si presentava la possibilità di ricevere un finanziamento interno. Pertanto proposi di valutare la risposta mediata dai coni SWS nei soggetti che utilizzavano il tamoxifene. La mia proposta di finanziamento ebbe una pessima valutazione ma fu candidata come “prima riserva” e fu finanziata. Tutto merito dell'influenza locale.

All'epoca mi dedicavo ancora alla ricerca sul glaucoma e ho associato le due serie di protocolli onde evitare sovrapposizioni metodologiche. Per questa ragione abbiamo utilizzato l'oftalmoscopia a scansione laser per valutare quantitativamente la testa del nervo ottico nei soggetti in tamoxifene. L'utilizzo della perimetria automatica a breve lunghezza (SWAP) fu conseguenza ovvia dell'intento di studiare la risposta mediata dai coni SWS nei soggetti in tamoxifene. Ma (ancora) non mi ero reso conto della ragione clinica o scientifica alla base della valutazione della testa del nervo ottico nei soggetti trattati con tamoxifene.

In quel periodo ebbi la fortuna di assumere Sara Burke come assistente alla

ricerca. Sara ha fatto rapidi progressi e abbiamo instaurato un rapporto mentore / allieva. Fu Sara ad avere l'idea di testare le donne durante il ciclo mestruale, il che ci permise di capire che le risposte mediate dai coni SWS in alcune donne (quelle con sindrome premenstruale – PMS) potevano variare ciclicamente e anche modificarsi in seguito alla somministrazione di un contraccettivo orale trifasico¹⁵. Purtroppo né Sara né io abbiamo pensato di raccogliere i dati relativi alla denominazione dei colori, e io non sono riuscito a convincere un esperto in PMS a proseguire su questa direttrice la ricerca. Sara aveva notato che molti soggetti in tamoxifene lamentavano una secchezza oculare che attribuivano al farmaco. Assieme a Sara, assistiti da un collega specialista della cornea, abbiamo messo a punto uno studio di rassegna, di cui abbiamo presentato i risultati in un lavoro poi rifiutato e che non è mai stato pubblicato. L'unico riferimento a questi risultati appare in una riga della mia relazione del 2004 su SWAP e tamoxifene¹⁶, in cui ho scritto: “molte delle donne esaminate hanno riferito disturbi da ‘secchezza agli occhi’ che attribuivano all'utilizzo di tamoxifene, per cui alcune di loro si sono probabilmente candidate per la nostra ricerca in seguito al riscontro di modifiche nella visione”. Quel lavoro rimasto inedito mi ha fatto pensare agli effetti che il cambiamento ormonale potrebbe produrre sulla secchezza oculare.

Poco dopo la partenza di Sara che iniziava il suo dottorato di ricerca, il mio strumentario standard di analisi della

funzione visiva¹⁷ ebbe un guasto elettronico dopo la ricostruzione, spingendomi a concentrarmi sulle ricerche sul tamoxifene in cui si utilizzava uno strumentario per l'analisi della funzione visiva più personalizzato e adatto alle esigenze del paziente, oltre agli apparecchi commerciali di imaging del fondo oculare e di analisi della funzione visiva.

I risultati della SWAP sembravano indicare un cut-off alquanto netto dopo un periodo di somministrazione di 2 anni, permettendo così di separare operativamente l'utilizzo di tamoxifene a breve e a lungo termine¹⁶. In seguito riscontrammo, con l'utilizzo di un oftalmoscopio a scansione laser commerciale, che l'escavazione papillare nei soggetti in tamoxifene a breve termine era minore rispetto a quelli in tamoxifene a lungo termine e anche rispetto ai soggetti di controllo, il che faceva pensare che un edema subclinico papillare localizzato potesse non essere raro nei primi due anni di utilizzo del tamoxifene¹⁸. Con fatica sono riuscito a pubblicare il mio lavoro su SWAP/tamoxifene: qualcuno che aveva evidentemente conosciuto analoghe difficoltà per far pubblicare un proprio lavoro riguardante la neuropatia ottica indotta da tamoxifene aveva scritto una valutazione positiva. Questo parere mi ha permesso di ampliare la mia conoscenza sulla letteratura riguardante il tamoxifene e la neuropatia ottica, per cui i miei dati sul rapporto tamoxifene /testa del nervo ottico analizzati di conseguenza non mi sorpresero più di tanto.

La validità di un cut-off dopo un pe-

riodo di somministrazione di 2 anni trovò un forte riscontro nei dati sulla denominazione dei colori da parte dei soggetti in tamoxifene^{19,20}. Quasi tutti i soggetti in tamoxifene a lungo termine propendevano per il bianco contro circa la metà di quelli in tamoxifene a breve termine (Vedi Figura 1 della mia recensione su farmaci per il tumore al seno e Visione²⁰). Ma cosa significa indicare il bianco? Alcuni indizi provengono dai dati relativi alla denominazione del colore da parte di soggetti di controllo in post-menopausa, senza un pregresso tumore al seno e senza somministrazione di farmaci a base di ormoni. Si tratta di un gruppo relativamente omogeneo di soggetti femminili già di per sé rimarchevole e, date le loro motivazioni altruistiche, si tratta di un gruppo magnifico di persone con cui collaborare. Per questi soggetti, la denominazione "bianco" era legata alle caratteristiche della risposta dinamica dei percorsi dei coni SWS e ai risultati del campo visivo SWAP, ciò secondo modalità che autorizzavano l'ipotesi verificabile che "i periodi di integrazione temporale dei soggetti con risposta "bianco" sono più lunghi di quelli dei soggetti con risposta "lavanda", in particolare per quelle combinazioni di stimoli che causano l'isolamento della risposta mediata dai coni SWS."²¹ Probabilmente la denominazione "bianco" interviene quando i colori del test con lampeggiamento a lunghezza d'onda breve e sfondo giallo costante si fondono principalmente invece di contrastarsi.

Se la denominazione "bianco" dipendesse da una sommatoria neurale al-

terata nella compagine di un singolo substrato neurale, vi sarebbe una probabilità infinitesimale di scoperta di quell'unico percorso neurale. Pertanto diversi percorsi neurali stavano forse subendo un rallentamento con conseguenze presumibilmente diverse. Ma cosa aveva potuto rallentare la risposta neurale? Fu allora che iniziai a considerare il sistema visivo come un portale di accesso generale alla funzione del sistema nervoso centrale, in particolare nel contesto duplice della sopravvivenza al tumore del seno e del cambiamento ormonale. Questa prospettiva ampliata, con un' enfasi maggiore sulla qualità della vita, è stata uno degli elementi che, in ultima analisi, hanno contribuito alla nascita del numero speciale dedicato a "Sesso, Occhi e Visione".

Nel 2005 l'inibitore delle aromatasi (IA) Anastrozolo (Arimidex ©) ha ricevuto l'omologazione dalla FDA per l'utilizzo come farmaco endocrino adiuvante nel carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali allo stadio iniziale nelle donne in post-menopausa. Mentre i SERM come il tamoxifene (o suoi metaboliti) occupano i recettori degli estrogeni, bloccandoli o stimolandoli a seconda del tessuto interessato (per esempio, il tamoxifene agisce come un anti-estrogeno nel tessuto mammario), gli IA aboliscono virtualmente la sintesi degli estrogeni riducendo quasi a zero i livelli di estrogeni di origine non-ovarica nella donna in post-menopausa. In pratica, gli IA sono prescritti solo per le donne in post-menopausa. Si riducono a livelli infinitamente bassi gli estrogeni circolanti e si inibisce

effettivamente la sintesi nonché l'attività degli estrogeni locali. La sintesi dei tre principali tipi di estrogeni: l'estradiolo (l'estrogeno più potente), l'estrone (l'estrogeno post-menopausa più abbondante) e l'estriolo (l'estrogeno meno potente prodotto copiosamente solo dalla placenta durante la gravidanza) viene virtualmente abolita. Non sorprende pertanto che le due classi di farmaci, SERM e IA, possano indurre effetti collaterali simili alla menopausa riducendo l'aderenza ai farmaci e influenzando sulla sopravvivenza al tumore al seno. Tuttavia gli IA abolendo la sintesi degli estrogeni offrono un mezzo particolarmente efficace per comprendere i ruoli molteplici degli estrogeni al di fuori dell'apparato riproduttivo. Pertanto, mentre i SERM e gli IA servono ciascuno alla ricerca clinica, vi è un ulteriore vantaggio scientifico nello studiare gli effetti degli IA che non è circoscritto alle problematiche della sopravvivenza al cancro al seno. Anche se per ragioni etiche non è lecito somministrare gli IA in soggetti per valutare gli effetti della deprivazione estrogenica, si possono però opportunamente valutare gli effetti di questa deprivazione testando donne che ne facciano uso per ridurre il rischio di recidiva di una gravissima patologia.

Il mio finanziamento quadriennale concesso dal NIH su Ormoni femminili e Visione doveva scadere nel 2007, mi restava pertanto poco tempo per reclutare e inserire nelle mie ricerche soggetti in anastrozolo, e la maggior parte dei soggetti in anastrozolo da me inseriti utilizzavano il farmaco da meno di

2 anni. Tuttavia ho analizzato e riferito i dati provenienti da varie ricerche su soggetti trattati con anastrozolo.

Uno di questi studi riguardava la denominazione del colore. Le caratteristiche della risposta dinamica in soggetti trattati con anastrozolo erano simili a quelle dei soggetti di controllo che nominavano il colore “bianco” e inoltre i soggetti in anastrozolo che nominavano il colore “bianco” erano significativamente più giovani di quelli in anastrozolo che nominavano il colore “lavanda”²¹. Quest’ultimo dato suggeriva che l’ampiezza della riduzione dell’attività degli estrogeni avesse un’importanza maggiore anche della bassa attività degli estrogeni. Ai fini della valutazione dell’inferenza, si consideri che le vampate di calore sono maggiormente prevalenti durante o vicino alla transizione in menopausa rispetto a molti anni dopo.

Un altro studio interamente retrospettivo ha permesso di formulare alcune ipotesi. Julie Falardeau, la neuro-oftalmologa con cui collaboravo, aveva notato che durante lo screening soggettivo più soggetti del previsto avevano piccole emorragie retiniche e in seguito riscontrammo, dopo classificazione e l’analisi mascherate, che queste emorragie colpivano ~11% dei soggetti trattati con anastrozolo con una probabilità pari al 95% di un tasso di prevalenza momentaneo di oltre ~ 3%²². Ma qual era la causa di queste emorragie, e la causa o le cause può o possono essere significativamente cliniche, anche se le emorragie di per sé non lo sono?

Per interpretare gli effetti indotti dalla

durata di somministrazione del tamoxifene a livello della testa del nervo ottico, era imperativo valutare nella misura del possibile lo spessore delle fibre nervose. Ciò è stato in parte fatto utilizzando l’Oftalmoscopia a scansione laser oppure la Tomografia a coerenza ottica (OCT), quando la metodica fu disponibile. Una delle scansioni OCT da noi realizzata all’uopo era una scansione orizzontale centrata sulla fovea e che attraversava il fascio papillomaculare. Per una serie di ragioni, basate in parte sulla letteratura che associa le patologie della retina alla menopausa, ho pensato che il grado di trazione vitreoretinica potesse essere alto nei soggetti trattati con anastrozolo. Per verificare questa ipotesi, ho ideato una metodica per utilizzare queste scansioni orizzontali ai fini della valutazione della forma della fovea. E infatti, come sospettavo, la fovea nei soggetti trattati con anastrozolo senza apprezzabile distacco di vitreo posteriore, si presentava modestamente ma significativamente distorta come si presume accada con un grado elevato di trazione vitreoretinica²³. Questa ipotesi è stata in seguito convalidata da esami prospettici eseguiti mediante scansioni esistenti.

Il lettore ricorderà che nei soggetti trattati con tamoxifene a breve termine l’escavazione della papilla tendeva ad essere relativamente limitata suggerendo l’ipotesi di un non raro edema papillare subclinico. Questo effetto era assente nei soggetti omologhi trattati con anastrozolo, facendo pensare che l’effetto del tamoxifene fosse indotto da una causa diversa dalla riduzione dell’atti-

vità estrogenica²⁴.

Tamoxifene e anastrozolo differivano anche in un altro modo degno di menzione. I dati sulla sensibilità di contrasto nei soggetti in anastrozolo erano significativamente più bassi (in media di $\sim \frac{1}{2}$ riga nel diagramma di Pelli-Robson) rispetto a quelli dei soggetti di controllo, mentre le sensibilità di contrasto dei soggetti in tamoxifene non registravano alcuna riduzione²⁰.

Allora, perché ho deciso di comporre un numero speciale “Sesso, occhi e visione”? La risposta più semplice è che uomini e le donne, ovviamente, non invecchiano in modo identico, ci sono molte prove che comuni patologie oculari legate all'età tendono a verificarsi in proporzioni diverse o con frequenze diverse fra uomini e donne, e ci sono prove ormai schiaccianti che gli effetti degli ormoni sessuali (o i cambiamenti nelle attività ormonali) non si limitano alla funzione riproduttiva e sessuale. Così, ho pensato che fosse importante riunire in un unico spazio le migliori pubblicazioni e idee attuali sugli effetti del sesso e degli ormoni sessuali su di una gamma completa di patologie oftalmologiche, che avevo io stesso in parte analizzato.

Ho anche voluto mettere a punto una risorsa che fosse accessibile a specialisti di altri settori, ovviamente comprendenti la salute femminile. Le distinzioni che tradizionalmente separano le varie discipline hanno basi precipuamente storiche e pratiche, ma né biologia né psicologia rispettano queste distinzioni. C'è troppa settorializzazione e etichettatura e l'interdisciplinarietà viene

troppo spesso lodata a parole invece che a fatti, con un vero sostegno. Ho molti esempi tratti da storie personali, a livello locale e a livello nazionale.

Volevo anche che questo numero speciale fosse educativo, visto che si evidenzia sempre più la diffusa disinformazione o approssimazione sul ruolo degli ormoni sessuali. La mia affermazione si basa sui molti commenti senza nome ricevuti in occasione della presentazione di un lavoro e specialmente di una proposta di finanziamento. Per esempio, in una valutazione per un finanziamento si accennava con tono preoccupato che il mio lavoro potesse indurre soggetti sopravvissuti al cancro a interrompere il trattamento! In un'altra si indicava l'assoluta necessità di misurare individualmente i livelli sierici legati versus quelli non legati dei tre tipi di estrogeni in soggetti sopravvissuti al cancro! E così via. Se le donne hanno solo estrogeno e gli uomini solo testosterone, e se le donne perdono tutti i loro estrogeni, allora come si spiega la grande similitudine nella visione tra donne e uomini? Dovevo assolutamente pubblicare un numero speciale a scopo educativo, se non altro per sfatare simili pregiudizi.

Dopo il mancato rinnovo del finanziamento su Ormoni Femminili e Visione, ho scritto una proposta di finanziamento che, per la prima volta, era maggiormente incentrata sulla sopravvivenza al cancro del seno che non su occhi e visione. In attesa che questa proposta fosse valutata (era stata selezionata) mi sono offerto a Rob Linsenmeier di scrivere un articolo di rassegna su Trattamento

per carcinoma mammario e Visione in Current Eye Research²⁰ e lui ha accettato. Gran parte del materiale informativo che ho inserito nell'articolo era stato collazionato mentre preparavo la proposta di finanziamento, per cui sono riuscito a ultimare l'articolo in circa 2 mesi. L'articolo è stato uno dei pezzi maggiormente scaricati della rivista, arrivando all'attuale quota 1200. Visto il successo (evidenziato anche dalle comunicazioni da parte di soggetti sopravvissuti al cancro al seno) ho proposto a Rob di creare il futuro numero speciale dedicato a Sesso, Occhi e Visione. Il comitato redazionale del Current Eye Research ha accettato e l'intero processo, dai primi inviti agli autori fino al prodotto finale, ha richiesto quasi due anni, con molti rallentamenti e deviazioni. Ho pensato che fosse importante coprire le principali aree dell'oculisti-

ca, non solo per garantire completezza, ma anche perché sapevo di garantire una buona diffusione. A giudicare dalle molte migliaia di downloads nell'anno e mezzo dalla pubblicazione, la decisione di procedere con questo numero speciale sembra essere stata giustificata. Non voglio discutere i vari retroscena, ad esempio come e chi ho deciso di contattare, ma devo ringraziare ancora una volta gli autori.

Il titolo completo del numero speciale è "Sesso, occhi e visione: distinzione maschio/femmina nei disturbi oftalmici". Dopo aver annunciato la pubblicazione del numero speciale, ho ricevuto questa e-mail lapidaria da un'autorità nel campo della visione: "Sesso, occhi e visione". Se si fosse fermato lì, sarebbe stato un argomento molto interessante per me." Questa lieve miopia la dice molto lunga.

BIBLIOGRAFIA

1. Eisner A. Sex, eyes, and vision: Male/female distinctions in ophthalmic disorders. *Curr Eye Res.* 2015;40:96-101
2. Eisner A, Macleod DI. Flicker photometric study of chromatic adaptation: Selective suppression of cone inputs by colored backgrounds. *J Opt Soc Am.* 1981;71:705-717
3. Eisner A, MacLeod DI. Blue-sensitive cones do not contribute to luminance. *J Opt Soc Am.* 1980;70:121-123
4. Nagy AL, MacLeod DI, Heyneman NE, Eisner A. Four cone pigments in women heterozygous for color deficiency. *J Opt Soc Am.* 1981;71:719-722
5. Eisner A, Klein ML, Zilis JD, Watkins MD. Visual function and the subsequent development of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3091-3102
6. Eisner A, Fleming SA, Klein ML, Mauldin WM. Sensitivities in older eyes with good acuity: Cross-sectional norms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1824-1831
7. Eisner A. Multiple components in photopic dark adaptation. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1986;3:655-666
8. Eisner A, Demirel S. Variability in short-wavelength automated perimetry among peri- or postmenopausal women: A dependence on phyto-oestrogen consumption? *Acta Ophthalmol.* 2011;89:e217-224
9. Eisner A, Samples JR. Profound reductions of flicker sensitivity in the elderly: Can glaucoma involve the retina distal to ganglion cells? *Appl Opt.* 1991;30:2121-2135
10. Eisner A. Longitudinal changes of visual function over 18 months: Evaluation of eyes with high- and low-risk macular degeneration characteristics. *Doc Ophthalmol Proc Ser.* 1993;56:175-187
11. Eisner A, Samples JR. Flicker sensitivity and cardiovascular function in healthy middle-aged people. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1049-1055
12. Eisner A, Samples JR. High blood pressure and visual sensitivity. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2003;20:1681-1693
13. Eisner A, Samples JR, Campbell HM, Cioffi GA. Foveal adaptation abnormalities in early glaucoma. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1995;12:2318-2328
14. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:493-501
15. Eisner A, Burke SN, Toomey MD. Visual sensitivity across the menstrual cycle. *Vis Neurosci.* 2004;21:513-531
16. Eisner A, Austin DE, Samples JR. Short wavelength automated perimetry and tamoxifen use. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:125-130
17. Eisner A. Flashed stimuli and the suppression of flicker response from long-wavelength-sensitive cones: Integrating two separate approaches. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2001;18:2957-2968
18. Eisner A, O'Malley JP, Incognito LJ, Toomey MD, Samples JR. Small optic cup sizes among women using tamoxifen: Assessment with scanning laser ophthalmoscopy. *Curr Eye Res.* 2006;31:367-379
19. Eisner A, Incognito LJ. The color appearance of stimuli detected via short-wavelength-sensitive cones for breast cancer survivors using tamoxifen. *Vision Res.* 2006;46:1816-1822
20. Eisner A, Luoh SW. Breast cancer medications and vision: Effects of treatments for early-stage disease. *Curr Eye Res.* 2011;36:867-885
21. Eisner A, Toomey MD. The color appearance of stimuli detected via short-wavelength-sensitive cones: Comparisons with visual adaptation and visual field data for peri- or postmenopausal women under 70 years of age. *Vision Res.* 2008;48:2663-2672
22. Eisner A, Falardeau J, Toomey MD, Vetto JT. Retinal hemorrhages in anastrozole users. *Optom Vis Sci.* 2008;85:301-308
23. Eisner A, Thielman EJ, Falardeau J, Vetto JT. Vitreo-retinal traction and anastrozole use. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:9-16
24. Eisner A, Toomey MD, Falardeau J, Samples JR, Vetto JT. Differential effects of tamoxifen and anastrozole on optic cup size in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:161-170

Capitolo 2

Le basi biologiche dell'oftalmologia di genere



**Dott.ssa
Cristina Tarabbia**

Le basi biologiche dell'oftalmologia di genere

Dott.ssa Cristina Tarabbia

L'occhio è stato definito un “prolungamento del cervello”, sia per la derivazione embrionale della retina neurosensoriale dalla vescicola ottica del diencefalo, responsabile di analogie morfofunzionali, sia per il suo stretto collegamento funzionale con la corteccia cerebrale, anche al di là della funzione visiva.

La traduzione degli impulsi luminosi afferenti consente soprattutto la visione spazio-temporale, la processazione dell'immagine e la percezione dei colori, ma contribuisce anche all'organizzazione cerebrale, ai processi di apprendimento, all'elaborazione delle risposte centrali e periferiche, alla rete funzionale dei neuroni specchio¹.

Biologicamente, l'encefalo è l'organo più fortemente connotato dal sesso per azione diretta dei geni e per gli effetti organizzativi permanenti intra-uterini ed attivazionali reversibili post-natali degli ormoni sessuali, specie degli androgeni, su cui si inseriscono gli effetti dell'ambiente per via epigenetica ed i processi molecolari legati all'invecchiamento.

Gli steroidi sessuali sembrano assumere il ruolo biologico maggiormente significativo nel differenziamento del

sistema visivo: la corteccia visiva risulta essere la struttura encefalica più ricca di recettori degli androgeni² e non le aree ipotalamiche o limbiche coinvolte nella riproduzione, come sarebbe logico pensare³. Già in epoca prenatale, la corteccia visiva dei ratti viene organizzata permanentemente per via epigenetica dal testosterone⁴, che ne controlla lo sviluppo contrastando l'apoptosi precoce post-natale dei neuroni corticali, per cui i maschi hanno circa il 20% di neuroni in più nelle aree corticali visive⁵.

Il riarrangiamento della percezione sensoriale è operato grazie a connessioni talamo-corticali che dipendono da vari fattori, tra cui l'architettura dendritica⁶ ed il metabolismo del glutamato⁷ che vengono influenzati dagli estrogeni⁸, ma sono principalmente regolate dal testosterone. Pare infatti che l'uomo recluti maggiormente aree nel lobo parietale (dorsal stream), con abilità nell'acuità visiva e nella visione a distanza maggiori del 10% rispetto alla donna, la quale attiva invece preferenzialmente aree corticali temporali inferiori (ventral stream), con migliore performance visiva a breve distanza⁹. Inoltre, l'esposizione agli androgeni at-

tribuisce all'uomo la capacità corticale di individuare visivamente la posizione nello spazio ed il movimento degli oggetti, che vengono invece meglio riconosciuti e discriminati dalla donna¹⁰. Tali differenze si sono probabilmente sviluppate per vantaggio evolutivo durante l'ontogenesi, secondo la "hunter-gathered hypothesis" ed il divario di genere nella sensibilità si accentua con l'aumento della frequenza spaziale⁹.

Le afferenze percettive sono organizzate secondo un modello estremamente organizzato: i fotorecettori hanno una precisa distribuzione topografica nella retina, proiettano fibre gangliari lungo "canali" diretti a specifici strati del nucleo genicolato laterale del talamo (L1-L6), che a loro volta proiettano ordinatamente i segnali alle regioni corticali dorsali e ventrali (V1-V6)¹¹. Non è noto però se il dimorfismo percettivo sia legato all'azione organizzativa degli androgeni sulla maturazione ed estensione di aree corticali diverse nei due sessi e/o su feedback inibitori intra-corticali specifici per genere, oppure se sia geneticamente determinata a livello talamico, essendo i neuroni nigro-striatali già connotati dall'azione diretta dei cromosomi sessuali in fase pre-gonadica.

La visione non dipende soltanto dalla percezione e dalla comunicazione funzionale della retina neurosensoriale con la corteccia cerebrale, ma è condizionata perifericamente dalle caratteristiche morfo-funzionali proprie dei tessuti oculari, che fisiologicamente sono dimorfe nei due sessi sia nelle varie fasi riproduttive, che durante l'invecchiamento.

Nella donna, in particolare, la letteratura abbonda di evidenze riguardo alle variazioni di parametri oculari che intercorrono in pubertà, gravidanza, allattamento e post-menopausa, e persino mensilmente nelle fasi follicolare, ovulatoria e luteinica del ciclo mestruale, durante le quali sono state dimostrate soprattutto fluttuazioni dinamiche dell'acuità visiva¹² e del film lacrimale¹³.

Anche le modificazioni tipiche dell'età senile, come per esempio l'aumento della pressione intraoculare, le modificazioni della trama trabecolare vitreale, della retina, del film lacrimale, dello spessore e trasparenza di cornea e cristallino, dei flussi oculari, sono connotate dal sesso, essendo più frequenti ed importanti nella donna anziana.

Uomini e donne, dunque, non hanno "gli stessi occhi", avvalorando positivamente le prime ipotesi sulla diversità di genere formulate da Anne Midelfart ormai vent'anni fa¹⁴.

Gli steroidi sessuali sono i principali fattori biologici che permeano la complessità morfo-funzionale dell'occhio in ogni periodo della vita: la composizione molecolare e la strutturazione architetturale dei singoli tessuti vengono regolate principalmente dagli ormoni sessuali, così da assolvere ciascuno la propria funzione fisiologica. Inoltre, numerose evidenze epidemiologiche e cliniche dimostrano che molte malattie oculari presentano un'incidenza ed un'evoluzione clinica diverse in entrambi i generi, a seconda dell'età e delle fasi ormonali.

Infine, in corso di terapie con steroidi

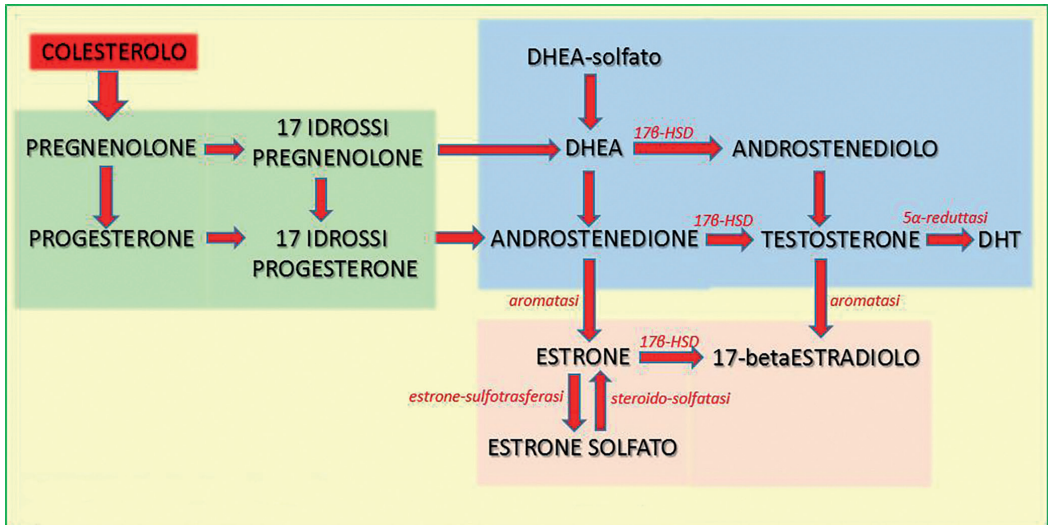


Tabella 2.1

Metabolismo degli steroidi sessuali. Da: Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye Clin Exp Optom 2014; 97: 324-336 (modificata).

sessuali, con modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM), con agonisti/antagonisti ormonali, sono state osservate modificazioni oculari fisiologiche o patologiche, anche se i risultati sono spesso contraddittori e vanno sempre tenuti presenti molti fattori, tra cui principalmente il tipo di molecola, il dosaggio, la via di somministrazione locale o sistemica, l'associazione ed il periodo in cui si inizia la terapia (window of opportunity della timing hypothesis).

Il ruolo biologico degli steroidi sessuali nell'oftalmologia di genere non può essere compreso senza avere preventivamente consolidato la conoscenza dei meccanismi molecolari innescati dagli ormoni.

Gli ormoni sessuali derivano dal metabolismo del colesterolo (Tabella 2.1).

Essi agiscono grazie all'interazione selettiva con recettori specifici, che sono rappresentati in isoforme intra-citoplasmatiche o metabotrope di membrana. Le isoforme intra-citoplasmatiche appartengono alla "superfamiglia dei recettori nucleari", cui i recettori steroidei sono stati assegnati alla sottofamiglia NR3, nei sottogruppi NR3A1 (recettori ERalfa degli estrogeni), NR3A2 (recettori ER-beta degli estrogeni), NR3C3 (recettori PR-A e PR-B del progesterone) ed NR3C4 (recettori AR-A ed AR-B degli androgeni)¹⁵.

Gli steroidi interagiscono anche con una sottopopolazione di proteine associate alla membrana plasmatica, di cui i più noti sono i recettori degli estrogeni GPER¹⁶, ERα36, GPR30¹⁷, i recettori del progesterone mPRs¹⁸ ed un recettore per gli androgeni di struttura simile a

quelli intra-citoplasmatici Ars¹⁹.

Ogni ormone lega preferenzialmente isoforme recettoriali diverse, per esempio l'estradiolo è affine sia a ERalfa sia a ERbeta, l'estrone predilige ERalfa e l'estriolo interagisce con ERbeta; e ciascuna isoforma ha affinità diversa per i vari ligandi, da cui dipende la "potenza" dell'effetto ormonale.

Tale informazione va tenuta presente quando si utilizzano prodotti ad azione agonista /antagonista sui recettori ormonali: per esempio, gli isoflavoni hanno un'affinità per i recettori estrogenici intermedia tra quella dell'estradiolo e dell'estrone, pertanto se vengono somministrati in fase fertile, dominata dall'estradiolo a maggiore affinità, essi saturano pochi recettori sottraendoli all'ormone fisiologico, con blando effetto antagonista; viceversa, se gli isoflavoni sono utilizzati in post-menopausa, dominata dall'estrone a minor affinità, saturano abbondantemente i recettori, esercitando un potente effetto agonista.

Nella cellula, i complessi ormone-recettore agiscono in modo altrettanto poliedrico: possono fungere da fattori di trascrizione ed interagire direttamente col DNA attraverso le sequenze responsive HREs (via classica) o le regioni AF1 ed AF2 (via non classica), secondo meccanismi genomici lenti (30-60 minuti), oppure modulare la cascata dei secondi messaggeri e i flussi di calcio intracellulare con meccanismi non-genomici molto più rapidi²⁰.

Entrambe le vie molecolari si traducono nella regolazione positiva o negativa finale dell'espressione genica, a cui

cooperano altri fattori di trascrizione, molteplici co-attivatori e co-repressori che agiscono per via epigenetica attraverso acetilazioni/deacetilazioni e/o metilazioni/demetilazioni degli istoni, ed ulteriori cascate metaboliche intra-citoplasmatiche di rinforzo.

Sono stati descritti, per i recettori estrogenici, meccanismi molecolari ligando-indipendenti, per cui i fattori di crescita sono in grado di attivare direttamente i recettori ER anche in assenza di ormoni sessuali ed inducono rapidamente cascate fosforilative, coinvolgendo le Kinasi²⁰.

A conferma della propria responsività nella fisiologia dell'occhio, è stata dimostrata l'espressione di recettori degli steroidi sessuali in quasi tutte le cellule dei tessuti oculari: ghiandola lacrimale, ghiandole di Meibomio, congiuntiva, cornea, iride, corpo ciliare, cristallino, epitelio pigmentato e coroide della retina, uvea²¹ ma la distribuzione delle isoforme recettoriali in ogni singolo tessuto non è pienamente nota. Nell'uomo pare siano stati evidenziati unicamente recettori ERalfa, che sono presenti anche nella donna giovane, ma non in post-menopausa, mentre i recettori ERbeta sono espressi costantemente nell'occhio femminile in tutte le fasi della vita²².

La conoscenza dei meccanismi molecolari degli steroidi sessuali deve essere trasferita a livello tissutale, allo scopo di valutare il ruolo biologico degli ormoni nella fisiologia cellulare e nella salute dell'uomo e della donna.

In generale, tutte le cellule femminili, durante la fase fertile, possiedono

maggiori capacità adattative e riparative, invecchiano e vivono più a lungo, grazie agli effetti favorevoli e protettivi degli estrogeni sulla stabilità genetica (dinamismo telomerico e meccanismi di riparazione del genoma), sulla capacità proliferativa, sul controllo della formazione di specie ossigeno-reattive ROS (produzione di ossido nitrico, espressione di enzimi antiossidanti superossido-dismutasi e glutatione-perossidasi, attivazione di tioredoxina) sulla protezione dal declino mitocondriale (espressione di enzimi del ciclo di Krebs e del complesso IV della catena respiratoria), sulla polarizzazione di membrana (canali K e protezione dallo spasmo), sui sistemi di segnalazione inter-cellulare e sulla morte cellulare (attivazione dell'autofagia e successiva apoptosi caspasi-dipendente).

Per valutare l'impatto di genere degli ormoni sessuali specificatamente sul sistema visivo, occorre sistematizzare gli studi sulle cellule dei diversi tessuti oculari, sia sul proteoma, sia sulle specifiche funzioni metaboliche, proprio perché gli ormoni necessitano imprescindibilmente di bersagli cellulari in cui il proprio segnale trascrizionale possa essere trasferito al DNA e tradotto nella biosintesi di proteine strutturali, enzimi, cofattori, recettori, ormoni, neurotrasmettitori o altri prodotti genici.

Ci si domanda "quali" aspetti morfologici e funzionali gli ormoni sessuali modulino "specificamente" nei diversi tessuti oculari ed "in quale misura" il cambiamento quali-quantitativo del profilo recettoriale o degli steroidi ses-

suali possa contribuire alla patogenesi delle malattie dell'occhio nei due sessi.

Cornea

Il proteoma corneale deve potere offrire un'adeguata risposta biologica ad esigenze anatomo-funzionali contrastanti: assicurare resistenza, spessore, curvatura e protezione bulbare tramite una struttura fibrosa pluristratificata completamente avascolare, in cui però le fibrille sono dotate di dimensioni, orientamento, spaziatura ed angolazione reciproche tali da preservare trasparenza, passaggio della radiazione elettromagnetica con minima dispersione e qualità ottica.

La struttura corneale è topograficamente asimmetrica e dinamica, in quanto centralmente le fibrille collagene sono "impacchettate" ordinatamente, mentre il loro andamento circonferenziale alla periferia ne produce in tal sede un maggiore appiattimento, con variazioni legate all'età²³, alle fasi riproduttive e, nella donna, anche al ciclo mestruale²⁴. Tali dati suggeriscono la responsività degli ormoni sessuali nella biosintesi dei componenti strutturali, confermata dall'espressione dei recettori per gli estrogeni, il progesterone e gli androgeni nelle cellule corneali presenti nello strato epiteliale, stromale (cheratociti) ed endoteliale²⁵.

L'asimmetria non è solo architettonica, ma anche funzionale: in vitro, le cellule staminali e quelle dotate di una maggiore capacità proliferativa sono situate in periferia²⁶ mentre, viceversa, l'attività metabolica cellulare cresce dalla periferia verso il centro, seguendo un

profilo di espressione diverso, a seconda delle molecole che devono essere sintetizzate²⁷.

La sintesi proteica è estremamente ricca e comprende componenti della matrice extracellulare (collagene di tipo I, III, V, proteoglicani a basso peso molecolare che spaziano le fibrille collagene: biglicano e decorina), fattori di crescita (EGF, FGF2, HGF, CTGF, TGF α , TGF β 1, TGF β 2, NGF, IGF-I), proteasi (catepsina k, α 2-macroglobulina, TIMP1, metalloproteasi, osteopontina), peptidi antimicrobici (lattoferrina, lisozima, fosfolipasi A2, lisozima), neuropeptidi (sostanza P, peptide correlato al gene calcitonina), interleuchine, immunoglobuline e fattori anti-angiogenici, quali trombospondina-I e VEGF, il cui legame con VEGFR-3 ne sopprime l'azione proliferativa²⁸.

Nell'animale i livelli di mRNA per ER, collagene I, collagene V, decorina, catepsina-k e osteopontina sono maggiori nella porzione centrale della cornea in corrispondenza del forame pupillare rispetto alla periferia e risultano molto responsivi alle fluttuazioni ormonali: pertanto, la carenza estrogenica post-ovariectomia ne causa un decremento significativo in sede centrale ed in maniera proporzionale all'età di castrazione, a seconda delle molecole esaminate.

Invece, i livelli di mRNA per la sintesi di recettori PR, collagene III, biglicano, trombospondina-I e VEGF non sono stati dimostrati significativamente diversi tra centro e periferia, né responsivi al decremento ormonale nei conigli ovariectomizzati²⁷.

Tali risultati suggeriscono una maggio-

re influenza degli estrogeni nel metabolismo corneale, rispetto al progesterone, ma soprattutto una produzione più attiva di collagene I, di collagene V e di decorina stromale proprio nella porzione pre-pupillare della cornea, giustificandone il maggior spessore e la trasparenza, pur passibili di modificazioni dinamiche in corso di fluttuazioni ormonali²⁷.

Viceversa, l'indipendenza della sintesi di trombospondina-I e di VEGF dagli ormoni e dalla topografia corneale assicurerebbe la permanenza uniforme della condizione avascolare nel corso della vita; analogamente, il livello basso e costante di collagene III risulterebbe concorde sia con la sua scarsa rappresentazione tissutale in condizioni fisiologiche, sia con il suo aumento in situazioni morbose ed infiammatorie, indipendentemente dalle fasi riproduttive²⁷.

Purtroppo i dati sperimentali a livello molecolare non sono ancora stati studiati in campo umano.

Vecchi studi osservazionali avevano già descritto un aumento dello spessore corneale del 5,6% in fase ovulatoria²⁹ e di circa il 3% in ogni trimestre di gravidanza³⁰, ma l'effetto estrogenico non è mai stato valutato direttamente sulla regolazione biosintetica delle fibrille collagene, bensì sull'azione indiretta dell'ormone sulla componente acquosa, per up-regulation del sistema renina-angiotensina³¹.

L' "Unità Funzionale Lacrimale"

Le tre fasi peculiari che costituiscono il film lacrimale necessitano di una ri-

gorosa regolazione che ne mantenga stabilità, osmolarità, clearance ed equilibrio omeostatico quali-quantitativo, indispensabili al corretto espletamento della sua funzione protettiva sulla superficie oculare.

Numerosi meccanismi neuronali ed ormonali agiscono sull'Unità Funzionale Lacrimale, il sistema integrato deputato alla produzione della componente lipidica (ghiandole di Meibonio) acquosa (ghiandole lacrimali) e mucosa (cellule caliciformi congiuntivali e cellule corneali).

Le cellule dell'unità funzionale lacrimale possiedono gli enzimi necessari per il metabolismo intracrinico degli steroidi sessuali e ne esprimono i recettori specifici: se il ruolo degli androgeni è stato dimostrato in modo chiaro nei molteplici studi a riguardo, gli effetti degli estrogeni appaiono più contraddittori e quelli del progesterone meno noti³².

L'epitelio acinare delle ghiandole sebacee di Meibonio è dotato di recettori intracitoplasmatici degli androgeni. Essi favoriscono la biosintesi di acidi grassi e di lipidi neutri polari³³, con modulazione in tal senso dell'espressione degli enzimi lipogenetici, lipolitici e del trasporto lipidico, secondo un meccanismo genomico che si suppone essere sovrapponibile a quanto dimostrato nelle ghiandole sebacee della cute³⁴. Anche i geni che controllano i processi molecolari di cheratinizzazione dell'epitelio duttale sono i bersagli dell'azione genomica degli androgeni, che ne inibiscono la trascrizione³⁵.

Tuttavia, gli androgeni agiscono anche

legandosi a recettori di membrana ed innescando un meccanismo molecolare rapido "non classico", tra i cui effetti sono stati dimostrati la modificazione della fluidità di membrana e la modulazione dei neurotrasmettitori impegnati nell'attività secretoria della ghiandola³⁶.

Nelle ghiandole di Meibonio sono espressi in entrambi i sessi anche i recettori per gli estrogeni ed il progesterone³⁷ che regolano per via genomica circa 60 geni, coinvolti nella modulazione della crescita cellulare, dello stato redox, del trasporto degli elettroni e di quello di membrana, della vasculogenesi, di processi, intracrinici e regolatori del DNA, nonché dei mediatori chimici della flogosi. Gli estrogeni influenzano negativamente la secrezione lipidica tramite azione genomica diretta su sistemi diversi da quelli controllati dagli androgeni: down-regolano l'espressione dei geni associati alla lipogenesi ed inducono quelli associati a processi catabolici³⁸. Tuttavia, pare che l'effetto principale degli estrogeni sia soprattutto quello di antagonizzare le azioni positive sui lipidi degli androgeni, i quali predominano nell'effetto finale metabolico sulle ghiandole di Meibonio, con differenze di genere. Il progesterone pare invece intervenire sugli stessi gene bersaglio degli androgeni, ma con effetto opposto³².

Essendo l'invecchiamento caratterizzato dal decadimento progressivo della funzione gonadica, in entrambi i sessi l'evaporazione del film lacrimale diventa più rapida, per la riduzione e la modificazione del profilo lipidico che

ne aumentano l'instabilità, specie nella donna, in cui la quota androgenica di base è inferiore ed il brusco avvento della menopausa ne comporta l'aromatizzazione in estrogeni a scopo compensatorio.

Anche le cellule delle ghiandole lacrimali esprimono recettori specifici sia degli androgeni, sia degli estrogeni³⁹, ma sono ancora una volta gli steroidi maschili a detenere un ruolo significativo nella fisiologia lacrimale e a determinare dimorfismo di genere nell'espressione genica. Gli androgeni controllano la trascrizione di geni associati al turnover della componente acquosa del film lacrimale (acqua, elettroliti, proteine), alle funzioni immunitarie (IgA secretorie) ed in minor misura all'architettura ghiandolare⁴⁰. Viceversa, la fisiologia delle ghiandole lacrimali risulta compromessa in presenza degli estrogeni e del progesterone⁴¹. L'effetto genomico non pare diretto all'inibizione della secrezione acquosa, bensì alla modulazione della risposta autoimmunitaria ed infiammatoria⁴² se pure con risultati completamente contraddittori nei vari studi.

Pare che livelli elevati di estrogeni promuovano un aumento della produzione di metalloproteasi MMP-2 e proMMP-9, con induzione della sintesi di citochine pro-infiammatorie⁴³.

Il film lacrimale viene stabilizzato dalle mucine, prodotte e secrete dalle cellule caliciformi della congiuntiva e della cornea, dotate di recettori per androgeni, estrogeni e progesterone²⁵. Vi sono circa 19 isoforme diverse di mucine, di cui alcune secretorie (MUC5AC) ed

altre associate alla membrana (MUC1, MUC4, MUC16), la cui espressione viene promossa dagli androgeni⁴⁴. Gli androgeni modulano positivamente la produzione di mucina, tuttavia l'iperandrogenismo determina iperplasia delle cellule caliciformi, che producono una quantità ridondante di mucine anomale filamentose, inefficaci alla stabilizzazione del film lacrimale⁴⁵.

A differenza delle ghiandole lacrimali e di Meibonio, bersagli preferenziali degli androgeni, la congiuntiva è un tessuto altamente responsivo alle fluttuazioni fisiologiche degli estrogeni e del progesterone, che determinano iperplasia delle cellule caliciformi e stati maturativi differenti (cellule parabasali immature, cellule intermedie, cellule superficiali mature), analogamente a quanto accade nelle cellule cervico-vaginali¹³. Come già riportato per gli androgeni, anche l'iperestrogenismo determina paradossalmente instabilità del film lacrimale, in quanto l'effetto estrogenico predominante sulle cellule della congiuntiva è pro-infiammatorio, mediato dalle citochine e dalle metalloproteasi (MMPs)⁴⁶. Recenti studi hanno messo in discussione il ruolo pro-infiammatorio degli estrogeni nell'occhio, dimostrando effetti opposti sulle citochine a seconda del tipo di tessuto infiammato ed evidenziando la necessità di ulteriori ricerche volte a chiarire l'importanza del contesto cellulare nel rispondere agli steroidi⁴⁷.

Il film lacrimale ha dunque un profilo quali-quantitativo dinamico che dipende in gran parte dal contributo complessivo di tutti gli ormoni sessuali nelle

fasi della vita. In fase fertile, prevale funzionalmente l'effetto positivo androgenico sui lipidi ed estrogenico sulle mucine. In gravidanza, l'iperstimolazione estrogenica promuove la flogosi e la quota significativa di androgeni placentari esercita un effetto paradosso negativo. Procedendo con l'età la componente lipidica, mucipara ed acquosa decadono con il decremento androgenico, soprattutto nella donna per aromatizzazione repentina compensatoria degli androgeni in estrogeni, i quali viceversa hanno effetto infiammatorio sulla superficie oculare.

Recenti studi stanno valutando il contributo steroideo allo stato funzionale delle acquaporine, proteine canale espresse sulla superficie apicale e duttale delle cellule delle ghiandole lacrimali e deputate al trasporto di acqua ed elettroliti di transmembrana, sia nella secrezione, sia nel riassorbimento del liquido lacrimale⁴⁸. In gravidanza è stata dimostrata l'associazione tra diminuzione del fluido lacrimale e cambiamenti significativi nell'espressione dell'isoforma AQP5 acinare, rispetto a quella AQP4 duttale, suggerendo il coinvolgimento della peculiare fluttuazione ormonale gravidica nella redistribuzione funzionale delle proteine canale⁴⁹.

Cristallino

Il ruolo degli estrogeni nell'omeostasi e nella trasparenza del cristallino presenta aspetti bivalenti e paradossi, dipendenti sia dalla dose dell'ormone, sia dal tempo critico di esposizione, per cui la stimolazione steroidea può rivelarsi benefica o catarattogena, come descritto

in vari studi sugli animali⁵⁰.

Lo stress ossidativo rappresenta il principale meccanismo molecolare di opacizzazione delle lenti⁵¹ e gli estrogeni esercitano sulle cellule in coltura un'importante azione di tipo anti-ossidante, citoprotettiva ed anti-aging, a vari livelli⁵².

Le cellule dell'epitelio sottocapsulare del cristallino umano esprimono i recettori degli estrogeni nucleari ER α , ER β e GPR30 di membrana⁵³, suggerendo un contributo funzionale per via genomica e non-genomica,.

Il complesso Estrogeno-ER α aumenta l'espressione della telomerasi ed interagisce con il suo sito catalitico favorendo l'azione enzimatica di allungamento dei telomeri all'estremità 3' del DNA, in modo da conservare l'integrità dei cromosomi⁵⁴.

Tuttavia, il contributo delle singole isoforme recettoriali nella modulazione genomica dell'effetto antiossidante deve ancora essere chiarito; alcuni studi confermano la mediazione ER α ⁵⁵, altri invece hanno dimostrato il ruolo esclusivo dei recettori ER β ⁵⁶.

La modulazione dello stato ossidativo cellulare avviene prevalentemente per via non-genomica.

Gli estrogeni innescano meccanismi rapidi che portano alla diminuzione biosintetica della catalasi, con riduzione della formazione di H₂O₂⁵⁷ ed alla fosforilazione di sistemi di segnalazione coinvolti nell'attivazione nucleare di meccanismi molecolari di sopravvivenza cellulare, tra cui la via ERK2/MAPK⁵⁸.

Il forte coinvolgimento ormono-me-

diato dei mitocondri del cristallino nel potenziare un'azione antiossidante è avvalorata dalla presenza di recettori ER β all'interno dei mitocondri stessi⁵⁹, e non solo nel citoplasma delle cellule epiteliali sottocapsulari, ove gli ER β sono compresenti coi recettori ER α . Se si pensa che nelle cellule mammarie sono stati localizzati siti di attacco per i recettori ER α sul DNA mitocondriale⁶⁰, forse gli estrogeni potrebbero avere un'azione genomica diretta anche mitocondriale, oltre che nucleare, per potenziare l'efficienza della catena respiratoria e dell'integrità degli organuli. Inoltre, gli estrogeni sono in grado di inserirsi a livello mitocondriale in meccanismi molecolari che migliorano lo stato energetico cellulare, tramite l'aumento dell'ATP, pur senza interagire con i propri recettori⁶¹.

Il ruolo degli estrogeni sull'apoptosi è paradossale: fisiologicamente gli ormoni hanno un effetto anti-apoptotico su tutti i tessuti, ma nel cristallino, ad alti dosaggi, essi promuovono la morte cellulare programmata, favorendo l'opacamento della lente⁶².

Per quanto il cristallino abbia una funzione di regolazione omeostatica della propria struttura, da cui dipendono la trasparenza ed il potere ottico, non è noto l'effetto degli steroidi sessuali sulla modulazione del proteoma, circa l'espressione di α -cristallina, β -cristallina e delle componenti fibrillari.

Vitreo

Il vitreo è una struttura ritenuta per molto tempo inattiva dal punto di vista metabolico ma, al contrario, invece riveste

un'importante funzione omeostatica e stabilizzante per i tessuti adiacenti.

Allo stato attuale sono state identificate nel vitreo oltre 1000 proteine, presenti soprattutto nel gel vitreale, ma la reale composizione di tali proteine e la loro organizzazione è molto più complessa di quanto previsto dalla semplice analisi proteomica⁶³.

La maggior parte delle proteine è costitutiva: il gel vitreale è organizzato in una rete strutturale fibrillare composta da Fibrillina1, Fibrillina2, Fibulina-1, Fibulina-3, Agrina e soprattutto da collagene, che co-assembla in lunghe e sottili strutture fibrillari eterotipiche, costituite da tre tipi di molecole mature: collagene di tipo II (75%) e di tipo V/XI (con telopeptidi corti), rivestite in superficie da collagene di tipo IX (con catene GAG)⁶⁴.

Sono inoltre presenti, associate alle fibrille, macromolecole proteiche che regolano l'angiogenesi: Opticina (contrastata l'azione angiogenetica mediata dalle integrine ed interviene nell'adesione vitreo-retina), PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor, che inibisce la vascolarizzazione embrionale), Trombospondine (anti-angiogenetica) e LRG1 (Leucine Rich alfa2 Glicoprotein, ad azione pro-angiogenetica)⁶⁴.

Il controllo quali-quantitativo del proteoma risulta fondamentale per assicurare il complesso ruolo omeostatico del corpo vitreo, di cui si è ipotizzato un ruolo regolatorio da parte degli steroidi sessuali, in virtù della prevalenza epidemiologica di genere di alcune malattie oculari che coinvolgono l'interfaccia vitreo-retina. Tuttavia, gli ormoni

sessuali necessitano di un bersaglio cellulare per agire come fattori di trascrizione, ma gel e liquido vitreale sono completamente acellulari.

Le uniche cellule del corpo vitreo sono rappresentate dagli ialociti presenti in monostrato nella corticale vitreale posteriore: gli ialociti esprimono recettori degli estrogeni, e potrebbe essere interessato nella regolazione della produzione di hyaluronan.

Il metabolismo delle proteine vitreali rimane dunque una questione parzialmente irrisolta: alcune proteine solubili sono filtrate dal sangue, come immunoglobuline ed albumine, altre sono frutto di processi degenerativi o di rinnovamento dei tessuti oculari limitrofi, quali cristallina, dermcidina, galactina-1 e lensina⁶³.

Per la struttura fibrillare costitutiva si deve ipotizzare un'azione steroidea "indiretta" su tessuti extra-vitreali: Fibrillina1, Fibrillina2, Fibulina-1, Fibulina-3 provengono dalla matrice extra-cellulare, Agrina, forse è prodotto di degradazione della membrana limitante interna, ma non è nota la distribuzione in tali sedi delle isoforme recettoriali, né la loro interazione con gli ormoni sessuali⁶³.

Il turnover del collagene è frutto di un'attività metabolica complessa: le fibrille vengono attivamente secrete dal corpo ciliare, ma il loro catabolismo avviene in sede intra-vitreale ad opera di enzimi quali tripsina, metalloproteasi e cimasi, che degradano il collagene IX in prodotti finali diversi, soprattutto pentosidine⁶⁵.

Gli estrogeni up-regolano nei mastociti

stromali l'espressione delle cimasi che, tra le varie azioni catalizzate, attiva le metalloproteasi e ne inattiva gli inibitori, promuovendo in tal modo la degradazione del collagene di tipo II e di GAG nel gel vitreale⁶⁵. È stato dimostrato, a livello articolare, che tali cambiamenti di composizione del liquido sinoviale inducono sineresi: per la stretta analogia strutturale tra gel vitreale e liquido sinoviale, si può pensare ad un'analogia conseguenza nel corpo vitreo.

L'induzione di metalloproteasi è altresì provocata da un aumento della relaxina circolante, come accade in gravidanza per effetto estrogenico e progestinico: la multiparità potrebbe rappresentare un fattore di rischio per la sineresi del gel vitreale nelle giovani donne⁶⁶.

La modulazione ormonale del proteoma è una questione interessante anche per comprendere le dinamiche biologiche legate all'invecchiamento vitreale. Sono state osservate modificazioni delle componenti vitreali con l'età: in fase embrionale e post-natale precoce il bulbo è composto da gel, resta pressoché costante fino a circa 40 anni, dopodiché decresce; il liquido inizia a comparire dai 4 anni, con un andamento ascendente progressivo lungo il corso della vita.

La senescenza è dunque caratterizzata da un progressivo processo fisiologico di liquefazione del vitreo: questo particolare andamento dinamico pare correlato in buona parte al turnover del collagene ed in parte alla sintesi e distribuzione di hyaluronan, e dunque gli steroidi sessuali potrebbero influenzare diversamente nei due sessi non solo

l'invecchiamento ma anche le malattie del vitreo-retina che si manifestano nelle fasi più avanzate della vita.

Retina

La retina è deputata alla visione iniziale e deve produrre un'intensa attività metabolica per potersi assicurare i requisiti morfo-funzionali necessari ad espletare tale funzione: l'organizzazione in una complessa struttura architeturale pluristratificata e topograficamente asimmetrica, la capacità di convertire l'impulso luminoso percepito in un segnale nervoso ed il mantenimento del trofismo e dell'equilibrio omeostatico cellulari.

Tale intenso turnover metabolico impone una ricca cellularità ed una fine regolazione, in cui fattori genetici e steroidi sessuali sembrano avere un ruolo biologico importante che attribuisce alla neuroretina una connotazione di genere.

Nelle cellule dei vari strati retinici è stata dimostrata la presenza di recettori degli ormoni sessuali.

Studi osservazionali descrivono differenze epidemiologiche di genere nello spessore retinico⁶⁷.

Nell'uomo la retina è più spessa di quella femminile in tutti i settori, specie a livello maculare e foveale^{68,69} per le maggiori dimensioni dell'occhio maschile, sia perché la distribuzione dei pigmenti nella macula e la depressione foveale nella donna sono più estesi⁷⁰. L'uomo presenta uno spessore maggiore negli strati nucleare interno, plessiforme esterno e nucleare esterno; solamente lo strato delle fibre nervose in sede maculare risulta più spesso nella

donna⁷¹.

Alcuni studi riportano che lo spessore decresce con il progredire dell'età, soprattutto nell'uomo⁷² e che la terapia con anastrozolo, un inibitore dell'aromatasi utilizzato come terapia ormonale adiuvante in donne affette da carcinoma mammario, determina asimmetria nello spessore foveale⁷³: questi dati suggeriscono il ruolo degli steroidi sessuali nell'organizzazione dell'architettura retinica, anche se non se ne conoscono i meccanismi.

Gli estrogeni partecipano alla corretta formazione della matrice extracellulare, in quanto modulano l'espressione del proteoma retinico: inibiscono la sintesi di collagene IV mediata da transforming growth factor beta ed up-regolano le metalloproteasi di membrana, che principalmente degradano il collagene in pentosidine e promuovono l'angiogenesi e la proliferazione cellulare.

Le differenze di genere nell'acuità visiva, maggiore del 10% nell'uomo rispetto alla donna, non sembrano spiegabili da un ipotetico dimorfismo anatomo-funzionale dei fotorecettori: la densità e le dimensioni dei coni, il numero di fotopigmenti, la lunghezza del segmento esterno ed il diametro del segmento interno dei fotorecettori sono infatti simili nell'uomo e nella donna⁷⁴. Analogamente, le differenze di genere tra diametro pupillare, lunghezza del vitreo e distanza focale sono lievi ed insignificanti nel determinare diversa acuità visiva⁷⁴, che pare dunque dipendente soltanto dal dimorfismo corticale organizzato dagli androgeni in epoca prenatale.

La percezione tricromatica iniziale, invece, risulta differenziata per genere già a livello dei fotorecettori, soprattutto per effetto cromosomico diretto: le opsine sono geneticamente determinate da alleli multipli, che nei coni di tipo L- ed M- sono localizzati sul cromosoma X, per cui i maschi esprimono necessariamente tutti gli alleli recessivi, manifestando deuteranopia o protanopia⁷⁵, mentre le femmine esprimono un maggior numero di polimorfismi e di variabili fenotipiche di aree retiniche periferiche, per intervalli del verde⁷⁶.

I fotorecettori esprimono recettori del progesterone classici intracitoplasmatici PR-A e PR-B, ma anche i recettori di membrana α , β e γ , che mediano la neuroprotezione, in quanto regolano l'apoptosi⁷⁷.

Inoltre, le femmine discriminano più tonalità rispetto ai maschi, che richiedono peraltro lunghezze d'onda lievemente maggiori per percepire lo stesso colore della donna⁷⁵.

La funzione visiva della retina ne comporta un'esposizione continua alla luce ed un alto tasso di reazioni ossidative, pertanto gli strati richiedono una costante attività metabolica di protezione dallo stress ossidativo, dall'instabilità di membrana, dalla flogosi, dalla morte cellulare.

Tale attività viene svolta dall'epitelio pigmentato, le cui cellule sono riccamente dotate di recettori degli estrogeni ERbeta, che ne modulano il metabolismo cellulare: innanzitutto, impediscono la formazione di extruded membrane blebs, in quanto esercitano un potente effetto antiossidante: promuovono la

formazione di ATP, proteggono la funzione mitocondriale stabilizzandone la membrana e promuovendo la fuoriuscita di calcio, up-regolano le proteine anti-apoptotiche, up-regolano l'enzima superossido-dismutasi (SOD) riducendo la quota di radicali liberi.

Inoltre, regolano il turnover della lamina basale di Bruch, mantenendone la sottigliezza e la pulizia dai detriti e consentendone lo smaltimento proteolitico, attraverso la up-regolazione delle metalloproteasi.

Importanti anche le funzioni immunitaria, antinfiammatoria e di neuroprotezione attraverso vari contributi: gli estrogeni complessano NF-Kb1 impedendogli di legarsi al DNA e di promuovere l'espressione di citochine pro-infiammatorie (IL1beta, IL6, IL8) e diminuiscono la biosintesi di TNF-alfa e di MCP3, con down-regulation ulteriore di IL1beta.

Poiché gli estrogeni hanno una grande importanza nella modulazione metabolica, le cellule retiniche devono assicurarsene la presenza anche in corso di deprivazione: hanno pertanto attività intracrina ed esprimono l'aromatasi, con capacità intrinseca di sintetizzare localmente estrogeni a partire dal pregnenolone e dal testosterone⁷⁸.

Uvea: corpo ciliare, coroide

Corpo ciliare. L'epitelio ciliare esprime i recettori degli estrogeni, che sembrano coinvolti nella regolazione della produzione e del deflusso dell'umore acqueo, mantenendo la pressione intraoculare bassa⁷⁹; ogni condizione di aumento della quota estrogenica, qua-

le ad esempio la gravidanza, la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa o la terapia ormonale negli uomini affetti da cancro prostatico, dovrebbe dunque alterare il reciproco equilibrio produzione/deflusso, con ulteriore diminuzione della pressione. Tuttavia, i numerosi studi presenti in letteratura riportano risultati molto discordanti, se non addirittura in contraddizione e ci sono dati che non dimostrano alcuna differenza di genere nella prevalenza di ipertensione oculare nei due sessi 80.

Pertanto, nella regolazione del tono oculare, vanno prese in considerazione eventuali azioni degli steroidi sessuali su altri bersagli funzionali che non sia il turnover dell'umore acqueo.

Il progesterone provoca ritenzione idrica intra-fibrillare, che rende la cornea e la sclera più elastiche e maggiormente incurvate, riducendo il tono oculare; lo stesso effetto finale può essere correlato alla riduzione progesterone-mediata delle resistenze periferiche, con aumento del deflusso uveo-sclerale⁸¹. Tali ipotesi potrebbero giustificare la riduzione di circa il 10% della pressione intraoculare durante la gravidanza, in cui si verifica l'aumento progressivo di progesterone⁸².

Coroide. La coroide è dotata di una fitta componente di cellule pigmentate, che non sembrano esprimere recettori degli estrogeni⁸³; un eventuale effetto ormonale sul proteoma uveale potrebbe essere mediato dall'ormone MSH, su cui viceversa gli steroidi agiscono direttamente⁸⁴. Recentemente alcuni autori hanno dimostrato nelle cellule del melanoma uveale la presenza di recettori

per l'ormone luteinizzante (LHRH), che trasduce agli oncogeni un segnale mitogenico mediato dai fattori di crescita⁸⁵.

La coroide è soprattutto un tessuto altamente vascolarizzato. Il flusso ematico è assicurato dal sistema coroideale, che nel 32,1% degli occhi comunica con il sistema retinico tramite le arterie cilio-retinali⁸⁶, ma la cui regolazione da parte degli steroidi resta una questione complessa e dibattuta.

Flusso ematico coroideale e retinico

Ci sono pochi studi riguardanti specificamente il flusso oculare e molti dati sono estrapolati da studi compiuti su altri tessuti umani. Non sono state trovate differenze di genere nel calibro vascolare dei vasi retinici, proporzionalmente alle dimensioni organiche⁸⁷, ma molti studi riportano un aumento della velocità di perfusione ematica nei vasi coroideali e retinici della donna durante il periodo fertile rispetto alla post-menopausa, così come una riduzione degli indici di resistenza⁸⁸.

L'endotelio vascolare è dotato di recettori per estrogeni, progesterone ed androgeni la cui interazione con i ligandi promuove una funzione/disfunzione endoteliale, con liberazione di sostanze attive anche sulle cellule muscolari di parete e sulle cellule stromali limitrofe, analogamente a quanto accade in altri tessuti.

La modulazione positiva dei recettori estrogenici promuove la fisiologica costituzione morfo-funzionale della parete endoteliale in ogni sua componente (periciti, macrofagi, melanociti.),

ma soprattutto determina l'aumento del calibro vascolare per effetto vasodilatante mediato dalla up-regolazione della nitrossido-sintetasi (NOS) e della ciclossigenasi, cui conseguono un aumento della biosintesi rispettivamente di ossido nitrico e di prostaciclina, e dalla down-regolazione di endotelina-1 (ET-1)⁸⁹.

Inoltre, il tono vascolare si riduce per l'inibizione dei canali L del calcio nella cellula muscolare liscia⁹⁰.

Le azioni degli altri steroidi sessuali sono state poco studiate e limitatamente sul circolo retinico, ove sembra che il testosterone⁹¹ ed il progesterone⁹², sostengano un ruolo vasocostrittore mediato soprattutto dall'inibizione dell'espressione di NOS e ciclossigenasi e dalla regolazione positiva dell'ET-1.

L'effetto degli ormoni sessuali sulla parete endoteliale si verifica anche nell'uomo, in cui la carenza di testosterone, estrogeni e progesterone si associa alla deposizione di placche aterosclerotiche⁹³.

Considerazioni Finali

Allo stato attuale, non è ancora possibile trarre conclusioni definitive ed univoche sulle basi biologiche dell'oftalmologia di genere, per una serie di buoni motivi.

Gli studi sistematici degli effetti genetici ed ormonali sull'occhio sono piuttosto recenti, i materiali studiati non sono uniformi in quanto vengono utilizzate sia cellule animali sia linee cellulari umane in vitro, la biochimica del proteoma oculare è ancora largamente sconosciuta e spesso le conclusioni sono

traslate da studi compiuti su altri tessuti affini a quelli oculari per composizione strutturale e pathways molecolari.

Inoltre, la regolazione operata dagli steroidi sessuali sulla proteomica dell'occhio, sulla vascularizzazione e sull'omeostasi cellulare presenta aspetti nebulosi e non tutti i dati conducono alle medesime conclusioni: estrogeni e androgeni non sempre sembrano esercitare effetti metabolici concordi ed alcuni studi descrivono addirittura un comportamento "paradosso", con effetto protettivo o meno dello stesso ormone.

Ciò può essere parzialmente giustificato dal fatto che gli studi di genere sono per lo più osservazionali, che il numero di soggetti reclutati in molti trials è troppo limitato e non si tiene conto delle variazioni conformazionali oculari in base a costituzione, etnia ed età, che possono influenzare i risultati; pertanto le ipotesi necessitano di ulteriori approfondimenti, ricerche, verifiche e validazioni.

Tuttavia, le contraddizioni potrebbero altresì essere riferite ad un "vizio" interpretativo di fondo. Siamo infatti abituati a ritenere in maniera logico-deduttiva che l'azione tissutale degli ormoni sessuali sia direttamente proporzionale alla loro rappresentazione quali/quantitativa circolante: la presenza/carenza di un ormone ritenuto protettivo determina una maggiore/minore vulnerabilità ad un certo evento morboso. In generale, il comportamento biologico rispetta questo schema, **ma la risposta agli steroidi è in realtà molto più complicata e solo parzialmente dipendente dalla**

quota assoluta circolante, perché ciò che è essenziale, nell'effetto finale, è invece il "contesto cellulare" in cui gli ormoni agiscono.

Le singole cellule sono microcosmi complessi ed autonomi ove si verifica un "cross-talk" estremamente dinamico tra il segnale ormonale circolante, il profilo recettoriale espresso e, soprattutto, i processi metabolici intracrinici e paracrinici legati all'espressione enzimatica locale.

La concentrazione e le forme ormonali presenti nel circolo ematico sono il risultato di progressivi equilibri tra biosintesi, conversione ed inattivazione, che dipendono soprattutto dall'età, dal sesso, e dalle fasi riproduttive: le fluttuazioni transitorie o definitive della funzionalità gonadica sono compensate dall'attività delle sedi extra-gonadiche, in cui sono prodotte forme ormonali diverse a seconda del tipo di tessuto e della dotazione enzimatica locale. Per esempio, in fase fertile predomina la produzione ovarica di estradiolo, in gravidanza quella placentare di estriolo e in post-menopausa prevale la quota surrenalica e soprattutto adiposa di estrone. La quota ormonale circolante dipende anche da polimorfismi genetici, dalla modulazione ambientale per via epigenetica, da patologie in atto e da eventuali terapie ormonali, che interagiscono con gli steroidi locali e con la sex-hormone-binding protein (SHBG), variandone la biodisponibilità e influenzando la quota di ormoni liberi attivi.

Nell'uomo e nella donna "tutti" gli ormoni sessuali sono rappresentati, seb-

bene con prevalenza peculiare nell'uno o nell'altro sesso: l'uomo possiede circa 15-50 pg/ml di estrogeni (vs 30-400 pg/ml della donna) mentre la quota ematica di androgeni femminili risulta essere 0,50-110 nmo/l (vs 10-300 nmol/l maschili). Le quote ormonali minoritarie non sono neutrali, bensì indispensabili per l'organizzazione sessuata perinatale dei tessuti, la realizzazione degli effetti attivazionali, lo svolgimento della corretta maturazione dell'organismo ed il mantenimento del suo stato di salute. Risulta curioso il fatto che una donna in post-menopausa è dotata di una quota estrogenica circolante pari o inferiore a quella di un uomo di pari età, eppure gli effetti della carenza estrogenica sono più deleteri e patogenetici nel genere femminile, in quanto ancora una volta non è la quota steroidea assoluta a fare la differenza, ma la velocità con cui la concentrazione ematica crolla, rendendo difficoltose le strategie molecolari compensatorie.

Anche la famiglia dei recettori presenta un profilo metabolico dinamico: i tessuti esprimono sottotipi intracellulari o di membrana che si modificano sia nelle isoforme espresse, sia nel segnale molecolare genomico o non genomico che innescano, a seconda dell'età, delle varie fasi riproduttive, dello stato fisiologico o patologico del tessuto, delle terapie ormonali assunte o di polimorfismi genetici.

Infine, ma non per importanza, va sottolineato il ruolo fondamentale degli enzimi, dei co-attivatori e dei co-repressori coinvolti nella steroidogenesi di cui la cellula è dotata, a sostegno della sua

funzione autocrina, intracrina e paracrina. Tale pool proteico funzionale è tessuto-specifico, ma si modifica nel tempo ed in varie condizioni fisiologiche e patologiche, conducendo a processi continui di neo-sintesi e ri-conversione degli ormoni sessuali, responsabili di risposte biologiche variabili e non sempre concordi con quelle attese. Inoltre, non tutte le forme ormonali fungono da substrato agli enzimi cellulari: per esempio, il diidrotestosterone non viene convertito in estrogeni dalla aromatasi.

La complessità dinamica del sistema degli steroidi rende dunque ragione della divergenza sia dei risultati degli studi osservazionali, sia degli esiti a volte paradossi delle terapie ormonali approntate, alimentando l'eterno dibattito tra beneficio e pericolosità delle terapie sostitutive.

Si rende pertanto necessario prospettare sotto una nuova luce l'interpretazione dei dati e la valutazione dei trattamenti ormonali (timing hypothesis, window of opportunity) contestualizzando le considerazioni per età, genere, epoca di insorgenza della menopausa, tessuto, stato fisio-patologico cellulare e terapie ormonali concomitanti.

Un'analisi sistematica in questo senso è stata affrontata finora in pochi tessuti umani: alcuni autori hanno recentemente tracciato un interessante profilo metabolico femminile dell'enterocita del colon, che nel passaggio alla post-menopausa sovrverte completamente la propria attività trascrizionale poiché si modificano sia l'espressione dei sottotipi recettoriali degli estrogeni, sia la sin-

tesi degli enzimi della steroidogenesi, sia i meccanismi molecolari di risposta allo stimolo ormonale⁹⁴.

Lo shift intracrina dell'enterocita si verifica non soltanto nella fisiologica transizione menopausale, ma anche nel passaggio alla patologia neoplastica⁹⁴.

Tale modello dinamico risulta di estremo interesse per la comprensione degli effetti talora "paradossi" degli ormoni sessuali, specie nella donna in post-menopausa, ma a tutt'oggi non esistono studi sistematici in tal senso sui tessuti oculari. Recentemente è stato dimostrato che le cellule epiteliali del cristallino affetto da cataratta sintetizzano localmente 17β -estradiolo dall'estrone solfato, tramite l'azione locale della steroido-solfatasi⁹⁵. Il dato è significativo, in quanto esprime un'attività enzimatica intracrina che finora era stata attribuita solamente alla retina, l'unico tessuto oculare ritenuto in grado di produrre estrogeni dal testosterone, per espressione locale dell'aromatasi, indipendentemente dalla quota di steroidi sessuali presente nel torrente circolatorio⁹⁶.

Gli studi di oftalmologia di genere stimolano ulteriori riflessioni.

Le differenze morfo-funzionali tra occhio maschile ed occhio femminile sono sicuramente interessanti ed utili nella comprensione della fisiologia oculare, tuttavia è necessario approfondire il ruolo degli ormoni sessuali nel *passaggio critico alla malattia*. Non è ancora ben chiaro "quanto" un determinato profilo ormonale sia il terreno biologico-molecolare fertile in grado di favorire i processi patogenetici oculari

in un sesso piuttosto che nell'altro, laddove si inserissero fattori genetici predisponenti, peculiarità conformazionali dell'occhio, condizioni patologiche pre-esistenti, interferenza di ormoni extra-gonadici, degli stili di vita, dell'ambiente.

Gli ormoni sessuali hanno un ruolo protagonista nella flogosi cronica, nel controllo della proliferazione cellulare fino alla cancerogenesi e nella risposta immunitaria alle infezioni, alle noxae patogene ed allo stress. Viceversa, molti mediatori chimici liberati nei processi patogenetici si inseriscono nel metabolismo ormonale, producendo effetti peculiari per genere: per esempio, in corso di flogosi cronica, le interleuchine IL1, IL6, TNalfa sono ritenute disruptors nella steroidogenesi, con aumento dell'aromatasi cellulare, che aumenta la quota di estradiolo intracellulare. Sarebbe interessante studiare tali inter-relazioni specificatamente nei tessuti oculari, in quanto molte ipotesi in letteratura sono state spesso formulate per traslazione sull'occhio di dati dimostrati in tessuti affini.

Una seconda riflessione è volta alla necessità di soppesare il *ruolo della genetica* nelle differenze di genere osservate in fisiopatologia oculare.

Le cellule hanno un destino biologico sessuato che, come si è detto, è fortemente impresso dagli effetti organizzativi ed attivazionali degli steroidi sessuali, tuttavia la genetica ne dà l'imprinting, ancora in fase pre-gonadica, soprattutto grazie al peculiare dimorfismo morfo-funzionale dei cromosomi sessuali.

Il gene SRY, sul cromosoma Y, ed il gene DAX1, sul cromosoma X, rappresentano due "interruttori" che accendono il programma molecolare differenziativo antagonista nelle cellule embrionali primordiali bipotenziali, marcate col recettore SF-1, in un continuum temporale: i neuroni nigro-striatali, il tessuto cardiaco, adiposo e la corticale del surrene sono i sistemi extra-gonadici in cui è stato dimostrato tale shift fenotipico iniziale, indipendente dagli ormoni sessuali.

Altri aspetti dei cromosomi sessuali contribuiscono al dimorfismo di genere: il proteoma della regione MSY del cromosoma Y (circa 156 unità trascrizionali) che non ha omologia nel cromosoma X; la diversa attività trascrizionale dei geni X-linked nell'uomo e nella donna (5% dei geni totali) in virtù del silenziamento dell'X nella donna; il potenziale trascrizionale aggiuntivo femminile dovuto alla quota dei geni (circa 15%) che sfuggono dall'inattivazione dell'X.

Per quanto omologhi nei due generi, gli autosomi mostrano un profilo di espressione genica differente nei due sessi, maggiore nella donna rispetto all'uomo, nonché una diversità nella risposta agli stessi stimoli e nell'organizzazione delle reti di co-espressione dei moduli genici.

Infine, un'ultima riflessione vorrebbe stimolare *l'applicazione pratica* delle conoscenze di genere in oftalmologia, che non dovrebbero essere confinate all'ambito puramente speculativo biologico-molecolare, ma andrebbero possibilmente tradotte nella pratica clinica.

In ambito medico “non” specialistico, è importante acquisire consapevolezza che le terapie ormonali prescritte per problematiche morbose extra-oculari possono avere conseguenze “anche” sull’occhio di un paziente, spesso positive, ma a volte favorevoli situazioni morbose, se in presenza di fattori di rischio anamnestici familiari e personali che vanno adeguatamente pesati.

La prescrizione delle terapie ormonali da parte del ginecologo precede la valutazione anamnestica del rischio metabolico, cardiologico, neurodegenerativo, oncologico, tromboembolico della paziente, ma il rischio di sviluppare malattie oculari è ignorata.

In campo strettamente specialistico oftalmologico, la predominanza epidemiologica di genere di alcune malattie oculari e la conoscenza dei meccanismi patogenetici influenzati dal sesso consentirebbero di stratificare il rischio in maniera più appropriata e di orientare la diagnosi clinica “anche” in base al sesso, allo stato ormonale ed all’habitus del paziente stesso.

E, viceversa, il genere, lo stato ormonale e l’habitus potrebbero forse indurre nell’oculista sospetti in fase pre-clinica o iniziale della patologia, suggerire la ricerca diagnostica di segni precoci, affinare l’interpretazione di dati diagnostici strumentali distinti per genere ed età, valutare l’opportunità di impiego degli steroidi sessuali nella prevenzione, nella terapia di alcune patologie oculari.

L’apparato oculare non è, e non deve rimanere, “un affare di pochi”: è esperienza comune che quasi tutte le ma-

lattie sistemiche, specialmente quelle su base infiammatoria ed immunitaria influenzino la salute dell’occhio⁹⁷ con evidenti differenze di genere, anche se molte questioni patogenetiche rimangono irrisolte. Gli studi neuroimmunologici potrebbero apportare nuovi contributi alla comprensione delle patologie immunitarie a carico dell’occhio: pare che i tessuti di derivazione neuroectodermica interagiscano con i sistemi cellulari dell’immunità adattativa tramite vasi linfatici propri, che si pensava non fossero presenti nel sistema nervoso centrale (CNS)⁹⁸ ed il forte impatto del genere sull’immunità potrebbe spiegare alcuni aspetti epidemiologici e clinici dimorfi osservati nelle patologie oculari in tale settore.

La comune derivazione embriologica tra retina e CNS si manifesta anche della co-espressione di antigeni-self, che sono un bersaglio potenziale di reazioni di tipo auto-immunitario, specialmente nell’uvea⁹⁹. Alcuni studi hanno dimostrato che il microbioma intestinale, a seconda della composizione batteriologica residente, è in grado di innescare il braccio effettore dell’immunità (linfociti Th1 e T17) che, qualora geneticamente non fosse in equilibrio con i linfociti regolatori Treg., è responsabile dell’insorgenza di una uveite reattiva non infettiva¹⁰⁰. Tale situazione prospetta l’utilizzo di terapia antibiotica a scopo profilattico nei pazienti a rischio¹⁰⁰, forse in particolar modo nelle donne, a cui gli estrogeni conferiscono una maggiore predisposizione verso risposte di tipo infiammatorio-autoimmunitario.

Molti disturbi oculari sono influenzati

da alterazioni del flusso ematico e della sua regolazione o sono associati a vasculite; tutte queste situazioni sono connotate dagli steroidi sessuali, se pure i meccanismi non siano del tutto chiari¹⁰¹. Da pochi anni si parla di Primary Vascular Disregulation (PVD), una sindrome sistemica correlata allo stress ossidativo, alla flogosi ed al metabolismo degli estrogeni, che rappresenta un fattore di rischio per molte condizioni morbose tra cui per esempio, in campo oculistico, il glaucoma con normale tono oculare delle donne giovani, l'occlusione dei vasi retinici, la neuropatia ottica ischemica anteriore, la Sindrome di Susac, la corioretinopatia sierosa centrale¹⁰².

Tali patologie sono frequenti nei pazienti transgender, in virtù dell'impiego di terapie ormonali a dosaggio

molto elevato, ai cui effetti vasculitici avversi concorrono comunque anche altri fattori biologici, tra cui la riduzione di brain-derived neurotrophic factor (BDNF), coinvolto nella progressione della neuropatia ottica glaucomatosa, traumatica e nella retinopatia diabetica¹⁰³. Il ruolo positivo degli estrogeni nell'espressione di BDNF in molti tessuti, tra cui in primis l'encefalo, è noto in letteratura¹⁰⁴.

Occorrono ulteriori ricerche ed approfondimenti, ma poiché l'epidemiologia e la pratica clinica offrono evidenze su come il sesso e le fasi riproduttive connotino anche l'occhio, occorre che noi medici iniziamo a "guardarci" seriamente, per affinare l'appropriatezza diagnostica, terapeutica ed assicurare equità delle cure all'uomo ed alla donna.

BIBLIOGRAFIA

1. Handa RJ, McGivern RE. Steroid hormones, receptors and perceptual and cognitive sex differences in the visual system. *Current Eye Research* 2015; 40:110-27.
2. Nunez JL, Huppenbauer CB, McAbee MD, Juraska JM, DonCarlos LL. Androgen receptor expression in the developing male and female rat visual and pre-frontal cortex. *J Neurobiol* 2003; 56:293-302
3. DonCarlos LL, Sarkey S, Lorenz B et al. Novel cellular phenotypes and subcellular sites for androgen action in the forebrain. *Neuroscience* 2006; 138: 801-807
4. Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:83-87.
5. Nunez JL, Lauschke DM, Juraska JM. Cell death in the development of the posterior cortex in male and female rats. *J Comp Neurol* 2001;436:32-41.
6. Morgan JE. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:364-368
7. Bringmann A, Grosche A, Pannicke T, Reichenbach A. GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:48
8. Carthy MM. What can development teach us about menopause? *Brain Res* 2011;1379:109-118.
9. Abramov I, Gordon J, Feldman O, Chavarga A. Sex & vision: Spatio-temporal resolution. *Biology of Sex Differences* 2012, 3:20
10. Singh-Curry V, Husain M. The functional

- role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia* 2009; 47:1434–1448
11. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988;240:740–749
 12. Guttridge NM. Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994;14:38-48
 13. Versura P, Fresina M, Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:385–390.
 14. Midelfart A. Women and men--same eyes? *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74: 589-92.
 15. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999;97:161–163.
 16. Revankar CM, Cimino DE, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 2005; 307: 1625-30.
 17. Prossnitz ER, Sklar LA, Oprea TI, Arterburn JB. GPR30: a novel therapeutic target in estrogen-related disease. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:116–123
 18. Valadez-Cosmes P, Vazquez-Martinez ER, Cerbon M, Camacho-Arroyo I. Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 434:166-75
 19. Shakil T, Hoque AN, Husain M, Belsham DD. Differential regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion and gene expression by androgen: membrane versus nuclear receptor activation. *Mol Endocrinol* 2002;16: 2592–2596.
 20. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen signaling via estrogen receptor {beta}. *J Biol Chem* 2010; 285:39575–39579
 21. Gupka PD, Johar K, Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone Receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:274-284
 22. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol VisSci* 1999; 40:1906-11
 23. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2007;26:1-5 ;
 24. Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea* 2007;26:144-146
 25. Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M et al. Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res* 2001, 22:28-33
 26. Eggl P, Boulton M, Marshall J. Growth characteristics of central and peripheral bovine corneal epithelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:263-70
 27. Achari Y, Reno CR, Tsao H, Morck DW, Hart DA. Influence of timing (pre-puberty or skeletal maturity) of ovariectomy on mRNA levels in corneal tissues of female rabbits. *Molecular Vision* 2008; 14:443-455
 28. Kenyon BM, Voest EE, Chen CC et al. A model of angiogenesis in the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:1625-32
 29. Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, Olson JA. Corneal Hydration changes during the normal menstrual cycle- a preliminary study. *J. Reprod Med*, 1971; 6:201-4
 30. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy *Am J Ophthalmol*, 1988; 105:258-60
 31. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S et al. Estradiol and Progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:258-264
 32. Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye *Clin Exp Optom* 2014; 97: 324–336
 33. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689–1699.
 34. Rosignoli C, Nicolas JC, Jomard A, Michel S. Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 480–489.

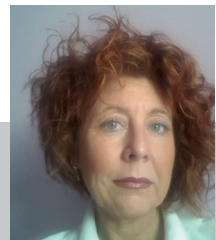
35. Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Dosexsteroid sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009; 15: 1553–1572.
36. Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;52:113–133
37. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:146–153.
38. Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Jensen RV, Sullivan DA. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1797–1808.
39. Ubels JL, Gipson IK, Spurr-Michaud SJ et al. Gene expression in human accessory lacrimal glands of Wolfring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:6738–6747.
40. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM et al. Influence of gender, sex steroid hormones and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:11–42
41. Suzuki T, Schirra F, Richards SM et al. Estrogen's and progesterone's impact on gene expression in the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:158–168.
42. Mostafa S, Seamon V, Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: A new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Exp Eye Res* 2012; 96: 88–97.
43. Zylberberg C, Seamon V, Ponomareva O et al. Estrogen up-regulation of metalloproteinase-2 and -9 expression in rabbit lacrimal glands. *Exp Eye Res* 2007;84:960–972.
44. Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 899–902.
45. Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiase A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:763–771
46. Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea* 2005;24:1004–1009
47. Scheller J, Chalari A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813:878–888.
48. Sasaki Y, Tsubota K, Kawedia JD, Menon AG, Yasui M. The difference of aquaporin 5 distribution in acinar and ductal cells in lacrimal and parotid glands. *Curr Eye Res* 2007; 32:923–9
49. Ding C, Lu M, Huang J. Changes of the ocular surface and aquaporins in the lacrimal glands of rabbits during pregnancy. *Molecular Vision* 2011; 17:2847–2855
50. Zetterberg M, Celoejevic D. Gender and Cataract – The Role of Estrogen. *Current Eye Research* 2015; 40:176–90
51. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond Ser B, Biol Sci* 2011;366:1278–1292.
52. Celoejevic D, Petersen A, Karlsson JO, Behndig A, Zetterberg M. Effects of 17beta-estradiol on proliferation, cell viability and intracellular redox status in native human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2011;17:1987–1996
53. Kirker MR, Gallagher KM, Witt-Enderby PA, Davis VL. High affinity nuclear and nongenomic estradiol binding sites in the human and mouse lens. *Exp Eye Res* 2013;112:1–9.
54. Colitz CM, Sugimoto Y, Lu P, Barden CA, Thomas-Ahner J, Chandler HL. ERalpha increases expression and interacts with TERT in cataractous canine lens epithelial cells. *Mol Vis* 2009;15:2259–2267.
55. Razmara A, Sunday L, Stirone C et al. Mitochondrial effects of estrogen are mediated by estrogen receptor alpha in brain endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:782–790.
56. Giddabasappa A, Bauler M, Yepuru M et al. 17-beta estradiol protects ARPE19 cells from oxidative stress through estrogen receptor-beta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5278–

- 5287.
57. Gajjar D, Patel D, Alapure B et al. Rapid action of oestradiol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in cataractous lens epithelium: an in vitro study. *Eye (Lond)* 2009;23:1456–1463.
 58. Moor AN, Flynn JM, Gottipati S, Giblin FJ, Cammarata PR. 17beta-estradiol stimulates MAPK signaling pathway in human lens epithelial cell cultures preventing collapse of mitochondrial membrane potential during acute oxidative stress. *Mitochondrion* 2005;5:235–247.
 59. Flynn JM, Dimitrijevic SD, Younes M et al. Role of wild-type estrogen receptor-beta in mitochondrial cytoprotection of cultured normal male and female human lens epithelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:637–647.
 60. Grober OM, Mutarelli M, Giurato G et al. Global analysis of estrogen receptor beta binding to breast cancer cell genome reveals an extensive interplay with estrogen receptor alpha for target gene regulation. *BMC Genomics* 2011;12:36.
 61. Wang X, Simpkins JW, Dykens JA, Cammarata PR. Oxidative damage to human lens epithelial cells in culture: estrogen protection of mitochondrial potential ATP and cell viability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2067–2075.
 62. Zetterberg M, Petersen A, Karlsson J-O, Sundelin K. Proliferation of cultured lens epithelial cells and association with possible risk factors for posterior capsular opacification. *Acta Ophthalmol* 2010;88:S246.
 63. Aretz S, Krohne TU, Kammerer K et al. In-depth mass spectrometric mapping of the human vitreous proteome. *Proteome Science* 2013; 11:22–32
 64. Sebag J. *Vitreous: in health and disease*. Springer Science and Business Media, New York, 2014
 65. Inokuchi , Ikeda T, Nakamura K et al. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clin Ophthalmology* 2015;9:549–552
 66. Mehdizadeh M, Jamshidian M, Nowroozzadeh MH. Macular hole epidemiology. *Ophthalmology* 2010; 149:496–502
 67. Kashani AH et al. Retinal thickness analysis by race, gender, and age using Stratus OCT. *Am J Ophthalmol* 2010; 149:496–502.
 68. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3913–3918.
 69. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN et al. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:625–634.
 70. Delori FC, Goger DG, Keilhauer C, Salvetti P, Staurenghi G. Bimodal spatial distribution of macular pigment: evidence of a gender relationship. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2006;23:521–538.
 71. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of Sex and Age on the Normal Retinal and Choroidal Structures on Optical Coherence Tomography. *Current Eye Research* 2015; 40:213–25
 72. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmology* 2003;87:899–901.
 73. Eisner A, Thielman EJ, Falardeau J, Vetto JT. Vitreo-retinal traction and anastrozole use. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:9–16.
 74. Abramov I, Gordon J, Feldman O, Chavarga A. Sex and vision II: color appearance of monochromatic lights. *Biology of Sex Differences* 2012;3:21
 75. Arnold AP. Sex chromosomes and brain gender. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:701–708.
 76. Murray IJ, Parry NR, McKeefry DJ, Panorgias A. Sex-related differences in peripheral human color vision: a color matching study. *J Vision* 2012;12:1–10.
 77. Jackson AC, Roche SL, Byrne AM, Ruiz-Lopez AM, Cotter TG. Progesterone receptor signaling in retinal photoreceptor neuroprotection. *J Neurochem* 2016;136:63–77
 78. Cascio C, Russo D, Drago G et al. 17beta-estradiol synthesis in the adult male rat retina. *Exp Eye Res* 2007;85:166–172.
 79. Vajaranant TS, Pasquale LR. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve.

- Menopause 2012;19:942–947.
80. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661–1669
 81. Wilke L et al: Episcleral venous pressure and pregnancy. *Acta Ophthalmol Suppl* 1975;125:40–41.
 82. Weinreb RN, Lu A, Beeson C: Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1988;105:258-60
 83. Seddon JM, Macloughlin DT, Albert DM, Gragoudas ES, Ferencik M. Uveal melanomas during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *British Journal of Ophthalmology* 1982; 66:695-704
 84. McGuinness BW. Melanocyte-stimulating hormone: a clinical and laboratory study. *Ann NY Acad Sci* 1963; 100: 640-57.
 85. Treszl A, Steiber Z, Schally AV et al. Substantial expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor type I in human uveal melanoma. *Oncotarget* 2013; 4: 1721-1728.
 86. Justice Jr J, Lehmann RP. Cilioretinal arteries. A study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1355–1358.
 87. Wang S, Xu L, Wang Y, Jonas JB. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: the Beijing eye study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:800–7.
 88. Faria AE, de Souza MA, Geber S. Vascular resistance of central retinal artery is reduced in postmenopausal women after use of estrogen. *Menopause* 2011;18:869–872.
 89. Deschènes MC, Descovich D, Moreau M et al. Postmenopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:2587–2600.
 90. Leung FP, Tsang SY, Wong CM et al. Raloxifene, tamoxifen and vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:809–813
 91. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Arıbal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:617–624
 92. Souza MA, Souza BM, Geber S. Progesterone increases resistance of ophthalmic and central retinal arteries in climacteric women. *Climacteric* 2013;16:284–287.
 93. Tedeschi-Reiner E, Ivekovic R, Novak-Laus K, Reiner Z. Endogenous steroid sex hormones and atherosclerosis of retinal arteries in men. *Med Sci Monit* 2009;15:211–6
 94. Foster PA. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:737-749.
 95. Colitz CM, Lu P, Sugimoto Y, Barden CA, Chandler HL. Estradiol Biosynthesis in canine lens epithelial Cells. *Current Eye Research* 2015;14:541-8
 96. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem* 2003;86:225–230.
 97. Sen HN, Davis J, Ucar D et al. Gender Disparities in Ocular Inflammatory Disorders. *Current Eye Research* 2015;40:146-61
 98. Kipnis J, Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science* 2016; 353:766-71
 99. Luger D, Silver PB, Tang J, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med*. 2008;205:799–810
 100. Nakamura YK, Metea C, Karstens et al. Gut microbioma alterations associated with protection from autoimmune uveitis IOVS 2016; 57:3748-58
 101. Schmidl D, Schmetterer L, Garho G, Popa-Cherecheanu A. Gender Differences in Ocular Blood Flow *Current Eye Research* 2015; 40:201-12
 102. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013;4:14.
 103. Hollar MW, Zhang MM, Mawn LA. Ophthalmic disparities in transgender patients. *Ophthalmic Disparities in Transgender Patients, Seminars in Ophthalmology* 2016; 31:426-431.
 104. Yi H, Bao X, Tang X, Fan X, Hu H. Estrogen modulation of calretin and BDNF expression in midbrain dopaminergic neurons of ovariectomized mice. *J Chem Neuroanat*. 2016;77:60-67.

Capitolo 3

La cornea e l'occhio secco



**Dott.ssa
Emanuela Bonci**

La cornea e l'occhio secco

Dott.ssa Emanuela Bonci

La cornea pur essendo avascolare non è un tessuto isolato, in quanto la sua superficie anteriore è ricoperta dal film lacrimale e quella posteriore dall'umore acqueo e fattori di origine ematica hanno un ruolo importante nel metabolismo corneale e nella guarigione delle ferite.

Il film lacrimale protegge la cornea contenendo vari ioni e molecole importanti e biologicamente attive (elettroliti, glucosio, immunoglobuline, lattoferrina, lisozima, albumina e ossigeno, istamina, prostaglandine, fattori di crescita e citochine) e oltre ad avere un ruolo come lubrificante e fonte di nutrienti, è fonte di tutti quei fattori di regolazione richiesti per la conservazione e riparazione dell'epitelio. Le ghiandole di Meibomio, la ghiandola lacrimale principale, le ghiandole lacrimali accessorie, le ghiandole secretorie delle palpebre e le cellule calciformi dell'epitelio congiuntivale, intervengono nella formazione del film lacrimale.

Tutti gli strati cellulari corneali partecipano all'integrità corneale ed è cruciale il ruolo fisiologico di biodifesa di questo tessuto.

Un'ampia letteratura ha dimostrato il fondamentale ruolo dei fattori di crescita e delle citochine nella regolamentazione

dell'integrità tissutale corneale. Il fattore di crescita dell'epidermide (EGF), il fattore di crescita beta in grado di indurre trasformazione (TGF β), il fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF), le interleuchine (IL) e la regolazione nervosa sono coinvolti nel controllo e nella modulazione dei cambiamenti patologici e riparativi del sistema superficie oculare. Il EGF fu isolato per la prima volta nella ghiandola sottomascellare del topo come fattore stimolante l'apertura dell'occhio¹, esso è un potente stimolatore della proliferazione di molti tipi di cellule tra cui quelle dell'epitelio corneale esercitando inoltre la promozione dell'adesione cellulare alla matrice composta di fibronectina.

Le cellule dell'epitelio corneale esprimono il TGF β che modula gli effetti stimolanti dell'EGF, l'attacco alla fibronectina e la migrazione delle cellule epiteliali.

Il bFGF è un altro fattore di crescita proteico che stimola la proliferazione di cellule di origine mesodermica e neuroectodermica. In uno studio effettuato sull'epitelio corneale di coniglio si è notato che la somministrazione di questo è in grado di velocizzare il processo di chiusura delle ferite.

Le interleuchine (IL) sono delle citochine che regolano le attività del sistema immunitario, delle cellule delle infiammazioni, sia localmente nei tessuti che nel torrente circolatorio e nel midollo osseo. Ad oggi sono riconosciuti 35 membri della famiglia delle interleuchine, ma il ruolo di molte di queste non è ben conosciuto. Sappiamo che l'IL1 esprime l'epitelio corneale e l'IL1 esogena promuove alla riparazione delle ferite. Anche IL6 è espressa dalla cellule epiteliali e sembra che abbia un ruolo sulla regolazione della migrazione dell'epitelio corneale attraverso la modulazione del sistema fibronectina-integrina.

Il sistema superficie oculare è composto dall'epitelio corneale e congiuntivale, dalle cellule staminali limbari che mantengono il turnover epiteliale, dal film lacrimale che ricopre gli epitelii, dalle ghiandole lacrimali principale ed accessorie che secernono la maggior parte dei costituenti lacrimali, dall'arco neurale che connette gli epitelii con la ghiandola lacrimale principale ed i centri nervosi trigeminali, questo sistema è vulnerabile ai vari agenti chimici e biologici nonché ad agenti fisici esterni e pertanto è dotato di recettori responsabili al rinnovamento tissutale e riparazione delle ferite.

Un ruolo importante nel mantenimento del benessere della superficie oculare lo svolge il film lacrimale con la sua numerosa quantità di proteine rilevate.

Le proteine variano con lo stato di salute della superficie oculare tant'è che c'è stato un interesse costante nello studiare il come queste possano facilitare i processi di riparazione delle ferite corneali e di come a volte possano complicare la

riparazione stimolando la formazione di cicatrici e se vi sono risposte diverse in relazione al sesso.

Le patologie sesso specifiche

Gli ormoni sessuali svolgono un ruolo fondamentale nella fisiologia della superficie oculare per il mantenimento dell'omeostasi e il loro impatto agisce in modo diverso.

Molteplici studi di quelli pubblicati provano che gli steroidi sessuali causano manifestazioni diverse legate al sesso sulla superficie oculare di animali, dovute alle differenze che sono presenti nell'anatomia, fisiologia, fisiopatologia delle ghiandole lacrimali e di Meibomio. Queste disequaglianze di sesso sussistono anche nelle globet cell della congiuntiva umana e si è concordi nel pensare che gli steroidi sessuali possano esercitare una influenza sulla densità ed integrità di queste cellule.

Nelle femmine in età riproduttiva, il 17 b-estradiolo e il progesterone sono gli steroidi sessuali più rappresentati con livelli fluttuanti a secondo della fase mestruale ma sono presenti anche il testosterone, deidroepiandrosterone (DHEA) e androstenedione, con una riduzione durante tutta la vita fertile. Questa diminuzione è più ripida nei primi anni riproduttivi e registra un appiattimento intorno alla metà del periodo procreativo e non sembra avere un apparente ulteriore calo in menopausa. Il 19 estriolo, è importante durante la gravidanza, nonostante la sua relativa bassa potenza, mentre nelle donne in post-menopausa l'estrone diventa l'estrogeno circolante dominante più importante.

Tabella 3.1 Peptidi del film lacrimale (fonte J.H Krachmer et al²)

PEPTIDI	COLLEGAMENTO
Fattori di crescita	
Fattore di crescita epidermico (EGF)	Riparazione delle ferite epiteliali
Fattore di crescita trasformante alfa (TGF- α)	Risposta alle ferite
Fattore di crescita trasformante beta1 (TGF- β 1)	Risposta alle ferite
Fattore di crescita trasformante beta2 (TGF- β 2)	Aumenta a seguito di un danno
Fattore di crescita degli epatociti (HGF)	Risposta alle ferite
Fattore di crescita dei fibroblasti basico (FGF2)	Risposta alle ferite
Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)	Risposta alle ferite, aumenta dopo un danno
Neuropeptidi	
Sostanza P	Riparazione delle ferite infiammazione neurogena
Peptide correlato al gene calcitonina	Riparazione delle ferite infiammazione neurogena
Interleuchine	
IL-4	Aumenta nella congiuntivite primaverile
IL1 α , IL1 β	Aumenta solo IL1 nell'occhio secco
IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10	Aumentano in portatori di Lac e allergie oculari
Immunoglobuline	
IgA, IgE, IgG (1-4) e complemento	Allergie oculari
Proteasi	
MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, catepsina, α 2-macroglobulina	Ruolo nella migrazione dello pterigio e nella KC primaverile, protezione della superficie oculare
Peptidi antimicrobici	
Lisozima, lattoferrina, α e β defensine, fosfolipasi A2	Aumentano nelle infezioni, intervengono nella riparazione tissutale, possono diminuire nel occhio secco

È stato dimostrato un processo maturativo degli epiteli cellulari diverso, a secondo il variare dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale. Nella valutazione citologica ormonale le superfici mature sono caratterizzate dalla superiorità di cellule superficiali, che rappresentano una condizione di iperestrinismo, mentre le superfici immature sono caratterizzate da cellule parabasali ed intermedie, che riproducono uno stato di ipoestrinismo³.

Un'osservazione compiuta su strisci congiuntivali ha rilevato come l'indice di maturazione di questo epitelio è collegato ai livelli di estrogeni in donne in età fertile e mestruate, mentre la correlazione scompare in fase post-menopausale e in soggetti con disturbi ormonali⁴.

Negli ultimi anni si è rivalutato anche il ruolo degli androgeni e si è dimostrato che esistono recettori per androgeni nella ghiandola lacrimale umana, nella ghiandola di Meibomio, nella cornea,

nella congiuntiva bulbare e nel fornice. Inoltre, è stato provato che gli mRNA per i tipi 1 e 2 5alfa- reduttasi (un enzima che converte il testosterone in un metabolita molto potente, il diidrotestosterone) si trovano nella ghiandola lacrimale, nella ghiandola di Meibomio, nella congiuntiva bulbare, nella cornea, e nelle cellule RPE⁵.

Inoltre recenti risultati indicano che gli androgeni regolano la funzione della ghiandola di Meibomio, migliorano la qualità/ quantità dei lipidi prodotta da questo tessuto e promuovono la formazione dello strato lipidico del film lacrimale in animali da esperimento e nell'uomo⁵.

La compromissione della produzione di lacrime, la stabilità della lacrima, l'infiammazione della superficie, sembrano essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

La sindrome dell'occhio secco (DES) è una malattia multifattoriale che colpisce il film lacrimale e la superficie oculare, può essere debilitante e influire sull'attività della vita quotidiana come ad esempio la capacità di guidare la notte, il lavoro, la lettura o l'utilizzazione del computer, e può influenzare l'acuità visiva, anche se quella misurata risulta essere ancora adeguata. Inoltre, la DES può portare ad un aumento del rischio di infezione ed arrivare a compromettere il benessere e la salute psicologica.

L'ipotesi più attuale basata sull'influenza degli ormoni sessuali sul sistema immunitario, depono anche per l'effetto modulatore degli estrogeni sulla cascata di eventi infiammatori che sono alla base della sindrome dell'occhio secco (DES).

Molte osservazioni cliniche hanno notato che vi è una maggiore incidenza di DES nelle donne e questo lo conferma uno studio del 2003⁷ realizzato su 39.876 donne americane di mezza età e anziane dove si evidenzia come la DES aumenti con l'età dal 5,7 % tra le donne al di sotto dei 50 anni al 9,8% tra donne di età ≥ 75 anni e la prevalenza aggiustata per età è stata del 7,8% in donne di età uguale o superiore ai 50 anni.

Inoltre gli stessi autori nel 2009⁸ hanno valutato la prevalenza di DES in 25.444 maschi di età ≥ 50 e hanno scoperto che anche qui la prevalenza di DES aumenta anche per gli uomini con l'età ma del 3,9 % per uomini di età compresa da 50 a 54 anni, e del 7,7 % per uomini di 80 anni e più.

Ulteriori studi, anche se con un numero minore di pazienti, hanno rilevato oltre al maggior coinvolgimento del sesso femminile anche un collegamento con le fisiologiche variazioni ormonali dovute al ciclo. Infatti la compromissione della produzione di lacrime, l'instabilità della lacrima e l'infiammazione, sembra essere maggiore durante la fase follicolare del ciclo, mentre, i sintomi soggettivi di secchezza oculare sono aumentati durante la fase luteale, e pertanto le fluttuazioni ormonali possono modificare i segni e sintomi soggettivi di discomfort. Inoltre si è notato che anche lo spessore corneale ha una variazione ciclica, appare minimo appena prima dell'ovulazione, più spesso all'inizio e alla fine del ciclo mestruale, a differenza degli uomini che non hanno variazioni di spessore^{9,10}. A confermare che il cambiamento ormonale può mutare la superficie ocu-

lare ci sono ricerche che documentano un aumento di incidenza di DES, nelle donne con insufficienza ovarica, nelle donne in gravidanza le quali hanno più frequentemente sintomi di secchezza oculare, soprattutto al terzo trimestre di gravidanza durante il quale i livelli di estrogeni e progesterone sono ai valori più alti, mentre nelle donne in menopausa il meccanismo della DES è ancora da precisare⁸⁻¹¹.

È stato dimostrato che una delle caratteristiche più comuni nei pazienti con occhio secco è rappresentata dalla presenza di livelli sierici di androgeni al di sotto della norma. La patologia da occhio secco inizierebbe quando le concentrazioni di androgeni scendono sotto il livello necessario a sostenere la funzione secernente ed il mantenimento di un ambiente antiinfiammatorio, con conseguenziale secrezione ed accumulo di citochine. Diversi studi hanno provato che la carenza di androgeni nella disfunzione delle ghiandole di Meibomio, altera il profilo lipidico del film lacrimale e la stabilità di questo con conseguente secchezza oculare funzionale.

Il meccanismo fisiopatologico della carenza di androgeni per generare la DES prevede effetti immunosoppressivi. La mancanza di androgeni diminuisce la sintesi del fattore di crescita trasformante beta (TGF β), un immunomodulatore e citochina anti infiammatoria, aumenta il contenuto di interleuchina 1 β , (IL β) e del fattore di necrosi tumorale α (TNF α) nelle ghiandole lacrimali.

La diminuzione degli androgeni che avviene con l'età è notata maggiormente negli uomini più anziani. Uno studio

ha evidenziato che il 60% degli uomini in terapia antiandrogena presentava disfunzioni della ghiandola di Meibonio, diminuzione del BUT, aumento della prevalenza di occhio secco rispetto al 25% dei controlli legati all'età^{12,13}.

Sorprendentemente in un altro studio del 2001 di Worda et al.¹⁴ si è evidenziato come la terapia sostitutiva androgena non aveva a breve termine alcun effetto sulla struttura della cornea e sulla funzione lacrimale di uomini con ipogonadismo idiopatico. Mentre la somministrazione topica di un collirio a base di androgeni migliorava lo strato lipidico alterato del film lacrimale in pazienti con cheratoconguntivite secca.

Analogamente, in uno studio trasversale di 263 veterani maschi si è visto che c'era una debole correlazione tra i livelli più alti di androstenedione e una migliore qualità dei parametri del film lacrimale sia lipidici che acquosi¹⁵.

In Tabella 3.2 (riportata in fondo al capitolo) sono riportati i maggiori studi epidemiologici su pazienti con secchezza oculare che, includendo le differenze che esistono tra maschi e femmine, confermano la diversa prevalenza fra maschi e femmine in relazione alle fasi ormonali ed all'invecchiamento.

Un'altra sostanza che si è visto avere un ruolo importante è il DHEA, questo in realtà non è un ormone ma un pro-ormone, secreto in grandi quantità dalle ghiandole surrenali.

Tutti gli enzimi necessari per trasformare DHEA in androgeni e / o in estrogeni sono espressi in cellule specifiche in tessuti bersaglio periferici, permettendo così a tutti i tessuti androgeno - sensibili

ed estrogeno – sensibili di agire e controllare localmente i livelli intracellulari di steroidi sessuali in base alle esigenze locali.

La riduzione della concentrazione sierica di deidroepiandrosterone solfato (DHEA - S), è stata descritta nell'artrite reumatoide, nel lupus eritematoso sistemico e nella Sjögren, patologie che colpiscono prevalentemente il sesso femminile e che hanno anche un coinvolgimento oculare.

Il DHEA - S viene convertito in DHEA nei tessuti periferici permettendo così di produrre androgeni e/o estrogeni attivi in specifici tessuti bersaglio. Nelle donne, il ruolo del DHEA - S e DHEA, e la loro conversione periferica in ormoni sessuali attivi, è più importante perché la secrezione di estrogeni dalle ovaie cessa alla menopausa e tutti gli estrogeni e quasi tutti gli androgeni vengono prodotti dai tessuti periferici tramite il DHEA.

A seguito di queste conoscenze molti ricercatori si sono impegnati a dirimere se la terapia ormonale sostitutiva in menopausa o in pre- menopausa possa avere una funzione nell'alleviare o prevenire la sintomatologia da occhio secco abbassando il rischio d'insorgenza della patologia.

Esistono studi contrastanti riguardo a questa ipotesi. La terapia sostitutiva ormonale può includere trattamenti con solo estrogeni o in associazione con progestinici.

Nel 2001 Schaumberg et al.²⁶ hanno voluto determinare la relazione tra terapia sostitutiva (o estrogeni soli o estrogeni+ progestinici) e secchezza oculare in 25.665 donne in menopausa e dai ri-

sultati si evince che le donne che hanno usato la terapia sostitutiva, in particolare solo con estrogeni avevano un aumento del rischio della sindrome dell'occhio secco.

Pelit et al.²⁷ hanno valutato i test lacrimali e la citologia impressione dopo la terapia ormonale sostitutiva in donne in post menopausa; i risultati hanno dimostrato il recupero della morfologia dell'epitelio congiuntivale sia come densità di cellule mucipare congiuntivali, sia come ripristino della maturità congiuntivale in quelle in trattamento.

Ulteriormente alcuni autori sostengono l'ipotesi che esista un tempo adeguato per quando utilizzare la terapia sostitutiva suggerendo che questa possa essere una "finestra di opportunità", ma che gli effetti possano dipendere dall'età in cui è iniziato il trattamento (donne al di sotto dei 60 anni di età) e dal tempo in cui è iniziata la menopausa (meno di 10 anni)^{28,29}.

Negli ultimi 15 anni si è data molta importanza anche alla terapia sostitutiva con isoflanoidi che vengono anche chiamati fitoestrogeni perché si pensa possano svolgere nell'organismo molte attività tipiche degli estrogeni femminili. Nel 2003 Yamamoto et al.³⁰, nel 2006 Pfeiffer et al.³¹, nel 2007 Kokubo et al.³² e Lethaby et al.³³, hanno dimostrato che vi è una diminuzione della sintomatologia menopausale usando tali sostanze.

Anche la terapia sostitutiva con androgeni (A-HT) è stata sperimentata nel post- menopausa ma i suoi possibili effetti collaterali, come l'irsutismo e la mascolinizzazione, hanno scoraggiato la possibilità di effettuare studi su am-

pia scala. Nessun prodotto di testosterone come collirio è stato approvato per trattare i sintomi³⁴. È stato anche sperimentato recentemente il trattamento con DHEA e DHEA-S e nonostante sappiamo l'importanza di questi nella donna l'uso come integratore alimentare i risultati non ne hanno confermato l'utilità³⁵. L'uso di colliri o pomate a base di estrogeni è stato tentato nella DES in donne in post menopausa. Un miglioramento dei sintomi e segni dell'occhio secco, in donne già in trattamento sostitutivo sistemico, è stato riscontrato dopo quattro mesi di trattamento con un collirio a base di 17βestradiolo³⁶.

Da questi dati si può ipotizzare che la terapia ormonale sostitutiva potrebbe avere un razionale per la prevenzione ed il trattamento sintomatologico della sindrome da occhio secco ma l'efficacia terapeutica di tale cura rimane tuttora non chiara e soprattutto non esistono metodi oggettivi che permettano al ginecologo di calibrare la terapia ormonale sistemica in modo da evitare il presentarsi di manifestazioni oculari, e soprattutto un approccio multidisciplinare è necessario per assicurare un reale beneficio alla paziente.

Le differenze che ci sono tra gli uomini e le donne in termini di funzione, manifestazione e risposta terapeutica nella sindrome da occhio secco sono presenti anche in altre condizioni (esempio della riparazione tissutale, risposta al dolore) pure se in minor misura.

Quando vi è un insulto di qualunque tipo (meccanico, chimico o termico) a livello corneale si percepisce dolore, descritto in letteratura annotandone le differen-

ze tra i sessi. L'intensità del dolore in alcune malattie è percepita in maniera diversa a causa degli ormoni sessuali che svolgono una parte importante sulla sensibilità³⁷.

A volte il dolore oculare superficiale, e non solo, viene descritto come una neuropatia sensoriale causata dalla stimolazione ripetitiva di fibre nervose periferiche corneali del ramo oftalmico del trigemino.

Nella cornea sono presenti assoni mielizzati ed amielinici di piccolo calibro. I nervi e tessuti danneggiati possono rilasciare mediatori infiammatori, come i neuro peptidi, citochine pro- infiammatorie, anticorpi ganglioside-specifici e le cellule infiammatorie infiltranti che possono sovra stimolare le fibre del dolore. Quando vi è un insulto meccanico, un insulto chimico, o un insulto termico, le cellule epiteliali e i nervi corneali si danneggiano e c'è rilascio di MMP, interleuchine, cellule T, e TNFα, insieme ad altri mediatori infiammatori.

Gli estrogeni possono modulare la funzione del sistema nervoso e la modulazione estrogenica del dolore è un fenomeno estremamente complesso e multiforme, nel quale gli estrogeni producono effetti sia pro e anti nocicettivi i quali dipendono dalla misura in cui ciascuno di questi sistemi del corpo è coinvolto in un particolare tipo di dolore. Poiché le concentrazioni di estrogeni, progesterone e testosterone differiscono sostanzialmente tra i sessi, di conseguenza il dolore verrà percepito in maniera diversa.

È ben documentato come l'estrogeno abbia anche azioni pro e anti -infiam-

matori ma manca ancora una idea unica e generale sui biomeccanismi della patogenesi delle malattie infiammatorie e sulla riparazione del danno tissutale³⁸⁻⁴¹. Uno studio del 2012 di Samantha et al.⁴² sui topi, fornisce i primi risultati che dimostrano una differenza sesso-specifico nelle risposte riparativi e/o infiammatori oculari.

Infatti i ricercatori hanno scoperto che i topi femmina hanno un ritardo nella riparazione della lesione epiteliale e una risposta attenuata dei polimorfonucleati (PMN) e dei macrofagi rispetto ai maschi. La ricerca ha inoltre evidenziato che la cornea esprime 15 - lipossigenasi (15 - LOX) e recettori per Lipoxin A4 (LXA4), che sono implicati nella regolamentazione dell'infiammazione della cornea e la guarigione delle ferite.

Il LXA4 e il 15 LOX promuovono entrambi la guarigione epiteliale, e proprio il ritardo della guarigione epiteliale è connessa con la bassa espressione di 15-LOX nell'epitelio rigenerato di topi femmina.

Questo perché si è visto che l'estradiolo in vivo e in vitro abbassa l'espressione tissutale del 15-LOX e la formazione del LXA 4, mentre l'eliminazione dell'estradiolo dal processo di guarigione delle ferite epiteliali è compensata dal trattamento con LX4.

Gli estrogeni nella cornea e nell'epitelio della cornea sono regolati da due recettori ormonali nucleari (estrogen receptor α and β -ER α e ER β -) che si trovano sia nei maschi che nelle femmine anche se l'espressione di entrambi è notevolmente più elevata nel sesso femminile

e sono regolatori chiave e selettivi della guarigione delle ferite e delle risposte immunitarie in questi tessuti.

In conclusione questo studio dimostra come esista una risposta sesso-specifica nella risposta riparativa corneale, che è mediata da ER α e ER β , dal circuito dei PMN e da quello PMN- 15.-LOX /LXA4.

In ultimo, è interessante è sapere che gli ormoni steroidi sessuali esercitano delle azioni anche prima della pubertà dove le variazioni ormonali non sono così grandi e in molti casi la sintomatologia in numerose condizioni appare quasi uguale tra ragazzi e ragazze. Si è evidenziato come gli ormoni sessuali intervengano nella cheratocongiuntivite primaverile (VKC), che è una malattia cronica allergia ed è comunemente presente nei bambini in età pre-pubere e adolescenti. In particolare, i livelli sierici di diidrotestosterone (DHT) e sex-hormone-binding globuline (SHBG) sono diminuiti nella VKC pre-puberale e puberale precoce rispetto alla VKC tardo-puberale con una reale differenza tra i sessi⁴³.

In conclusione possiamo dire che la superficie oculare è influenzata dagli steroidi sessuali, per la presenza di specifici recettori estrogenici a livello corneale, congiuntivale e delle ghiandole di Meibomio e la differenziazione tra uomo e donna è sicuramente una realtà da considerare nella patogenesi e nell'espressione della patologia per poter quindi creare un tipo di terapia più mirata considerando le diversità esistenti.

Tabella 3.2 Elenco dei maggiori studi epidemiologici in pazienti con occhio secco

Autori	Titolo		Numero Pazienti	Risultati
Bjerrum B et al. ³³	KCS and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years		KCS 499 F ≈ M 16 SSP F=M	Prevalenza di KCS 11% F=M F più sintomi sogg e necessità di bere di notte M meno lacrimazione
Schein OD ³⁴	Prevalence of dry eye among the elderly.	USA	2.482 dati sogg. 2.420 " obiett. età > 65 aa	Nessuna differenza nella prevalenza di DES in base al sesso, età e razza
Mccarty CA et al. ³⁵	The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia		926 (M=46,8%) età media 59,2 aa (40-97)	Le donne riportano sintomi più gravi di secchezza oculare (OR 1,85)
Moss SE, Klein R, Klein BE ³⁶	Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome.	USA	3.722 (M=43%) età media 65 (48-91)	Prevalenza della DES aggiustata per età: M 11,4% F 16,7% (P<0,01)
Chia EM et al. ³⁷	Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: The Blue Mountains Eye Study.	AU	1.075 (F=55,8) età media 60,8 aa (50-90)	Le F riferiscono maggiormente sintomi moderati o gravi (OR 1.5). Non associazione con l'età. Assoc. con malattie sistemiche
Lin PY, Tsai SY, Cheng CY et al. ³⁸	Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: The Shihpai eye study.		1.361 (M=62,4%) età media 72,2 (65-91)	Le donne maggiore frequenza sintomi di secchezza oculare rispetto agli uomini (OR 1.49)
Schaumberg D, Sullivan D, Buring JE et al. ⁶	Prevalence of dry eye syndrome among US women		39.876 donne operanti del settore sanitario 41<età>89	Prevalenza di DES 4,7% 5,7% nelle <50 anni 9,8% per > 75 anni Nessun dato significativo tranne l'età (P<0,0001)
Schaumberg D, Dana R, Buring et al. ⁷	Prevalence of dry eye disease among US men: Estimates from the Physicians' Health Studies.		25.444 uomini operanti nel settore sanitario 50<età>99	Prevalenza di DES severa 4,3% Aumento con l'età 3,90% per i sogg. fra i 50 e 54 anni, 7,67% quelli > 80 anni (P<0,001)

Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. ³	The association of Meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: A population-based study in Spain.		654 (M=37,2% età media 63,3 aa (40-96)	Prevalenza MGD 11% DES 30,5% MGD presente nel 45,8% dei sogg. con DE No differenze per sesso ed età
Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. ⁴⁰	Prevalence of and risk-associated factors for dry eye in a Spanish adult population The Salnes Eye Study.		ibidem cs	ibidem cs DE M = 9%; F=11,9% ns età significativa Associazione con rosacea
Tongg L;Seang S-M, Lamoureux EL et al. ⁴¹	A Questionnaire-Based Assessment of Symptoms Associated with Tear Film Dysfunction and Lid Margin Disease in an Asian Population	Male-sia	3.280 (M=48%) 40< età>80	Prevalenza STFD 6,5% prevalenza DE 5,2% M=8,2% F=4,9 % (P<001) Aumento con l'età solo nelle F
Viso E, Rodríguez-Ares MT, Bóveda F. ⁴²	Prevalence of conjunctival shrinkage and its association with dry eye disease: Results from a population-based study in Spain		622 (M=37%) età media 63,4 aa (40-96)	Prevalenza 38,2% con età (P= 0,001) Non associazione col genere (P = 0,696) e malattie sistemiche

KCS= cheratocongiuntivite secca; SSP= Sindrome di Sjogren primitiva; DES= sindrome dell'occhio secco; OD= odd ratio; MGD= disfunzione gh. di Meibomio; STFD=sintomatologia legata alle alterazioni del film lacrimale

BIBLIOGRAFIA

1. Choen S. Isolation of mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J. Biol Chem.* 1962; 237: 1555-162
2. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea-Fundamental, Diagnosis and Management.* Vol 1 Third edition St. Louis, Mosby Elsevier Inc. 2011
3. Kramer P, Lubkin V, Potter W, et al. Cyclic changes in conjunctival smears from menstruating females. *Ophthalmology* 1990; 97:303-7.
4. Wied GL, Bibbo M. Hormonal Cytology. In: *Comprehensive Cytopathology.* A cura di M Bibbo. WB Saunders Co. 1991, pp. 85-114.
5. Rocha EM, Wickham LA., Da Silveira LA et al. Identification of androgen receptor protein and 5 α -reductase mRNA in human ocular tissues. *British Journal of Ophthalmology.* 2000;84:76-84.
6. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Science.* 2000;41:3732-3742.
7. Schaumberg D., Sullivan D., Buring JE., Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:318-326.
8. Schaumberg D., Dana R., Buring JE., Sullivan D. Prevalence of dry eye disease among US men: Estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol.* 2009;127 :763-786
9. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007; 28:521-574.
10. Versura P, Fresina M., Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23:385-390.
11. Mathers WD., Stovall D., Lane JA et al. Menopause and tear function: The influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17:353-358
12. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD et al. Androgen influence on the meibomian gland..*Invest Ophthalmol Vis Science.* 2000; 41:3732-42.
13. Sullivan DA, Block L., Pena JDO. Influence of androgens and pituitary hormones on the structural profile and secretory activity of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 1996; 74:421-35.
14. Worda C, Nepp J, Huber JC et al. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001; 37:209-212.
15. Azcarate PM, Venincasa VD, Galor A et al. Androgen deficiency and dry eye syndrome in the aging male. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5046-53.
16. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286:2114-19
17. Pelit A, Bagis T, Kayaselçuk E. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women *Eur J Ophthalmol.* 2003; 13:337-42.
18. Hodis HN., Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:68-75.
19. Clarkson TB., Mele'ndez GC., Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-53
20. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M et al. Isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:906-13
21. Pfeiffer E, Graf E, Gerstner S et al. Stimulation of estradiol glucuronidation: a protective mechanism against estradiol-mediated carcinogenesis? *Mol Nutr Food Res.* 2006;50:385-9.
22. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J et al. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation.* 2007 ;116:2553-62
23. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J et al.. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.*

2007 Oct 17

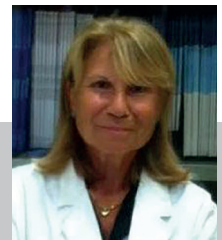
24. Davis SR, Worsley R. Androgen treatment of postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:107–14.
25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53
26. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100–2.
27. Thompson AD., Angelotti T, Nag S et al.. Sex-specific modulation of spinal nociception by α -2-adrenoceptors: differential regulation by estrogen and testosterone. *Neuroscience*. 2008;153:1268–77.
28. Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: The missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf*. 2012;10:2–14.
29. Stevenson W, Chauhan SKDR. Dry eye disease: An immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:90–100.
30. Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:665–668.
31. Golebiowski B., Papas E, Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: Implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res*. 2011;92:408–413.
32. Samantha B. Wang, Kyle M. Hu, Kyle J. Seamon, Vinidhra Mani, Yangdi Chen, and Karsten Gronert : Estrogen negatively regulates epithelial wound healing and protective lipid mediator circuits in the cornea *FASEB J*. 2012; 26: 1506–1516
33. Sacchetti M, Lambiase A, Moretti C et al.. Sex hormones in allergic conjunctivitis: Altered levels of circulating androgens and estrogens in children and adolescents with vernal keratoconjunctivitis. *J Immunol Res*. 2015;94;531-7.
34. Bjierrum K.B. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years.*Acta Ophthalmol. Scand*.1997; 75; 281-286
35. Schein OD. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am. J. Ophthalmol* 1997 ;124: 723-728
36. Mccarty CA, Stanislausky YL, Bansal AK et al The epidemiology of dry eye in Melbourne,Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-1119
37. Moss SE, Klein R, Klein BE Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome *Archiv Ophthalmol* 2000; 118; 1264-1268
38. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E et al.. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2003; 31:229-231
39. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: The Shihpai eye study. *Ophthalmology* 2003; 110:1096-1101
40. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude E. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: A population-based study in Spain. *Cornea* 2001; 30 : 1-6
41. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude E. Prevalence and associated factors for dry eye in a Spanish population (The Salnes eye study. *Ophthalmic. Epidemiol*. 2009; 16: 15-21
42. Tongg L,Seang S-M, Lamoureux EL et al.. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and Lid Margin Disease in an Asian Population.*Ophthalmic Epidemiology*, 2009;16:31–37
43. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Bóveda FJ et al. Prevalence of conjunctival shrinkage and its association with dry eye disease: Results from a population-based study in Spain. *Cornea* 2014; 33:442-447

Capitolo 4

Il glaucoma



**Dott.ssa
Teresa Rolle**



**Prof.ssa
Beatrice Brogliatti**

Glaucoma e genere

Dott.ssa Teresa Rolle

Prof.ssa Beatrice Brogliatti

Nel 2004 Higginbotham scrisse un editoriale un po' provocatorio dal titolo "Does sex matter in glaucoma?" in risposta ad una pubblicazione dell'Institute of Medicine, Washington, DC, intitolato "Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?" che evidenziava la potenziale influenza del genere su diverse patologie e tra di esse non includeva le malattie oculari ed in particolare il glaucoma. Nell'articolo l'autrice sottolineava l'importanza del genere anche nelle affezioni oculari e per quanto riguarda il glaucoma evidenziava come la menopausa precoce, l'influenza della gravidanza sulla pressione intraoculare, gli effetti della terapia topica sui lipidi sistemici devono essere presi in considerazione dal medico internista¹⁻². Più recentemente questo argomento è stato ripreso da Tehrani in una review "Gender Difference in the Pathophysiology and Treatment of Glaucoma" in cui viene ribadita l'importanza del genere e vengono analizzate le differenze su base epidemiologica, anatomica, ormonale e le problematiche legate a glaucoma e gravidanza³.

Verranno ora trattate le varie forme di glaucoma in relazione alle possibili differenze di genere.

Glaucoma Primario ad Angolo Chiuso (ACG)

Studi condotti su popolazioni eschimesi hanno evidenziato una prevalenza a 10 anni di ACG 16%, con un rapporto femmine/maschi di 5:1,38. I fattori anatomici responsabili sono stati individuati nella ridotta profondità della camera anteriore (CA) al centro ed in periferia, lunghezza assiale più corta, restringimento più rapido dell'angolo con l'avanzare dell'età e aumentato spessore del cristallino. Non sono state evidenziate differenze nei dati biometrici tra uomini e donne⁴. Uno studio su popolazione eschimese dello stretto di Bering ha invece riportato una percentuale significativa più alta di donne 7,5% vs 2% uomini oltre i 30 anni di età con CA bassa e angolo occludibile⁵. Sono stati condotti diversi studi su popolazioni asiatiche. A Singapore l'incidenza a 1 anno della forma acuta di ACG è stata di 12,2 per 100000 soggetti con età superiore ai 30 anni, il genere femminile è risultato essere il maggior fattore di rischio per ACG (rischio relativo 2,4)⁶.

Nel Meiktila Eye Study su una popolazione della Birmania il genere femminile è risultato associato ad angoli

occludibili⁷. Nel Beijing Eye Study su 4439 Cinesi adulti di età superiore a 40 anni l'ACG è stato riscontrato nell'1,0% della popolazione ed è stata evidenziata una significativa associazione tra genere femminile, CA bassa ed angolo stretto⁸⁻¹⁰. Dati analoghi sono stati osservati nell' Handan Eye Study¹¹ su un campione di 6716 soggetti con età superiore a 30 anni con una prevalenza di ACG dello 0,5%, 10,4% sospetti per futuro sviluppo di ACG ed il genere femminile ha evidenziato percentuali di prevalenza doppie e triple per sospetto sviluppo futuro di ACG. Il Kailu County Study¹² effettuato in Mongolia su una popolazione cinese rurale di 5197 individui con età superiore ai 40 anni ha evidenziato una prevalenza di ACG dell'1,42% di cui il 72% donne.

Nell' Andhra Pradesh Eye Disease Study¹³ la prevalenza di ACG nei soggetti oltre i 40 anni è risultata essere l'1,26% (con aumento dallo 0,56% nella quarta decade al 2,5% nella sesta decade); il genere femminile è risultato significativamente associato ad ACG (odds ratio 2,07).

Nell'Olmsted County, Minnesota Study¹⁴ l'incidenza annuale di ACG per 100000 soggetti oltre i 40 anni di età è risultata essere di 8,3 in un periodo di 12 anni (10,6 e 5,5 per 100000 donne e uomini rispettivamente). In uno studio condotto nel Nord Est della Scozia è stata osservata un'incidenza di 5,8 nuovi casi di ACG per 100000 (14,8 >45 anni). La maggior parte dei pazienti con angoli stretti (71,8%) sono risultate essere donne e con ACG (54,0%)¹⁵.

In Italia il principale studio di popo-

lazione The Egna-Neumarkt Study ha evidenziato una percentuale di ACG dello 0,2% negli uomini e dello 0,9% nelle donne¹⁶.

Studi con l'AS-OCT hanno evidenziato tra i fattori predisponenti al ACG nelle donne oltre alla lunghezza assiale più corta, la curvatura della superficie anteriore della lente, l'area e lo spessore dell'iride; sono stati inoltre proposti fattori di tipo biochimico¹⁷⁻¹⁸.

Occorre ancora ricordare il glaucoma maligno che assume una maggior prevalenza nelle donne e presenta una posizione più anteriore della lente, un minor volume della camera anteriore con un aumento del blocco cilio-lenticolare.

Glaucoma Primario ad Angolo Aperto (POAG)

I valori di prevalenza del glaucoma primario ad angolo aperto sono variabili tra 1,3 e 6,6%. Per quanto riguarda la differenza di genere gli studi di popolazione riportano dei dati discordanti: il Blue Mountain Eye Study (Australia) ha evidenziato una maggior prevalenza di POAG nelle donne, con odds ratio 1,6; il Framingham Eye Study, il Barbados Eye Study, il Rotterdam Study ed il Los Angeles Latino Eye Study hanno riportato una maggiore prevalenza di POAG tra gli uomini. Il Normal-Tension Glaucoma Study ha evidenziato come il genere femminile risulti significativamente associato a rischio di progressione della malattia¹⁹.

Glaucoma esfoliativo (XFG)

Nel Reykjavik Eye Study su 1045 abitanti di età superiore ai 50 anni la pre-

valenza di XFG è risultata significativamente più alta nelle donne (12,3% vs 8,7%) ed è stata osservata un'incidenza di XFG doppia nelle donne (6,7% vs 3,4%; OR 2,04)²⁰.

Nel Nursès Health Study (USA) (studio prospettico su 78955 donne e 41191 uomini > 40) è stata rilevata una maggiore predisposizione nelle donne a sviluppare XES o glaucoma esfoliativo (XFG)²¹. In uno studio Australiano su 3271 soggetti invece non sono state riscontrate differenze di genere²². Dati analoghi sono stati evidenziati nell'Andhra Pradesh Study su 10293 soggetti²³. Non sono state rilevate differenze di genere in uno studio su una popolazione Giapponese (1844 soggetti, XFG nel 3,4%) ed in uno studio svedese²⁴⁻²⁵.

Sindrome da Dispersione Pigmentaria (PDS) e Glaucoma Pigmentario (PG)

La PDS è più frequente negli uomini (31% vs 19%); analogamente il PG è anch'esso più frequente negli uomini (67,6% - 63,3%) con insorgenza 10 anni prima delle donne²⁶.

Il genere maschile costituisce indubbiamente un fattore di rischio per lo sviluppo di PDS e PG.

Le cause sono soprattutto di tipo anatomico: CA significativamente più profonde delle donne ($3,22 \pm 0,42$ mm versus $2,88 \pm 0,38$ mm), anche in relazione alla lunghezza assiale (13,54% \pm 1,66% versus 12,45% \pm 1,2%); maggior contatto tra la superficie posteriore dell'iride e la lente e/o la zonula e conseguente aumento di liberazione di pigmento irideo²⁶.

Miscellanea

Modificazioni dei parametri biometrici oculari durante il **periodo mestruale** sono state osservate da Ghahfarokhi et al²⁷; in particolare è stata rilevata una variazione statisticamente significativa dello spessore corneale che è risultato più spesso nel periodo dell'ovulazione ($556,50 \pm 7,11$ e $555,98 \pm 7,26$ micron per l'occhio sinistro e per l'occhio destro) e più sottile alla fine del ciclo ($536,38 \pm 12,83$ e $535,48 \pm 13,08$ micron per l'occhio sinistro e per l'occhio destro). In un altro studio di Çakmak et al²⁸ non sono state invece osservate variazioni statisticamente significative.

Primary vascular dysregulation (PVD)

La PVD è una condizione di alterazione vascolare in cui sono presenti sintomi tipici quali estremità fredde, valori di pressione arteriosa sistemica bassi, ridotta sensazione di sete, alterata risposta ai farmaci, Body Mass Index basso e segni di stress ossidativo.

Costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma primario ad angolo aperto in particolare per la forma normotensiva (NTG). La prevalenza della PVD è significativamente più alta nelle donne ed è associata ad elevati livelli di estrogeni; infatti si riduce nella menopausa ed aumenta invece se si inizia la terapia ormonale sostitutiva²⁹.

Per quanto riguarda il flusso ematico a livello oculare è stato evidenziato come gli estrogeni ne provochino un aumento: infatti con l'avanzare dell'età si assiste a una diminuzione degli ormoni femminili con conseguente riduzione

del flusso ematico oculare (OBF). Nelle pazienti in postmenopausa si osserva un aumento delle resistenze vascolari con riduzione della velocità ematica rispetto a premenopausa. È stato inoltre evidenziato come la terapia ormonale sostitutiva aumenti significativamente l'OBF ed elevati livelli di estrogeni sono risultati associati a bassi livelli di endotelina-1 (ET-1)³⁰⁻³⁴.

Ormoni endogeni e POAG

Il Rotterdam Study su 3078 soggetti ha evidenziato come la menopausa precoce costituisca un fattore di rischio significativo per la comparsa di POAG (OR 2,6) rispetto a donne con menopausa più tardiva; dati analoghi sono stati osservati nel Nurses Health Study (USA) su 56703 soggetti. Il Blue Mountain Eye Study ha rilevato un rischio aumentato in donne con menarca tardivo (OR 2,95) ma non significativo per menopausa precoce né per durata minore di esposizione agli estrogeni. Inoltre il maggior numero di parti aumenta il rischio di glaucoma, ma diminuisce quello di ipertensione oculare³.

Ormoni esogeni e POAG

L'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva è stato analizzato in vari studi. Secondo il Rotterdam Study, il Blue Mountain Study e il Los Angeles Latino Eye Study non è stato evidenziato un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di glaucoma, solo il Nurses Health Study ha osservato una riduzione significativa del rischio per le donne in terapia sostitutiva con estroprogestinici (RR 0,58)¹⁸. Più recentemente New-

man-Casey et al (2014) hanno valutato in uno studio retrospettivo su 152163 donne in terapia ormonale sostitutiva; di queste, 2925 (1,9%) hanno sviluppato POAG in un periodo di 4 anni ed è stato evidenziato un **ruolo protettivo degli estrogeni**³⁵.

Il ruolo protettivo degli estrogeni nei confronti del POAG sembra essere sia dipendente sia indipendente dalla pressione intraoculare.

Per quanto riguarda la pressione intraoculare è risultata più elevata nelle donne postmenopausa e la terapia ormonale sostitutiva (HRT) provoca una riduzione di 1-4 mmHg in donne normali e glaucomatose. Questa riduzione potrebbe essere spiegata con il fatto che il 17-beta estradiolo aumenta l'attività dell'ossido-nitrico-sintetasi (NOS) con conseguente aumento dell'ossido nitrico (NO) che agisce sulla regolazione del tono della muscolatura liscia e sulle resistenze vascolari³⁶. Dato che recettori per l'NO sono presenti nel corpo ciliare e nel sistema di deflusso, l'NO potrebbe influenzare la pressione intraoculare (IOP) regolando la produzione e il deflusso dell'umore acqueo.

Per quanto riguarda il ruolo protettivo non correlato alla riduzione della IOP il 17-beta estradiolo ha dimostrato di essere protettivo sulle cellule ganglionari retiniche (RGCs). Studi sperimentali su animali hanno evidenziato come sia in grado di prevenire la perdita di RGCs indotta da un aumento della IOP. Tale effetto è probabilmente mediato da recettori per gli estrogeni presenti a livello delle RGCs. L'effetto neuroprotettivo degli estrogeni a livello del

sistema nervoso centrale è ben documentato. Gli estrogeni possono inoltre avere un effetto neuroprotettivo anche per l'aumento della produzione di matrice extracellulare a livello del nervo ottico³⁶⁻³⁸.

Glaucoma e Gravidanza

Durante la gravidanza e nei primi 3 mesi dopo il parto i valori della pressione intraoculare diminuiscono³⁹. In donne con ipertensione oculare (OH) durante la gravidanza è stato osservata una riduzione della IOP superiore rispetto a quelle non ipertese; nei soggetti sani la riduzione maggiore è stata rilevata tra la 12a e 18a settimana; nel gruppo OH la riduzione maggiore è invece avvenuta tra la 24a e la 30a settimana⁴⁰. In donne sane gravide la riduzione della IOP nel primo, secondo e terzo trimestre è risultata rispettivamente di -0.07 ± 0.23 , -0.47 ± 0.18 e -2.30 ± 0.38 mm Hg vs donne non in gravidanza⁴¹. Da Efe et al è stato osservato anche un aumento dello spessore corneale centrale (CCT) e una riduzione dei valori di IOP nel secondo e terzo trimestre (CCT: +3,1%; IOP-9,5%), dopo il parto i valori ritornano a quelli basali; non sono state rilevate variazioni significative dei dati della topografia corneale⁴². In un altro lavoro è stato osservato un aumento dello spessore corneale centrale di 16 micron (ritenzione idrica)⁴³. L'effetto ipotensivo della gravidanza è risultato maggiore in pazienti pluripare⁴⁴. È stato anche osservato un aumento del flusso pulsatile oculare in gravidanza probabilmente causato dalla vasodilatazione endotelio-dipendente

indotta dall'aumento degli estrogeni⁴⁵. Le possibili cause della riduzione dei valori di IOP possono essere individuate nell'aumento del deflusso dell'umore acqueo come risultato delle modificazioni ormonali (aumento dei livelli di progesterone che agendo come antiglicocorticoide determinerebbe un incremento della facilità al deflusso), nell'acidosi metabolica presente in gravidanza che potrebbe alterare la secrezione di umore acqueo, nella riduzione della pressione venosa episclerale (-2 - 3 mmHg). Inoltre esiste anche la possibilità che non vi sia una vera riduzione della IOP ma che si abbia una lettura errata per la riduzione della rigidità corneosclerale che si ha in gravidanza⁴⁶⁻⁴⁷.

Un problema difficile da affrontare è il trattamento del glaucoma durante la gravidanza. Secondo l'FDA nessun farmaco antiglaucomatoso è presente in categoria A (non rischi dimostrati per il feto in studi controllati sull'uomo), solo Brimonidina in categoria B (non rischi dimostrati per il feto in studi su animali oppure i rischi che sono stati dimostrati sugli animali non sono stati confermati in studi sull'uomo); tutti gli altri farmaci sono in categoria C (effetti teratogeni dimostrati in animali; da usare solo se i benefici per la madre superano i rischi per il feto).

Ruolo del Genere nella Scelta della Terapia

Nella scelta della terapia occorre fare alcune considerazioni in base al genere. Per quanto riguarda il genere femminile bisogna tenere presente che dopo la

menopausa si assiste ad un aumento dei casi dry eye e quindi preferire preparati antiglaucوماتosi senza conservanti e ove possibile con sostituti lacrimali associati. Inoltre se vengono prescritti betabloccanti sono da preferire quelli con attività simpaticomimetica intrinseca perché presentano un effetto meno negativo sul quadro lipidico (riduzione HDL e rapporto TC/HDL)⁴⁸. Per quanto riguarda il genere maschile nella prescrizione dei betabloccanti va considerato la possibilità di comparsa di impotenza.

In conclusione bisogna sottolineare come le donne sono più a rischio di PACG ma non c'è evidenza di predilezione di genere nel POAG; tenendo conto che il glaucoma primario ad angolo aperto è più frequente nell'età medio-avanzata è possibile che la protezione ormonale femminile sul nervo ottico decadendo dopo la menopausa porti ad un equilibrio tra uomini e donne, come

si osserva per il rischio cardiovascolare. Le donne sono superiori di numero nella popolazione (e sempre più anziane), sono superiori di numero nel conto totale dei casi di glaucoma e risultano più a rischio di danno visivo. Vanno considerati anche fattori non biologici: le donne in alcune aree del mondo hanno un minore accesso alle cure sanitarie, sono meno propense (24%) rispetto agli uomini ad essere trattate per il glaucoma (dati di una review United Healthcare database 2005)¹⁹.

Inoltre la cecità per glaucoma interessa in particolare le donne perché sono più longeve e più svantaggiate per motivi socioeconomici. Vi è quindi la necessità di una maggiore consapevolezza e comprensione delle differenze di genere per migliorare il trattamento e la qualità di vita e di conseguenza ridurre gli elevati costi sociali connessi ad una grave malattia cronica.

BIBLIOGRAFIA

1. Higginbotham EJ. Does sex matter in glaucoma? *Arch Ophthalmol*. 2004;122:374-5.
2. Wizeman TM, Pardue M, eds. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Washington, DC: National Academy Press; 2001
3. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr Eye Res* 2015;40:191-200.
4. Wojciechowski R, Congdon N, Anninger W, et al. Age, gender, biometry, refractive error, and the anterior chamber angle among Alaskan Eskimos. *Ophthalmology* 2003;110:365-75.
4. Van Rens GH, Arkell SM, Charlton W, et al. Primary angle-closure glaucoma among Alaskan Eskimos. *Doc Ophthalmol* 1988;70:265-76.
5. Seah SK, Foster PJ, Chew PT et al. Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore. An island-wide survey. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1436-44
6. Casson RJ, Marshall D, Newland HS et al. Risk factors for early angleclosure disease in a Burmese population: the Meiktila Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23:933-39
7. Wang YX, Xu L, Yang H, Jonas JB. Prevalence of glaucoma in North China: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:917-24.
8. Xu L, You QS, Wang YX, Jonas JB. Associations between gender, ocular parameters and diseases: the Beijing Eye study. *Ophthalmic Res* 2011;45:197-203.
9. Xu L, Cao WF, Wang YX, Chen CX, Jonas JB. Anterior chamber depth and chamber angle and their associations with ocular and gene-

- ral parameters: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:929–36.
10. Liang Y, Friedman DS, Zhou Q et al. Prevalence and characteristics of primary angle-closure diseases in a rural adult Chinese population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8672–79.
 11. Song W, Shan L, Cheng F et al. Prevalence of glaucoma in a rural northern china adult population: a population-based survey in Kailu county, inner Mongolia. *Ophthalmology* 2011;118:1982–88.
 12. Senthil S, Garudadri C, Khanna RC, Sanapaneni K. Angle closure in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology* 2010;117:1729–35.
 13. Erie JC, Hodge DO, Gray DT. The incidence of primary angle-closure glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Arch Ophthalmol* 1997;115:177–181
 14. Ng WS, Ang GS, Azuara-Blanco A. Primary angle closure glaucoma: a descriptive study in Scottish Caucasians. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:847–51
 15. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 1998;105:209-15.
 16. Sng CC, Foo LL, Cheng CY et al. Determinants of anterior chamber depth: the Singapore Chinese Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:1143–50.
 17. Wang B, Sakata LM, Friedman DS et al. Quantitative iris parameters and association with narrow angles. *Ophthalmology* 2010;117:11–17.
 18. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:91-9.
 19. Arnarsson AM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:1–17 (Thesis 3).
 20. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology* 2012;119:27–35.
 21. McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol* 2000;129:629–33.
 22. Thomas R, Nirmalan PK, Krishnaiah S. Pseudoexfoliation in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1170–76.
 23. Miyazaki M, Kubota T, Kubo M et al. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama study. *J Glaucoma* 2005;14:482–84.
 24. Astrom S, Stenlund H, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:832–37.
 25. Orgul S, Hendrickson P, Flammer J. Anterior chamber depth and pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:575–77.
 26. Ghahfarokhi NA, Vaseghi A, Ghahfarokhi NA et al. Evaluation of corneal thickness alterations during menstrual cycle in productive age women. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:30-32.
 27. Cakmak H, Taspinar A, Ozbacivann M, Kocatürk T. Ocular biometric characteristics during the menstrual cycle. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9:1177–80.
 28. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013;4:14.
 29. Faria AE, de Souza MA, Geber S. Vascular resistance of central retinal artery is reduced in postmenopausal women after use of estrogen. *Menopause* 2011;18:869–72.
 30. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z, Zarfati D, Garzosi HJ, Martin BJ. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol* 2000;129:623–28.
 31. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Arıbal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:617–24.
 32. Deschenes MC, Descovich D, Moreau M et al. Postmenopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:2587–600

33. Altintas O, Caglar Y, Yuksel N, Demirci A, Karabas L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica* 2004;218:120-29.
34. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B et al. The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:298-303
35. Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V et al. 17Beta-estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an in vivo model of glaucoma. *Mol Pharm* 2013;10: 3253-61.
36. Zhang QG, Wang R, Tang H et al. Brain-derived estrogen exerts anti-inflammatory and neuroprotective actions in the rat hippocampus. *Mol Cell Endocr* 2014;389:84-91.
37. Zalewski A, Cecchini EL, Deroo BJ. Expression of extracellular matrix components is disrupted in the immature and adult estrogen receptor beta-null mouse ovary. *PLoS One* 2012;7:e29937
38. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:93-7.
39. Qureshi IA. Intraocular pressure and pregnancy: a comparison between normal and ocular hypertensive subjects. *Arch Med Res.* 1997;28:397-400
40. Qureshi IA. Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women. *Chin J Physiol* 1995;38:229-34.
41. Efe YK, Ugurbas SC, Alpay A, Ugurbas SH. The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. *Can J Ophthalmol* 2012;47:150-54.
42. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:258-60
43. Qureshi IA, Xi XR, Yaqob T. The ocular hypotensive effect of late pregnancy is higher in multigravidae than in primigravidae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:64-67
44. Centofanti M, Migliardi R, Bonini S, et al. Pulsatile ocular blood flow during pregnancy *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:276-80
45. Green K, Phillips CI, Cheeks L, et al. Aqueous humor flow rate and intraocular pressure during and after pregnancy. *Ophthalmic Res.* 1988;20(6):353-7
46. Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy. *Acta Ophthalmol Suppl* 1975;125:40-1
47. Stewart WC, Bubiner HB, Mundorf TK, et al. Effects of carteolol and timolol on plasma lipid profiles in older women with ocular hypertension or primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:142-47.

Capitolo 5

Il vitreo e la retina



**Prof.ssa
Vincenzina Mazzeo**



**Dott.ssa
Luisa Pierro**



**Dott.ssa
Valeria Manicardi**

Distacco posteriore di vitreo e distacco di retina regmatogeno

Prof.ssa Vincenzina Mazzeo

Il vitreo costituisce circa l'80% del volume oculare e la stragrande maggioranza delle pubblicazioni, che lo riguardano sordisce dicendo che è costituito di acqua per il 98-99 %, il resto essendo formato da una struttura simile ad un gel in cui sono presenti una serie di molecole; molto sommariamente soprattutto il collagene di tipo II, che rappresenta da solo il 75 % di tutto il collagene presente, il IX e gli ibridi dei tipi V e XI; il polisaccaride "hyaluronan" (quello che una volta si chiamava acido ialuronico - NaHA), dei proteoglicani in minor quantità, la fibronectina e laminina) e da una manciata di cellule: jalociti, fibroblasti e, talvolta, macrofagi. Il suo studio ha impegnato un numero enorme di ricercatori, fra i quali emergono Georg Eisner e Jerry Sebag, al di qua e al di là dell'Oceano Atlantico. Il primo con il capitolo relativo al vitreo nel "Duane's Biomedical Foundations of Ophthalmology"¹, il secondo con "The Vitreous. Structure, Function, and Pathobiology"² entrambi del 1989. Eisner in occasione della Goldmann Lecture per il centenario della Società Oftalmologica Svizzera nel 2007 ha poi fatto distribuire un CD dall'intrigante titolo "Dr. Sherlock's Vitreous"; men-

tre Sebag, nel 2014, ha festeggiato il 25° del primo testo curando l'edizione di un nuovo volume questa volta dal titolo "Vitreous in Health and Disease"³. A parte gli anni trascorsi, la differenza più eclatante fra le due opere prodotte consiste nella ponderosità, si passa infatti da un volumetto di 173 pagine con autore unico ad uno di 925 con ben 67 coautori, segno evidente dell'enorme aumento di conoscenze apportato dalle nuove tecniche semeiologiche, biochimiche ed anatomopatologiche "in vivo" da quando esiste la vitrectomia. Al capitolo II.C che riguarda l'invecchiamento del vitreo ed il distacco posteriore del medesimo⁴, a pagina 141, ci si imbatte in questa frase: "Un fattore interessante è il genere femminile "ove per fattore s'intende una situazione che porti o favorisca l'insorgenza del medesimo e dove l'altro fattore che la fa da padrone è, senza ombra di dubbio, la miopia, a parte, ovviamente, l'invecchiamento stesso. Questa affermazione si basa su diverse pubblicazioni alcune datate ma mai confutate, o nettamente contraddette da studi successivi, e decisamente dimenticate.

Esse si suddividono in studi anatomici e/o biochimici su occhi di cadavere⁵⁻⁸,

studi in vivo su animali da esperimento e/o in vitro su organi e tessuti la cui composizione può essere assimilata a quella della componente solida del vitreo⁹⁻¹⁵ e studi clinici osservazionali su popolazioni più o meno numerose¹⁶⁻²¹.

Al primo gruppo appartengono due studi fondamentali. Nel primo Foos e Wheeler⁵ nel 1982 in uno studio della sinchisi vitreale e del DPV in 2.246 occhi di cadavere, dopo aver dichiarato essere già nota la dipendenza del secondo fenomeno dall'età, sottolineano "la prevalenza statisticamente significativa del sesso femminile" come "inaspettata e mai rilevata in precedenza da nessuno studio." Ammettono di non avere idea di come ciò possa accadere se non come effetto che la generica protezione che il periodo fertile offre alle donne nei confronti di molti fenomeni degenerativi, aggiungendo, però, che la eguale prevalenza della sinchisi nei due sessi crea ancor più confusione. La prima delle due affermazioni risulta peculiare a meno che non si riferisca solamente ad occhi enucleati, visto che numerosi studi clinici osservazionali avevano già messo in evidenza questo fenomeno. La seconda, invece, trova la sua solida base in studi su animali specie quello di Larsen⁹ del 1958 sul vitreo di coniglio sottoposto a trattamento ormonale o su tessuti in vitro fino a quelli dei nostri giorni¹⁴⁻¹⁵.

L'unica ricerca che dimostra una composizione biochimica differente del vitreo dei due sessi è di Larsson ed Österlin⁷. In occhi senza alcuna patologia retinica la concentrazione dell'acido ialuronico risultò stasticamente signi-

ficativamente più bassa nelle donne che negli uomini. Nella discussione di tale reperto citano la già nota influenza degli ormoni gonadici sulla cute e la sintesi dell'ac. ialuronico come la più sensibile alla loro azione: il vitreo, quindi, potrebbe essere un loro "organo bersaglio" ed il DPV il risultato della loro cessata azione.

Il che giustificherebbe gli effetti della terapia con inibitori degli estrogeni nei soggetti affetti da tumore mammario positivo per i recettori riscontrati da Alvin Eisner (vedi). Del tutto inaspettatamente nel 2015 Inouchi e colleghi²⁴ hanno pubblicato, primi in assoluto, i risultati sulla ricerca ed il ritrovamento di estrogeni nel vitreo femminile. La quantità di estradiolo (E2) nel vitreo delle donne sottoposte a vitrectomia per foro maculare idiopatico (FMI), ma non di estrone (E1), sarebbe risultata maggiore in modo statisticamente significativo di quello di donne sottoposte a vitrectomia per altre patologie. Questa loro ricerca è un segno evidente che essi credono nella maggior incidenza del FMI nelle donne (vedi Pierro). Questo riscontro non confermato, ma neppure, per ora, confutato, è basato però su un numero estremamente esiguo di soggetti e dà origine a un numero enorme di interrogativi e perplessità di ordine biologico e biochimico¹⁵ che la discussione degli autori non riesce a scalfire.

Storicamente il DPV è stato studiato in primis come fenomeno di senescenza e quindi per età di manifestazione, frequenza, sintomatologia clinica, fattori di rischio poi come causa di effetti

secondari quali emorragie retiniche e/o vitreali, presenza di granuli di pigmento nel vitreo, rotture retiniche coeve e/o tardive, e, a cascata, distacco di retina regmatogeno (DRR) o di una serie di patologie retiniche al polo posteriore^{19,24-29}. Soprattutto negli anni recenti la suddivisione per sesso delle casistiche in esame non è stata considerata e neppure riportata per i sottogruppi in esame, mentre il genere riemerge, ma non sempre, quando il soggetto dello studio non è il DPV ma la patologia causata da esso come, ad esempio, quelli sulla frequenza e tipologia delle rotture²⁸⁻²⁹ e quelli di prevalenza/ incidenza del DRR con risultati decisamente consistenti gli uni con gli altri.

Novak e Welch nel 1984⁵ osservarono che, nel gruppo da loro esaminato, la popolazione femminile era decisamente più numerosa, paragonando i loro risultati a quelli di studi precedenti, sottolineano che in tutti, tranne uno, le donne erano maggiormente rappresentate. Per gruppi in esame che vanno da 84 a 172 soggetti (il loro), le medie delle frequenze percentuali femminili vanno dal 62 al 73 %, mentre in quell'unico, composto da 93 soggetti, la composizione è del 52% per i maschi. Anch'essi commentano che non si spiegano questa differenza, ignorando, forse, il già citato effetto degli ormoni sessuali sul metabolismo dei glucosaminoglicani (GAG)⁹. Tutti gli studi di casistiche cliniche successivi al 1984, vedono un maggior numero di soggetti femmine affetti da DPV. Yonemoto e colle¹⁷ segnalano, in 690 occhi di donne e 240 di uomini, anche un'età d'insorgenza

del DPV più precoce nelle femmine e, a conferma, citano una minor età d'insorgenza anche del foro maculare atrofico in soggetti fortemente miopi. La precocità del DPV nelle donne non è stata successivamente confermata dallo stesso autore e da uno studio di due popolazioni, una statunitense ed una giapponese, in cui l'età media globale dei due gruppi (M+F) era lievemente minore nei giapponesi, ed il numero dei pazienti donna era maggiore in entrambe i gruppi ma non in modo significativo^{18,19}. Delle due pubblicazioni degli inizi di questo decennio in una l'età media delle pazienti era solo apparentemente maggiore di quella dei maschi, nell'altra, invece, lo era in modo statisticamente significativo^{20,21}, quindi l'esatto contrario. In quest'ultima²¹ per un eguale numero di soggetti dei due sessi esaminati per patologie varie, soprattutto vascolari per un totale di 1481 soggetti, le donne che presentavano un DPV era il 40% del totale rispetto al 24% dei maschi. Prevalenza che restava significativa anche eliminando un fattore confondente quale un differente grado di miopia.

Sempre Novak e Welch⁵ segnalano che il rapporto M/F si inverte alla valutazione di quanti DPV avevano prodotto una rottura retinica e di nuovo se ne domandano la ragione; tale inversione, per la verità, si verifica però in due studi solamente, oltre al loro, e, in quello in cui i maschi erano più numerosi, il numero di rotture retiniche nei due sessi è identico. Byer¹⁷ nell'analisi del sesso come fattore di rischio di DPV sostiene che l'analisi relativa alla prevalenza di uno

dei due sessi deve assolutamente tener conto della composizione statistica della popolazione dalla quale sono stati estratti i casi esami e, per i suoi casi, sostiene che questa prevalenza non presenta un odds ratio sufficientemente forte cioè le donne non hanno più DPV degli uomini, anche se poi, invece, la percentuale di rotture retiniche causate da DPV è del 21% nei maschi e del 10% nelle femmine. Le casistiche di Mitry e coll.²⁸ e di Shunmungam e coll.²⁹ dimostrano, la prima, che per le sole rotture retiniche giganti, poche per fortuna (15 su 990), la prevalenza maschile passa all' 89,6%; la seconda una prevalenza maschile del 60% ma una curiosa prevalenza femminile per la localizzazione più classica delle rotture a ferro di cavallo, il quadrante supero-temporale. La discussione relativa a quante rotture

retiniche causate da DPV si complichino e/o siano causa di DRR esula dalla presente trattazione, però esiste il dato di fatto che tutte le statistiche relative a quest'ultimo evento, anche se si eliminano i DRR post traumatici, depongono per una prevalenza maschile più o meno accentuata (Tabella 5a.1) ed in essi viene effettuato anche il confronto con la composizione della popolazione dell'area, regione, nazione in esame. Il perchè un maggior numero di rotture trazionali e di DRR siano a carico dei maschi se lo sono chiesti già anni fa i colleghi inglesi^{32,41} collegando la maggior prevalenza del DRR nell'occhio destro con l'ipotesi che vi potesse essere una maggior lunghezza di quest'ultimo rispetto al controlaterale, cosa non dimostrata, con una migrazione del bordo posteriore della base vitreale e con una

Tabella 5a.1 Prevalenza di genere nel distacco di retina regmatogeno

Autori	Area	Num. Pz.	Anni	Età (aa)	M (%)
Tanner e Coll. ¹⁹	Londra	115	04-97/10-98	57** (13-88)	56,5
Rosman e coll. ³¹	Singapore	916	01-95/12-98	46,1±15,5 §	70,5
Polkinghorne e Craig ³²	NZ del Nord	141	06-97/05/98	53,9±19,6 §	55,9
Limera-Soares e coll. ³³	San Paolo (BR)	313αα	06-03/07-04	43,9 (<1-84) ○	68
Mitry e coll. ³⁴⁻³⁵	Scozia	1002	11-07/10-09	40>76,1%<69●	61,1
Park e coll. ³⁶	Corea del Sud	24928	2007-2011	53** (1-96)	54,1
Van de Put e coll. ³⁷	Olanda	2298	2009	60** (9-99)	56,7
Hajari e coll. ³⁸	Danimarca	8553 4710	01-00/07-11	40>60,8%<79● ●●	59,7 73
Chandra e coll. ³⁹	Inghilterra	1269	08-10/12-12	57,7±13,3 §	65,1
Chen e coll. ⁴⁰	Taiwan	2359	2000-2012	47,76±0,67 §	56,6
Poulsen e coll. ⁴¹	Danimarca	559	2000-2002	62±11,1 §	64,2

NZ= Nuova Zelanda; αα=include 30 casi di DR traumatico; 0= numero pz. con DRR successivo nell'occhio adelfo; **= mediana (min-max); ○= media(min-max); § = media±DS; ●= classi di età maggiormente rappresentate; ●●= non calcolata dagli autori, non calcolabile con precisione dal grafico. Gli autori parlano di "uomini di mezz'età" (50-69). Le percentuali sono state ridotte ad un solo decimale.

serie di meccanismi biochimico/fisici riguardanti le aderenze fra vitreo e retina periferica maggiori nei maschi, visto che, a quanto pare, queste ultime al polo posteriore, a detta di molti super esperti, non hanno più segreti per noi grazie all'

OCT. Molto più banalmente verrebbe istintivo pensare che il vitreo femminile più debole per struttura e per invecchiamento si stacca con più frequenza ma ha anche meno forza nel nello stirare la retina, questo almeno in periferia.

BIBLIOGRAFIA

1. Eisner G. Clinical Anatomy of the Vitreous. Duane's Biomedical Foundations in Ophthalmology, J.B.Lippincott 1989,
2. Sebag J. The vitreous- structure, function and pathobiology. Springer, 1989
3. The vitreous in health and disease. A cura di J Sebag . Springer, 2014
4. Tozer K, Johnson MW, Sebag J. Vitreous ageing and posterior vitreous detachment. In "The vitreous in health and disease" A cura di J Sebag .Springer, p.131- 50, 2014
5. Foos RY, Wheeler NC. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. Ophthalmology 1982; 89: 1502-12
6. O'Malley P. The pattern of vitreous syneresis – a study of 800 autopsy eyes. In Advances in Vitreous Surgery. A cura di RA Irvine e P. O'Malley. Thomas Springfield, 17–33, 1976
7. Larsson L, Österlin S. Posterior vitreous detachment. A combined clinical and physiochemical study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1985; 223:92-5
8. Larsen G. The hyaluronic acid in the rabbit vitreous body; variations following hormonal treatment. AMA Arch Ophthalmol 1958; 60:815– 25.
9. Likar LJ, Likar IN, Robinson RW. Levels of acid mucopolysaccharides of the bovine aorta at different stages of the sexual cycle. J Atheroscler Res 1965; 5:388 –396
10. Sirek OV, Sirek A, Fikar K. The effect of sex hormones on glycosaminoglycan content of canine aorta and coronary arteries. Atherosclerosis 1977; 27:227–33
11. Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, et al. Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. J Clin Invest 1982; 70:1066 –73.
12. Smith TJ. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human skin fibroblasts. Similar effects of glucocorticoid and thyroid hormones. J. Clin. Invest. 1984; 74: 2157-63
13. van Deemter M, Ponsioen TL, RA et al. Pentosidine accumulates in the aging vitreous body: A gender effect. Experimental Eye Research 2009; 88: 1043–50
14. Kimura K, Orita T, Fujitsu Y et al. Inhibition by female sex hormones of collagen gel contraction ,mediated by retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci.2014; 55: 2621–30
15. Novak MA, Welch RB. Complications of acute symptomatic posterior vitreous detachment. Am Ophthalmol 1984; 97:308–14
16. Yonemoto J, Ideta H, Sasaki K et al. The age of onset of posterior vitreous detachment. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1994; 232:67-70
17. Byer, NE. Natural history of posterior vitreous detachment with early management as the premier line of defense against retinal detachment. Ophthalmology 1994; 101: 1503–1
18. Hikichi T, Hirokawa H, Kado M et al. Comparison of the prevalence of posterior vitreous detachment in whites and Japanese. Ophthalmic Surg.1995; 26:39-43.
19. Tanner V, Harle D, Tan J et al. Acute posterior vitreous detachment: the predictive value of vitreous pigment and symptomatology. Br J Ophthalmol 2000; 84:1264–68
20. Margo CE, Harman. Posterior vitreous detachment. Postgraduate Medicine 2001; 117:

- 37-42
21. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior Vitreous Detachment: Clinical Correlations. *Ophthalmologica* 2004; 218:333-43
 22. Chuo JY, Lee TY, Hollands H et al. Risk factors for posterior vitreous detachment: a case control study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:931-37
 23. Inokuchi N, Ikeda T, Nakamura K et al. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clinical Ophthalmol* 2015;9:549-52
 24. Dayan, M.R., Jayamanne, D.G., Andrews, R.M., Griffiths, P.G.,. Flashes and floaters as predictors of vitreoretinal pathology: is follow-up necessary for posterior vitreous detachment? *Eye* 1996, 10, 456-58 (Pt 4).
 25. Hollands, H, Johnson, D, Brox, AC et al. Acute-onset floaters and flashes: is this patient at risk for retinal detachment? *JAMA* 2009; 302:2243-46
 26. Lumi X, Hawlina M, Glavač D et al. Ageing of the vitreous: from acute onset floaters and flashes to retinal detachment. *Ageing Res Rev.* 2015;21: 71-7
 27. Johnson MW. Posterior Vitreous Detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 371-82
 28. Mitry D, Singh J, Yorston D et al. The predisposing pathology and clinical characteristics in the Scottish retinal detachment study. *Ophthalmology* 2011;118:1429-34.
 29. Shunmugam M., Shah AM, Hys PG. The pattern and distribution of retinal breaks in eyes with rhegmatogenous retinal detachment *Am J Ophthalmol* 2014; 157:221-26.
 30. Rosman M, Wong TY, Ong SZ et al. Retinal detachment in Chinese, Malay and Indian residents in Singapore: a comparative study on risk factors, clinical presentation and surgical outcomes. *International Ophthalmology* 2002;24:101- 6
 31. Polkinghorne PJ, Craig JP Northern New Zealand rhegmatogenous retinal etachment study: epidemiology and risk factors. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004; 32: 159-63
 32. Limeira-Soares PH, Lira RPC, Arieta CEL et al. Demand incidence of retinal detachment in Brazil *Eye* 2007; 21:348-352
 33. Mitry D, Charteris DG, Yorston D et al. The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4963-8
 34. Mitry D, Tuft S, McLeod D et al. Laterality and gender imbalances in retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:1109-10
 35. Park SJ, Choi N-K, Park KH et al. Five Year Nationwide Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment Requiring Surgery in Korea. *PLoS ONE* 2013;8: e80174.
 36. Van de Put MAJ, JMM, Los LI. The Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment in The Netherlands *Ophthalmology* 2013;120:616-22
 37. Chandra A, Banerjee P , Davis D, Charteris D. Ethnic variation in rhegmatogenous retinal detachments *Eye* 2015; 29: 803-7
 38. Chen SN, Lian IB, Wei YJ Epidemiology and clinical characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Taiwan. *Br J Ophthal*, 2015;100:1216-20.
 39. Hajari JN, Bjerrum SS, Christensen U et al. A nationwide study on the incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Denmark, with emphasis on the risk of the fellow eye. *Retina.* 2014 ;34:1658-65.
 40. Poulsen CD, Peto T, Grauslund J, Green A. Epidemiologic characteristics of retinal detachment surgery at a specialized unit in Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2016 May 30 (online first)
 41. Jing Wang J,McLeod, David D et al. Age-Dependent Changes in the Basal Retinovitreal Adhesion Investigative *Ophthalmology & Visual Science.*2003;44:

Differenze anatomico-funzionali nella retina normale e nella degenerazione maculare legata all'età, nella corioretinopatia sierosa centrale, nei fori maculari idiopatici e nella miopia

Dott.ssa Luisa Pierro

La conoscenza dei legami tra vitreo, retina ed ormoni sessuali e steroidei introdotte dal capitolo I esplicitate nel II consente di analizzare alcune risposte fisiologiche e patologiche di queste strutture che mostrano avere una netta influenza dell'uno o dell'altro sesso.

Sesso e percezione dei colori

Numerosi studi sono stati eseguiti sui geni dei pigmenti colorati nei fotorecettori di uomini e donne per stabilire se ci fosse una differenza di percezione e sensibilità nei due sessi che originasse dai fotorecettori.¹ Sappiamo che la concentrazione di testosterone è correlata a quella dei carotenoidi, contenuti nei cono, pigmenti responsabili della colorazione. La miglior capacità da parte degli uomini di discriminare sfumature colorate sembra dipendere dal fatto che nella corteccia cerebrale dell'uomo ci sono 1/4 di recettori di ormoni sessuali maschili in più rispetto a quella delle donne. I risultati riportati da diversi stu-

di tuttavia sono ambigui. Infatti, se da una parte è stata notata una riduzione della percezione dell'asse rosso-verde dovuto alla alterazione o perdita dei cono M o L, con una incidenza molto elevata nel sesso maschile rispetto a quello femminile (8% rispetto allo 0,5%), dall'altra, se le donne risultano meno sensibili alle lunghezze d'onda più lunghe rispetto agli uomini, come indicato dalla soglia più alta dell'asse rosso-verde, non sembrano esserci differenze nei sessi per l'asse blu-giallo²⁻³. L'ambiguo ruolo della retina e in particolare dei fotorecettori retinici nella percezione dei colori nei maschi e nelle femmine, suggerisce il coinvolgimento di più complessi meccanismi corticali alla base della percezione dei colori, ancora tutti da indagare.

Sesso e strutture oculari retiniche studiate con OCT

Prima di entrare nello specifico delle patologie retiniche riportiamo alcune

informazioni acquisite a livello retinico e nello specifico maculare negli ultimi anni, utilizzando tecniche diagnostiche di ultima generazione come la Tomografia Ottica a radiazione coerente (OCT), sulle modificazioni legate al sesso⁴. Molti studi eseguiti sia col Time Domain e successivamente con lo Spectral Domain OCT hanno dimostrato una netta differenza di spessori e volumi tra le strutture oculari retiniche e coroideali nei maschi e nelle femmine. È stato riscontrato uno spessore foveale maggiore negli uomini rispetto alle donne, così come lo spessore retinico maculare soprattutto nel settore più interno e più esterno. Gli strati nucleare interno, il plessiforme esterno e il nucleare esterno, studiati con lo Spectral OCT hanno dimostrato uno spessore maggiore nel sesso maschile. Invece lo strato delle fibre nervose, RNFL, in sede maculare, risulta maggiore nelle donne che negli uomini. Per quanto riguarda la coroide poi è stato riportato che gli uomini hanno un volume coroideale significativamente maggiore negli uomini. Questa differenza fa i due sessi esiste per molte ragioni. Innanzitutto gli uomini hanno occhi più grandi. Inoltre sappiamo che gli estrogeni agiscono sul tono della muscolatura liscia dei vasi e quindi sul flusso dei vasi coroideali e retinici, determinando un effetto protettivo sulle strutture oculari, situazione analoga a quella che avviene alle donne che utilizzano la terapia ormonale sostitutiva. Eisner e coll. (vedi Capitolo 1) hanno infatti dimostrato che gli estrogeni e la terapia sostitutiva ormonale aumentano il flusso vascolare e proteggono le fibre nervose maculari

(RNFL). Con ciò sarebbe spiegato, anche se indirettamente, perché lo spessore del RNFL è maggiore nelle donne che negli uomini. Lo stato ormonale influenza inoltre anche i vasi della coroide e quindi il suo spessore come accade nella corioretinopatia sierosa centrale.

La riduzione legata all'età di tutte le strutture oculari prescinde dal sesso, con l'età si assiste a una riduzione di spessore di tutti gli strati retinici e anche delle fibre nervose peripapillari e della coroide.

Differenze di sesso e flusso vascolare retinico

La patogenesi di molte malattie oculari è associata ad alterazioni del flusso vascolare per cui sembra importante riportare quanto in letteratura è stato scritto sulle differenze vascolari nei due sessi.

Benchè non sembrino esistere differenze di calibro dei vasi retinici tra maschi e femmine, esistono tuttavia differenze nel flusso sanguigno⁵⁻¹⁰. Gli estrogeni, i cui recettori sono sia a livello retinico che coroideale, hanno un effetto vasoattivo sul circolo sistemico. È noto che gli estrogeni regolano il tono della muscolatura liscia vasale, pertanto la riduzione degli estrogeni, come ad esempio avviene in menopausa, porta anche ad alterazioni della vascolarizzazione retino-coroideale. Uno studio condotto in donne in menopausa in terapia sostitutiva ha mostrato una significativa riduzione delle resistenze vascolari nell'arteria centrale della retina comparata al gruppo in terapia con placebo, contraddicendo in parte quello condotto da Harris-Yitzhak e coll.¹¹ In esso gli

estrogeni non sembrano avere effetti sulle resistenze dell'arteria centrale, ma solo su quelle dell'arteria oftalmica. Un altro studio condotto su 72 donne e su 68 uomini ha dimostrato invece una maggior velocità di flusso dell'arteria oftalmica e un più basso valore nelle arterie ciliari posteriori brevi negli uomini comparati alle donne di età inferiore ai 40 anni. Studi comparativi sul flusso dell'arteria centrale retinica e sull'indice di resistenza dell'arteria oftalmica in pre e in post menopausa hanno dimostrato un maggior velocità e un più basso indice di resistenza in donne in premenopausa. Per quanto riguarda il flusso coroideale invece è stato dimostrato che mentre l'età non ha effetti negli uomini, nelle donne il flusso coroideale risulta maggiore nelle più giovani di 40 anni che in quelle più anziane di oltre 55 anni⁸⁻¹¹. La presenza degli estrogeni sembrerebbe avere un ruolo determinante anche sul flusso vascolare retinico; gli studi pubblicati sull'argomento sono, sì, molti ma spesso in contraddizione tra loro forse anche per il numero assai limitato dei soggetti in esame; è tuttavia importante segnalare quanto trovato in letteratura per evidenziare l'interesse dei ricercatori sull'effetto degli ormoni anche in questo distretto

La Degenerazione maculare legata all'età (Aged related Macular Degeneration o AMD)

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una malattia multifattoriale e progressiva che è la maggior causa di deficit visivo irreversibile tra

le persone anziane. Secondo il World Health Organization (WHO) il 5% della cecità nel mondo è causata dalla AMD¹². L'AMD è normalmente classificata in secca (DRY) e umida (WET). Anche se la forma secca risulta quella prevalente (circa l'80% di tutti i casi di AMD), la forma umida è responsabile del maggior deficit visivo. Istologicamente l'AMD è caratterizzata dalla degenerazione delle cellule dell'epitelio pigmentato (EP), della membrana di Bruch e della coriocabillare, con conseguente danno dei fotorecettori. L'EP rappresenta però l'elemento cruciale nella progressione della degenerazione maculare senile. La sua patogenesi è complessa. Sono coinvolti in essa processi come lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica e l'accumulo di lipofuscine nei lisosomi dell'EPR con la formazione di drusen tra l'EPR la membrana di Bruch. Si assiste infine all'apoptosi delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico con la successiva morte dei fotorecettori.¹³⁻¹⁵ Ovviamente l'età è considerato uno dei maggiori fattori di rischio anche se il genere femminile è stato da sempre considerato un ulteriore fattore di rischio. Differenze di Genere sono state evidenziate nel grado di severità dell'AMD. I recettori degli estrogeni, infatti, presenti nell'epitelio pigmentato sono essenziali nel turnover della matrice lipidica extracellulare presente nell'epitelio pigmentato. Un difetto estrogenico porta all'accumulo di collagene e di altre proteine tra l'EPR e la membrana basale. Conoscendo il ruolo degli estrogeni sulla regolazio-

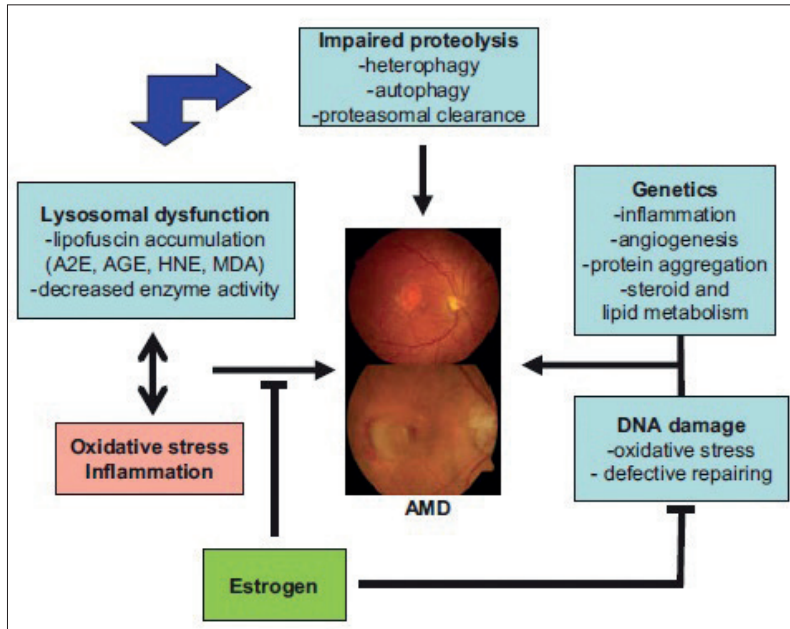


Figura 5b.1

Presentazione schematica dello stress ossidativo associato ad AMD. Gli estrogeni hanno un effetto antiinfiammatorio e anti ossidante che può impedire lo sviluppo dell'AMD (Da Kaarniranta et al.¹⁷).

ne dei processi infiammatori possiamo intuire come l'alta concentrazione di estrogeni nelle donne in età fertile e in pre-menopausa determini una maggiore protezione nei confronti di questa patologia nelle donne che negli uomini.¹⁶⁻²⁰ Quando poi con la menopausa si riduce la concentrazione di estrogeni circolanti si assiste a una inversione di tendenza con aumento delle citochine pro-infiammatorie, che favoriscono, oltre lo sviluppo dell'aterosclerosi, dell'osteoporosi e in menopausa dell'AMD, in cui lo stress ossidativo, come già abbiamo visto, è riconosciuto uno dei principali cofattori (Figura 5b.1). Le donne anziane sviluppano

forme più gravi di degenerazione maculare, mentre una tardiva menopausa è associata a manifestazioni meno gravi. Pertanto gli estrogeni e la terapia ormonale sostitutiva (Hormonal Replacement Therapy-HRT) sembrano proteggere le donne dalla sua progressione, confermando una volta di più il ruolo centrale degli estrogeni nella fisiologia oculare. Inoltre quando ancora non si è sviluppata la AMD, la HRT sembra ridurre il rischio di druse molli e di grandi dimensioni. Riassumendo la AMD risulta due volte prevalente in donne in menopausa rispetto alla popolazione maschile e la severità aumenta in proporzione alla durata della

menopausa. L'importanza della componente ormonale si riconosce anche dal fatto che la deplezione di estrogeni in donne in menopausa, oltre al maggior rischio di sviluppo di AMD, è associata a un più alto rischio di infarto cardiovascolare e ad un aumentato turnover di tessuto osseo. È stato recentemente dimostrato un rischio più basso di AMD associato ad una maggior densità ossea. La complessità del problema ormonale tuttavia è confermata da alcuni risultati controversi come, ad esempio, l'uso del tamoxifene, inibitore selettivo per i recettori estrogenici, utilizzato nella terapia per il CA della mammella. È stato documentato infatti un suo effetto dannoso per la retina, simile a quello determinato dalla clorochina. Pertanto l'azione del tamoxifene sui recettori dell'EPR non è ancora completamente conosciuto. Alla luce di questi dati sono iniziati numerosi studi epidemiologici sulla AMD, che tuttavia non sempre hanno dato risultati confrontabili. Lo studio "Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents Continents"¹⁹ ha mostrato che non ci sono significativi rischi di genere per la wet AMD anche se c'è un tendenza di rischio maggiore per il sesso femminile, mentre non c'è significativo rischio di genere per l'Atrofia Geografica. D'altra parte il Blue Mountains Eye Study²¹ mostra che le donne presentano una maggiore incidenza di AMD essudativa, mentre a livello predittivo, il sesso maschile presenta un fattore protettivo per le forme iniziali di AMD (Early AMD), ma una

simile ma non statisticamente significativa tendenza per le forme avanzate (late AMD). Anche in questo studio non risulta una specifica differenza di genere per l'Atrofia Geografica. Quindi riassumendo secondo i risultati degli ultimi studi non c'è differenza di genere per la GA, mentre è stata dimostrata una più alta incidenza della forma umida nel sesso femminile, ma solo nella popolazione Europea.

Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSRC)

La corioretinopatia sierosa centrale (CRSC) è caratterizzata da una distruzione focale o diffusa della barriera ematoretinica esterna, che determina distacco del neuroepitelio con accumulo di fluido sottoretinico. La CRSC colpisce 1 individuo su 10.000. Recidive o forme croniche avvengono nel 30-50% dei casi. La forma centrale si riferisce alla forma in cui si assiste a un deficit visivo per la presenza del distacco del neuroepitelio in area maculare (Figura 5b.2). Tuttavia forme asintomatiche possono essere presenti al di fuori della regione centrale o spesso osservate nell'occhio controlaterale di forme attive di CRSC. La forma acuta è tipica degli uomini di mezza età. L'unico studio di popolazione²² conferma che l'incidenza di CRSC è di 5,85 volte più frequente nella popolazione maschile rispetto a quella femminile, mentre la valutazione della frequenza nei maschi anziani risulta più difficile perché spesso simile all'AMD o complicata da una membrana neovascolare centrale (CNV)²³⁻²⁶.

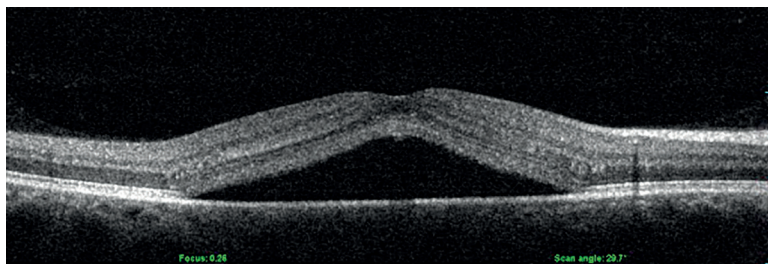


Figura 5b.2

Immagine OCT di un distacco del neuro epitelio in corioretinopatia sierosa centrale.

La CSC colpisce il 90% degli uomini a causa di livelli elevati dei glicocorticoidi, di androgeni e di testosterone e si associa soprattutto a personalità di tipo A, come osservato da Yannuzzi nel 1986²⁴. Il suo reale meccanismo molecolare risulta ancora dubbio. Sappiamo però che l'alterazione del canale calcio-potassio (KCa 2.3) a livello dell'endotelio dei vasi coroideali, determina una conseguente vasodilatazione un aumento della permeabilità, della congestione vascolare, dello spessore coroideale e successiva alterazione della barriera emato-retinica esterna con decompensazione dell'epitelio pigmentato e distacco del neuroepitelio. Inoltre un'alterata o sovra-attivazione dei recettori mineralcorticoidi (MR) presenti nei tessuti oculari e in particolare nell'EPR potrebbero attivare il processo alla base della CRSC. I glicocorticoidi si legano ai recettori dei glucocorticoidi e mineralcorticoidi presenti nella retina, che presentano una forte affinità per l'aldosterone. Anche l'eccessivo rapporto aldosterone/MR può essere dannoso per i vasi. La presenza di mineralcorticoidi anche in altri tessuti come il

cervello e i vasi potrebbe avvalorare l'ipotesi di un collegamento tra la CRSC e altre conosciuti stati patologici associati alla CRSC come l'ipertensione, le malattie coronariche, lo stress e disturbi legati allo stress. Conferma di questi dati è il peggioramento sintomatologico cui si assiste in questi pazienti in seguito a trattamenti con glicocorticoidi. Recentemente nella pratica clinica si sono iniziate ad usare terapie a base di antagonisti dei mineralcorticoidi come lo spironolactone, approvato per la cura dell'ipertensione circa 50 anni fa. Tuttavia il farmaco antagonista più selettivo è l'Eplerenone, approvato dalla Food and Drug Administration nel 2002, che presenta minor effetti collaterali²⁷. Ovviamente si pensa anche a una trasmissione genetica della malattia, anche se non è stata attualmente dimostrata nessuna chiara trasmissione e nessun specifico genotipo è stato associato alla CRSC. Nelle donne la gravidanza il rischio di CSC aumenta per l'aumentata presenza di corticosteroidi endogeni nel primo trimestre di gravidanza. In genere si risolve 1-2 mesi dopo il parto. Di recente sono stati dimostrati casi di

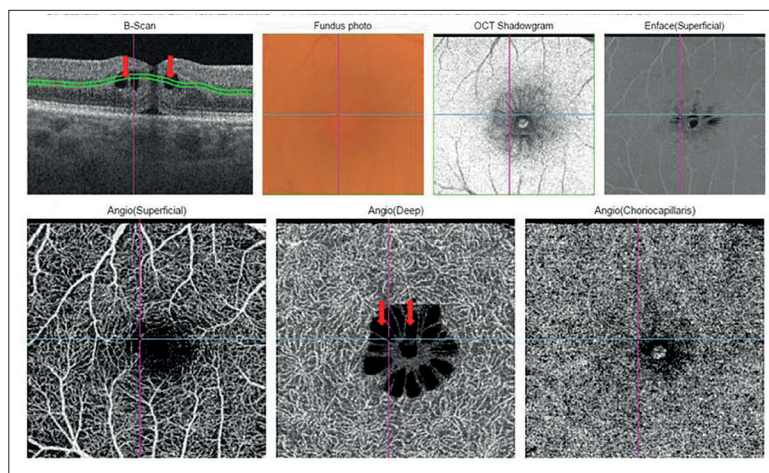


Figura 5b.3

Angio OCT. Aspetto vascolare di un foro a tutto spessore negli strati superficiale, profondo e in coriocupillare (da Pierro et al.⁴¹).

CRSC in donne con ovaio policistico e donne in trattamento con farmaci a base di testosterone orale utilizzato come ricostituente energetico.

Fori maculari idiopatici

I fori maculari idiopatici sono un'importante causa di perdita di visione centrale soprattutto nella popolazione anziana e prevalentemente femminile, per circa il 70% (Figura 5b.3, Tabella 5b.1). Studi epidemiologici hanno mostrato una prevalenza dei fori idiopatici che va dallo 0,02 allo 0,8%. Il rapporto femmine/maschi risulta pari al 3,3% versus l'1%, mentre nei fori bilaterali la frequenza è simile sia nei maschi che nelle femmine²⁸⁻³⁵. La patogenesi dei fori maculari, inizialmente descritta da Gass è stata superata dalla attuale classificazione secondo le direttive del internazionale Vitreomacular Traction Study Group³⁷⁻³⁸. I fori idiopatici si sviluppano quando l'adesione

vitreo-foveale patologica, soprattutto in età senile comincia a trasformarsi in trazione. Si ribadisce pertanto l'importanza della componente vitreale, come già ampiamente descritto nel capitolo dedicato. Con l'invecchiamento infatti si riduce la fluidità del vitreo e aumenta il suo potere trazionale a livello maculare predisponendo alla formazione del foro³⁹⁻⁴². Recentemente sta prendendo piede una nuova teoria che suggerisce la componente familiare nello sviluppo dei fori. Un lavoro del 2012 descrive infatti come i pazienti con fori bilaterali abbiano una storia clinica di fori maculari superiore a quelli con fori monolaterali. La bilateralità dei fori suggerisce però una predisposizione genetica⁴³⁻⁴⁵. I geni sono coinvolti nella sintesi del collagene di tipo VI e di tipo II, presenti nel vitreo, che contribuisce alla cinetica dell'adesione vitreoretinica⁴⁶.

Per quanto riguarda invece la predile-

Tabella 5b.1 Percentuali femminili in studi sul foro maculare idiopatico

Autori	N. occhi	N.paz	F %	Età (aa)	Range (aa)
Evans et al ²⁸ , 1998	239	237	67		>65 <75
Kumagai et al ^{29,30} , 2000-01	526	480	67	64,4	60% > 60
McCannel et al ³¹ , 2009	77		76,7	68,6	47,5-89,6
Jasielska et al ³² , 2013	30	25	73	67	
Jackson et al. ³³ 2013	1078	1045 □	68,3	69,1 *	>33,5 < 99,8
Meuer et al ³⁴ , 2015	7	7	85,7		>69 < 85
Yoshihara et al ³⁵ , 2015	55	55	54,5	64,9	47-81

□= sesso riportato in 1044 pz.; *= mediana, gli altri valori sono medie. I valori numerici sono arrotondati ad un solo decimale

zione per il sesso femminile sappiamo che gli ormoni steroidei e gli estrogeni presenti nel vitreo, attraverso la barriera emato-retinica e il circolo vascolare, stimolano il collagene e l'acido ialuronico rendendolo più fluido. La menopausa e/o l'isterectomia sono considerati pertanto fattori di rischio per la formazione del foro maculare, dal momento che la riduzione di estrogeni che si verifica in queste situazioni modifica la struttura vitreale e ancora una volta facilita la formazione di trazioni focali³⁹⁻⁴². A ulteriore conferma di questo dato, in uno studio condotto in Danimarca è stata dimostrata la maggiore incidenza di distacco di retina regmatogeno nella popolazione maschile tra i 60 e i 79 anni e di distacco trazionale in quella femminile della stessa età⁴⁵ la dove la componente trazionale era più forte. Tuttavia questo dato è contraddetto da un altro recente lavoro in cui

viene dimostrata una maggiore incidenza di distacco trazionale nei maschi diabetici⁴⁷. Un lavoro giapponese ha riscontrato un elevato valore di Estradiolo (E2), ma non di Estrone (E1) nel vitreo di donne operate di foro maculare a tutto spessore comparato al vitreo di donne operate per altre patologie⁴². Uno studio condotto sulla valutazione dello stato ormonale delle pazienti con foro e senza non è riuscito a dimostrare alcuna differenza tra i due gruppi⁴⁸. Quindi è la presenza o l'assenza di estrogeni a favorire la formazione dei fori? Nuovi studi saranno necessari per chiarire questo dubbio. Rimane comunque accertata la prevalenza del foro maculare idiopatico nelle donne rispetto agli uomini.

Miopia

La miopia è il difetto refrattivo più comune al mondo, la cui percentuale

varia da paese a paese e per etnicità, raggiungendo il 70%-90% in alcune popolazioni asiatiche⁵⁰. La prevalenza della miopia è più alta nel sesso femminile, rispetto al sesso maschile, come provato da diversi studi. Anche per la maculopatia miopica il rapporto maschi/femmine è di 1:2 durante l'adolescenza per poi allinearsi in età adulta. La CNV miopica è più frequente nelle femmine (67%), il che può corrispondere all'influenza degli estrogeni sulla CNV⁵¹, e come dimostrato da uno studio giapponese in cui recettori estrogenici sono stati rinvenuti nelle membrane neovascolari chirurgicamente escisse in occhi con miopia elevata. Molte sono le ipotesi circa lo sviluppo della miopia. Noi consideriamo quella legata alla luce che vede coinvolti fattori ormonali. La luce avrebbe un effetto stimolante sulle funzioni biologiche, tramite l'assodiencefalo-ipofisario. In molti pazienti miopi sono stati evidenziati alcune anomalie ormonali: basso livello di cortisolo, di testosterone nei maschi, alterata produzione di 17- β estradiolo, FSH e LH nelle donne. La crescita abnorme del bulbo, presente negli occhi miopi sarebbe determinata da un'increzione squilibrata di ormoni steroidei sull'asse diencefalo-ipofisario secondaria al modificato messaggio di luce. Il possibile fattore causale è l'abnorme secrezione di IGF-1, Insulin growth factor. Espe-

rimenti animali hanno dimostrato che il livello in utero di IGF stimola la secrezione di gonadotropine, aumentando la secrezione di testosterone. L'aumento di testosterone sembra stimolare la proliferazione sul tessuto sclerale e di conseguente abnorme bulbo oculare e conseguente determinare la miopia. Lo squilibrio di ormoni (testosterone e β estradiolo) e l'ipersecrezione di cortisolo, presente in entrambi i sessi, agisce sulla sclera determinandone indebolimento e sfiancamento nell'asse antero-posteriore, inibendo la sintesi delle fibre collagene e portando così alla formazione di un bulbo con lunghezza assiale maggiore. La miopia sembra collegata a un più alto quoziente intellettivo. È stato ipotizzata anche un'associazione tra un allungamento del bulbo oculare e lo sviluppo cerebrale. Studi recenti hanno dimostrato l'associazione tra il più alto livello di testosterone e la prevalenza e la progressione della miopia nelle femmine⁵²⁻⁵⁴. Altri studi hanno dimostrato un peggioramento della miopia durante la gravidanza e una riduzione di spessore coroidale nel terzo trimestre comparato al primo. Come sappiamo nella miopia la corioide è più sottile. L'associazione tra peggioramento della miopia in gravidanza e corioide ulteriormente sottile potrebbe rappresentare una conferma tra miopia e genere femminile.

BIBLIOGRAFIA

1. Handa RJ, McGivern RE. Steroid hormones, receptors, and perceptual and cognitive sex differences in the visual system. *Curr Eye Res.* 2015;40 :110-27
2. Rodríguez-Carmona M, Sharpe LT, Harlow JA et al. Sex-related differences in chromatic sensitivity. *Vis Neurosci.* 2000;25:433-40
3. Pickford RW. Sex differences in colour vision. *Nature.* 1947;159: 606-7
4. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2015;40:213-25
5. Wong TY et al. Estrogen replacement therapy and retinal vascular caliber. *Ophthalmology* 2005;112:553-8
6. Siesky BA, Harris A, Patel C et al. Comparison of visual function and ocular hemodynamics between pre- and post-menopausal women. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:320-3
7. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G et al. Gender differences in ocular blood flow. *Curr Eye Res.* 2015;40:201-12
8. Ustymowicz A, Mariak Z, Weigele J et al. Normal reference intervals and ranges of side-to-side and day-to-day variability of ocular blood flow Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31:895–903
9. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A et al. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:850–3
10. Faria AF, de Souza MA, Geber S. Vascular resistance of central retinal artery is reduced in postmenopausal women after use of estrogen. *Menopause.* 2011;18:869–72
11. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z et al. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol.* 2000 ;129:623-8..
12. WHO Global data on visual impairments 2010 www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINAL
13. Cousins SW, Marin-Castaño ME, Espinosa-Heidmann DG et al. Female gender, estrogen loss, and Sub-RPE deposit formation in aged mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1221-9
14. Paimela T, Ryhänen T, Mannermaa E et al. The effect of 17beta-estradiol on IL-6 secretion and NF-kappaB DNA-binding activity in human retinal pigment epithelial cells. *Immunol Lett.* 2007;15:139-44.
15. Marin-Castaño ME1, Elliot SJ, Potier M et al. Regulation of estrogen receptors and MMP-2 expression by estrogens in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:50-9.
16. Espinosa-Heidmann DG1, Marin-Castaño ME, Pereira-Simon S, et al. Gender and estrogen supplementation increases severity of experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res.* 2005;80 :413-23.
17. Kaarniranta K, Machalinska A, Veréb Z et al. Estrogen signaling in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2015;40:226-33.
18. Chen M, Rajapakse D, Fraczek M et al. Retinal pigment epithelial cell multinucleation in the aging eye - a mechanism to repair damage and maintain homeostasis. *Aging Cell.* 2015;15 :436-45.
19. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology.* 2001;108:697-704.
20. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas.* 2016;83:19-26.
21. Joachim N, Mitchell O, Burlutsky G et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 2015,12:2482-9
22. Kitzmann AS .The incidence of central serous choroidopathy in Olmsted county, Minnesota,1980-2002. *Ophthalmology* 2008;115:169-73
23. Daruich A, Matet A, Dirani A et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82-118.
24. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:799-805

25. Zhao M, Célérier I, Bousquet E et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012;122 :2672-9.
26. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M: Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-145.
27. Cakir B, Fischer F, Ehlken C et al. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 May 5. [Epub ahead of print]
28. Evans JR, Schwartz, S.D. McHugh JD et al. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye* 1998;12, 256-9
29. Kumagai K, Ogino N, Demizu S et al. Clinical features of idiopathic macular holes. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2000; 104:819-25.
30. Kumagai K, Ogino N, Demizu S et al. Clinical features of idiopathic macular holes-differences between sexes and stages. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2001 ;105:452-
31. McCannel MC . Jennifer L, Ensminger JL et al. Population-based Incidence of Macular Holes *Ophthalmol* 2009;116:1366–69
32. Jasielska M, Bieliński P, Tomaszewska J et al. HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908918>” The analysis of morphological and functional macular changes after surgical treatment of idiopathic macular hole--the single centre experience]. *Klin Oczna*. 2013;115:285-9
HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jackson%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23211634”
33. Jackson TL, HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Donachie%20PH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23211634” Donachie PH, HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sparrow%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23211634” Sparrow JM et al. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211634>” *Ophthalmology*. 2013 ;120:629-34.
34. HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meuer%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25556116” Meuer SM. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556116>” *Ophthalmology*. 2015 ;122:787-95.
35. Yoshihara N, Sakamoto T, Yamashita Ta et al. Wider retinal artery trajectories in eyes with macular hole than in fellow eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole. *Plos One* 2015 15 April
36. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN et. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009;116 :1366-9.
37. Gass JDM. Idiopathic senile macular hole :its early stages and pathogenesis. *Arch. Ophthalmol* 1988;106:629-39
38. Duker JS et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of vitreomacular adhesion , traction and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611-19
39. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchrony senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1982;89:1502-12.
40. Petrash JM. Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:ORSF54-OSRF9
41. Sebag J. Vitreous anatomy, aging, and anomalous posterior vitreous detachment. In *Encyclopedia of the eye . Vol 4. A cura di DA Dart*. Oxford Academic Press; 2010:307-15
42. Inokuchi N, Ikeda T, Nakamura K et al. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clin Ophthalmol*. 2015;20:549-52.
43. Kaj CN, Pavan PR, Small LB et al. Familial trends in a population with macular holes. *Retina* 2012. 23:754-9.
44. Törnquist R, Stenkula S, Törnquist P. Retinal detachment. A study of a population-ba-

- sed patient material in Sweden 1971-1981. I. Epidemiology. *Acta Ophthalmol* 1987; 65:213-22.
45. Poulsen CD, Peto T, Grauslund J et al. Epidemiologic characteristics of retinal detachment surgery at a specialized unit in Denmark. *Acta Ophthalmol*. 2016 May 30 (online first)
46. Brincat M, Moniz CE, Studd JW et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 1983;287:1337-8.
47. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol*. 2014;51:413-20.
48. Gray RH, Gregor ZJ, Marsh M. Oestrogens and macular holes : a postal questionnaire. *Eye* 1994;8:368-9
49. Pierro L, Iuliano L, Bandello FOCT angiography features of a case of bilateral full-thickness macular hole at different stages. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:388-9
50. Chow YC, Dhillon B, Chew PT et al: Refractive errors in Singapore medical students *Singapore Med J* 1990: 31:472-3
51. Kobayashi K, Mandai M, Suzuma I et al: Expression of estrogen receptor in the choroidal neovascular membranes in highly myopic eyes. *Retina* 2002;22:418-22.
52. Krishnakumar M, Atheeshwar S, Chandrasekar MD. Myopia and digit ratio in medical college students. *PLoS One*. 2014;9:e89800
53. Storfer M. Myopia, intelligence, and the expanding human neocortex: behavioral influences and evolutionary implications. *Int J Neurosci*. 1999;89:153-276.
54. Cohen-Bendahan CCI, Buitelaar JK, van Goozen SH et al. Prenatal exposure to testosterone and functional cerebral lateralization: a study in same-sex and opposite-sex twin girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:911-6.

Malattia di Coats

Prof.ssa Vincenzina Mazzeo

La malattia di Coats, viene classificata con codici diversi nel registro delle malattie rare (ICD-10 → H35-o, OMIN → 300216; UMLS → C0154832,; MeSH→D058456; MedRA →1001591019) e con due sinonimi: aneurisma di Leber o/ teleangectasia retinica congenita¹.

La sua incidenza in Gran Bretagna nell'anno 2008 è stata dello 0,09 per per 100.000².

Essa prende nome da George Coats, oculista di origine scozzese, che per primo, mentre lavorava al Moorfield di Londra (UK)³ ne descrisse 10 casi di cui 6 maschi⁴⁻⁵. Per associazione con gli aneurismi retinici descritti da Leber⁵ nel 1912 essa è stata talvolta denominata come malattia di Leber-Coats⁶⁻⁷. Definita come malattia congenita dello sviluppo vascolare retinico, ad espressività anche tardiva, è caratterizzata da anomalie periferiche di tipo telengettastico, da essudazione prima intra e poi sottoretinica⁸⁻¹⁰. Nella maggior parte dei casi è monolaterale e a netta prevalenza maschile (Tabella 5c.1). La stadiazione della malattia maggiormente utilizzata prevede 5 stadi^{8,9}, il IV dei quali si presenta come un distacco essudativo retinico totale con infarcimento

lipidico della retina, del liquido sottoretinico che un tempo veniva anche definito "cholesterolosis bulbi" seguito da ftisi (stadio 5).

La malattia di Coats poiché causa xantocoria, che viene confusa con la leucocoria ha, da sempre, fatto parte delle diagnosi differenziali del retinoblastoma con percentuali che sono variate col tempo (Tabella 5c.2). Non esistono ipotesi del perché questa malattia abbia una prevalenza maschile. Il ritrovamento del gene Norrin, sito nel cromosoma X in posizione p11, nelle cellule retiniche di una donna affetta da Coats²³ e che aveva generato un figlio affetto da sindrome di Norrie, conferma che esso è collegato alla genesi della vascolarizzazione vitreo-retinica come avviene nella persistenza della vascolarizzazione fetale (PHPV), nella retinopatia del prematuro (ROP) e nella vitreoretinopatia essudativa familiare (FEVR) patologie che, tranne la FEVR X-linked, non hanno prevalenza di genere. Uno studio del gruppo di Trese in cui il gene Norrin è stato ricercato nelle cellule circolanti di soggetti affetti da queste patologie, su 109 pazienti esaminati, ha riscontrato il gene classico solo nelle Malattie di Norrie (5 casi e

Tabella 5c.1

AA	N. anni considerati	N. paz.	M %	Età (in anni ove non altrimenti specificato)				Unilat %
				media	mediana	min	max	
Coats ⁴⁵ 1908-12		10	60	18,9	19	6	37	
Haik ¹⁴ 1991	30	75	82,7	3,03		1 mese	9	97,3
Char ¹⁵ 2000		10	90			3 mesi	4	100
Shields et al. ⁹ 2001	24	150	76		5	1 mese	63	95
Cahill et al. ¹⁶ 2001		50	62	21,83	19,3	6 mesi	60	90,5
Smithen et al. ¹⁷ 2005		13	93	50	48	36	79	100
Rishi et al. ¹⁸ 2010	10	287	83,4	15,67		4 mesi	80	90
Morris et al. ² 2010	1	55	85	12	8			100
Otani et al. ¹⁹ 2011		2	100	73,5				100
Muftuoglu G Gokhan G ²⁰ 2011		5	60	16,8		6	25	100

Tabella 5c.2. Percentuale della malattia di Coats nella diagnosi differenziale con il retinoblastoma

Autori	Anni studiati	N RB	N. PRB (%)	M. Coats (%)
Howard & Ellswort ²³		265	235 (47)	4
Balmer et al. ²⁴		92	42 (30)	21
Vahedi et al. ²⁵	2000-2006	408	78 (16)	25
Maki et al. ²⁶	01/2004-08/2008	111	42 (38)	29
Shields et al. ²⁷	01/1974-07/2001	2172	604 (22)	40

RB= retinoblastoma; PRB= pseudoretinoblastoma

tutti maschi, ovviamente) e sue variazioni in 4 FEVR, 1 PFVS, 1 ROP ma in nessuno dei casi di Coats²⁴. Per concludere una curiosità, un caso di retinopatia simil Coats bilaterale è sta-

ta riscontrato, per la prima volta nella storia della medicina veterinaria, in un maschio di Macaca Mulatta, per dirimere il caso è stata richiesta la consulenza di Carol Shields²⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. www.orpha.net
2. Morris B, Foot B, Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye* 2010 ;24:1797-801.
3. Kivelä T George Coats and his disease. *Ophthalmologica* 2012;228:194-5
4. Coats G. Forms of retinal disease with massive exudation. *Royal London Ophthalmic Hosp Report*. 1908;17:440-525.
6. Coats G. Ueber Retinitis exsudativa (retinitis haemorrhagica externa). *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1912;81:275-327.
8. Leber T. Ueber eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. *Albrecht von Graefe's Arch Klin Ophthalmol* 1912;81:1-14.
9. Shields JS, Shields CL, Honavar SG et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 Cases: The 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131:561-71
10. Shields JS, Shields CL: Coats' disease: the 2001 Lu Esther T. Mertz lecture. *Retina* 2002;22: 80-91
11. Reichstein DA, Recchia FM Coats disease and exudative retinopathy *International Ophthalmology Clinics* 2011;51:93-112
12. Knutsson KA, De Benedetto U, Querques G et al. Primitive retinal vascular abnormalities: tumors and telangiectasias. *Ophthalmologica* 2012;228:67-77
13. Ghorbanian S, Jaulim A Chatziralli IP. Diagnosis and treatment of Coats': A Review of the Literature. *Ophthalmologica* 2012;227:175-82
14. Haik BG. Advanced Coats disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991;89:371-476
15. Char DH Coats' syndrome: long term follow up. *Br J Ophthalmol* 2000;84:37-43
16. Cahill M, O'Keefe M, Acheson R et al. Classification of the spectrum of Coats' disease as subtypes of idiopathic retinal telangiectasis with exudation. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79: 596-602.
17. Smithen LM, Brown GC, Brucker AJ et al. Coats' disease diagnosed in adulthood *Ophthalmology*. 2005 ;112:1072-8.
18. Rishi P, Rishi E, Uparkar M et al. Coats' disease: an Indian perspective. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58:119-24.
19. Otani T, Yasuda K, Aizawa N et al. Over 10 years follow-up of Coats' disease in adulthood. *Clinical Ophthalmology* 2011;5 1729-32
20. Muftuoglu G, Gulkilik G. Pars plana vitrectomy in advanced Coats' disease. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2:15-22
21. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60:618-21
22. Balmer A, Gailloud C, Uffer S et al. Retinoblastoma and pseudoretinoblastoma: diagnostic study. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1988;192: 589-92
23. Vahedi A, Lumbroso Le Rouic L, Levy Gabriel C et al. *J Fr Ophthalmol* 2008;31:165-72
24. Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma: how good are referring physicians? *Ophthalmic Genetics* 2009;30:199-205
25. Shields JS, Shoenberg E, Kocher Ket al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology* 2013;120:311-6
26. Black GC, Perveen R, Bonshek R et al: Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for Norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2031-35
27. Wu W-C, Dresner K, Trese M et al. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch. Ophthalmol* 2007;125:225-30
28. Liu DX, Gilbert MH, Wang X et al. Coats-like retinopathy in a young Indian Rhesus Macaque (Macaca mulatta) *J Med Primatol* 2015;44:108-12

Diabete e retinopatia diabetica

Dott.ssa Valeria Manicardi

A nome del Gruppo Donna dell'AMD

L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) nel 2010 ha dato vita al Gruppo Donna, perché si interessasse delle differenze di genere nell'assistenza diabetologica in Italia. Il Gruppo Donna si è posto l'obiettivo di rianalizzare in un'ottica di genere i dati degli Annali AMD sull'assistenza alle persone con diabete in Italia. Gli Annali AMD sono una peculiarità tutta italiana: ogni anno dal 2005 l'AMD pubblica i dati relativi alla qualità dell'assistenza alle persone con diabete, assistite nei servizi diabetologici del Servizio Sanitario Nazionale, quindi nel mondo reale, raccogliendo dati anonimi e criptati da quasi la metà di essi, li elabora e ne estrae degli indicatori^{1,2}.

Nel corso degli ultimi decenni, gli studi clinici e la ricerca su modelli animali sono stati sbilanciati per ciò che riguarda il genere anche nell'ambito metabolico e diabetologico. In una recente revisione della letteratura la Prof. Baggio ha analizzato alcuni dei punti focali delle differenze di genere in cinque grandi campi della medicina che sono le malattie cardiovascolari, la farmacocinetica e la farmacodinamica, l'incidenza del cancro e

gli effetti collaterali della chemioterapia, le malattie epatiche e l'osteoporosi.³

Le conclusioni della revisione sono che la medicina genere-specifica ha necessità di ricostruire un equilibrio fra i generi, partendo dalla ricerca, per capire come differenti segni clinici, procedure diagnostiche e trattamenti terapeutici possano comportarsi in modo differente negli uomini e nelle donne.

La mortalità per malattie cardiovascolari e per malattia coronarica non è diminuita nelle donne negli ultimi 30 anni, come invece è accaduto per gli uomini ed è addirittura aumentata nella popolazione femminile con diabete. Il diabete di tipo 2 è un potente fattore di rischio coronarico nelle donne: esso aumenta da tre a sette volte il rischio di sviluppare o morire di cardiopatia ischemica, rispetto all'aumento del rischio che è di due-tre volte negli uomini⁴. Molto spesso la coronaropatia nelle donne con diabete è sotto diagnosticata e la malattia è più grave e complessa^{5,6}. La letteratura internazionale documenta un diffuso sotto-trattamento delle donne con diabete con ac acetilsalicilico, statine, antiipertensivi, β -bloccanti ed anche con angio-



Figura 5d.1

Monografia degli Annali AMD 2011: Focus on Differenze di Genere nel Diabete T2.



Figura 5d.2

Monografia degli Annali AMD 2014: Focus on Differenze di Genere nel Diabete T1.

plastica coronarica in corso di infarto miocardico acuto^{7,8}.

Sulla base di queste premesse il Gruppo Donna di AMD ha rielaborato i dati degli Annali AMD raccolti nell'anno 2011, per verificare se esistono differenze di genere in Italia nell'accesso alle cure, nel monitoraggio della malattia, nella prevalenza di complicanze, nell'uso dei farmaci e nella intensità dei trattamenti, ma anche nel grado di controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e nel compenso metabolico del diabete, sia nel Diabete Tipo 2 (DT2) e nel Diabete Tipo 1(DT1) (Figure 5d.1 e 5d.2).

Differenze di genere nel Diabete Tipo 2 (DT2)

I dati 2011 su 451 mila pazienti con DT2, di cui 180 mila donne, ci dicono che la malattia è più frequente nei ma-

schi che nelle femmine (55 vs 45%); maschi e femmine arrivano ai Servizi di Diabetologia nelle stesse condizioni di controllo glicemico, ma poi in tutte le fasce di età, le femmine fanno più fatica a mantenere il buon controllo glicemico ($HbA1c \leq 7\%$). Le donne fumano meno dei maschi, ma sono più obese⁹.

Soprattutto il profilo lipidico è sempre decisamente peggiore nelle donne fin dalla diagnosi: i valori di colesterolo LDL sono più elevati già alla diagnosi, e si raggiungono di meno i target di $LDL < 100$ mg/dl, che sono i valori desiderabili nelle persone con diabete. Questa forbice tra M e F si accentua con l'età e con la durata del diabete. In parte queste differenze possono essere legate al sovrappeso e all'obesità che sono più frequenti nelle donne, ma rimangono anche dopo aggiustamento per queste variabili¹⁰.

Ma le donne sono trattate di meno per il diabete e per i fattori di rischio cardio-vascolari, come è dimostrato in tutta la letteratura internazionale?^{7,8} In questo la rete dei servizi di diabetologia italiani si discosta dagli altri paesi europei ed extra europei. Infatti le donne sono trattate con statine tanto quanto i maschi (il 42% sia dei M che delle F è in trattamento), ma nonostante ciò si ottengono risultati peggiori nelle donne⁹. È noto dalla letteratura come possa esistere una ‘resistenza’ alle statine nelle donne, il che può spiegare in parte questi risultati, ma anche che possano esserci nelle donne con DT2 frazioni lipidiche (HDL-Colesterolo) meno ateroprotettive¹⁰; per cui occorrerà porsi l’obiettivo di trattare più intensivamente le donne per ottenere gli obiettivi terapeutici desiderati. Per ciò che riguarda la pressione arteriosa i risultati sono simili nei due generi, ma nelle donne si ottengono con un maggior uso di farmaci: l’utilizzo di due o più farmaci ipotensivi sono più frequenti nelle donne. Anche per ottenere il compenso metabolico le donne sono trattate più intensivamente, con terapia combinata (Ipoglicemizzanti orali + Insulina basale) o con sola insulina, per tentare di colmare il gap nel raggiungimento dei target. L’insieme di questi dati spiega in parte perchè il rischio cardiovascolare globale delle donne con diabete Tipo 2 sia peggiore rispetto a quello dei maschi. Lo Score Q – misura complessiva di qualità di cura che correla con il rischio cardiovascolare - è quindi peggiore nelle donne⁹. Non abbiamo dati sull’attività fisica nelle donne e negli uomini e anche questo può fare la differenza : le donne

si prendono cura di tutta la famiglia (anziani, coniugi, figli), ma spesso si prendono meno cura di sé.

In sintesi quindi i dati degli Annali AMD analizzati per genere in Diabetologia mostrano che le donne con DT2 hanno un profilo di rischio cardio-vascolare peggiore fin dalla diagnosi e mostrano un eccesso di rischio del 14% di avere una glicata > 9% (esito), nonostante siano più trattate con insulina da sola o combinata con ipoglicemizzanti orali, un eccesso di rischio del 42% di avere un colesterolo LDL ≥ 130 , nonostante il medesimo trattamento con statine, un eccesso di rischio del 50% di avere un BMI ≥ 30 , quindi di essere obese. Probabilmente ci sono differenze biologiche e di risposta ai farmaci, da approfondire con la ricerca, ma dovremo trovare strategie di intervento più efficaci per le donne.

Differenze di Genere nel Diabete Tipo 1 (DT1)

Nel 2014 è stata studiata la popolazione italiana con DT1: sono stati analizzati i dati di 28.000 pazienti, che non hanno invece evidenziato un profilo di rischio peggiore nelle donne, che sono più magre, fumano di meno, hanno valori pressori meglio controllati ed un assetto lipidico sovrapponibile ai maschi. Esse però mostrano maggior difficoltà a raggiungere il target di HbA1c. In ogni fascia di età le donne hanno un controllo metabolico peggiore (emoglobina glicata $\leq 7\%$, 53 mmol/mol) rispetto gli uomini: solo 1 donna su 5 ha valori di HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol), rispetto ad 1 uomo su 4, indipendentemente dal tipo di trattamento in corso (terapia multiiniettiva vs mi-

croinfusore di insulina)¹¹.

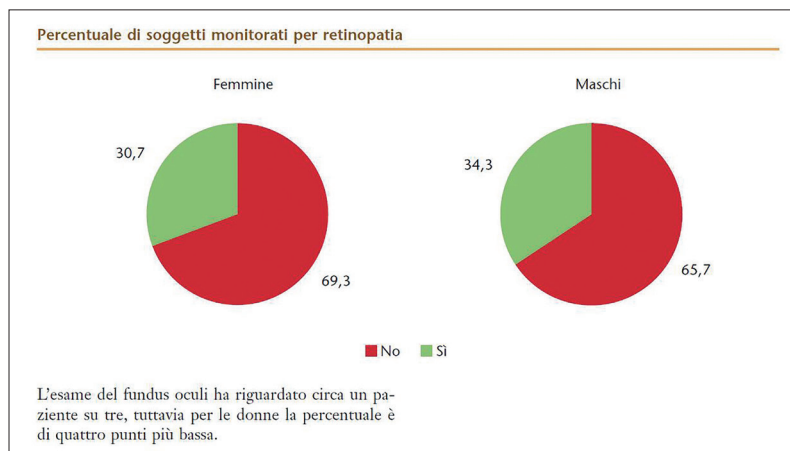
La maggiore difficoltà delle donne di ottenere il target desiderato di compenso del diabete è probabilmente dovuto alle tante interferenze ormonali della sua vita - pubertà, ciclo mestruale, gravidanza, menopausa - che ne rendono più instabile il compenso e maggiore la variabilità glicemica. Anche nel DT1 non c'è sottotrattamento delle donne, anzi le donne sono più spesso trattate con microinfusore (19,6% vs 13,8%), che è il trattamento più intensivo per il Diabete Tipo 1, ma le differenze nei risultati raggiunti nel compenso metabolico restano¹². Il sensibile maggior utilizzo del Microinfusore di insulina nelle donne con DT1 è evidentemente il tentativo di superare il gap tra maschi e femmine nel raggiungimento del goal terapeutico migliore.

Le donne a target per i valori pressori sono il 61% mentre i maschi a target sono il 51%, e l'assetto lipidico è sovrapponibile.

La Retinopatia Diabetica

La retinopatia diabetica (RD) è insieme alla nefropatia diabetica, la complicanza microvascolare più frequente che colpisce sia il DT1 che il Tipo 2, ed è la causa principale di cecità acquisita negli adulti tra i 20 e i 74 anni, in Italia come in altri paesi industrializzati. I fattori di rischio per la comparsa di retinopatia diabetica sono soprattutto la durata della malattia ed il compenso metabolico del diabete, oltre al tipo di diabete, ma anche la dislipidemia, la ipertensione arteriosa e la nefropatia contribuiscono alla comparsa di questa complicanza e alla sua progressione¹². A livello nazionale non esistono dati

relativi alla prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici, e neppure un registro dei soggetti affetti da diabete mellito. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. Una recente metanalisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri, ha dimostrato, su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di 22.896 pazienti diabetici, una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (IC 95% 34,5-34,8), di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87-7,04), di edema maculare diabetico (DME) del 6,81% (6,74-6,89) e di retinopatia ad alto rischio del 10,2% (10,1-10,3).¹³ Pertanto, circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da RD in forma più o meno grave. La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni. L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni varia dal 34 al 59%, a seconda che si tratti rispettivamente di pazienti anziani trattati con sola dieta o di giovani insulino dipendenti¹⁴. In Italia è la complicanza meglio monitorata (almeno ogni 2 anni secondo le principali Linee Guida)¹⁵, per la relativa facilità nell'accesso al controllo del fondo

**Figura 5d.3**

Diabetici Tipo 2 monitorati per la retinopatia diabetica.

oculare. Non ci sono – se non pochi dati di genere su questa complicanza.

La gravidanza nella donna diabetica peggiora la retinopatia e ne accelera la progressione, per questo deve essere attentamente monitorata sia prima dell'inizio della gravidanza, ad ogni trimestre e per un anno dopo il parto¹⁶. Le donne con diabete gestazionale invece non hanno un rischio aumentato di retinopatia diabetica e non è indicato il controllo in gravidanza del fondo oculare¹⁷.

Nei dati italiani sul DT2 l'analisi delle complicanze è ancora preliminare, anche se inserito nel processo di miglioramento promosso dagli Annali.

Nel DT2 il monitoraggio annuale della RD riguarda il 34,3 % dei maschi e il 30,7% delle donne, quindi con una lieve differenza a sfavore delle donne, che corrisponde ad un controllo della complicanza oculare nel 70% dei maschi e nel 61 % delle donne ogni 2 anni

(Figura 5d.3).

Nel Diabete Tipo 1 invece il monitoraggio ha riguardato il 41% sia delle donne che dei maschi, senza differenze di genere, corrispondenti ad un controllo biennale di oltre l'80% dei Diabetici T1 (Figura 5d.4).

Nel Diabete Tipo 1 abbiamo analizzato anche gli esiti del monitoraggio sulla Retinopatia Diabetica. Nonostante il peggior compenso metabolico nelle donne con DT1, l'esito del monitoraggio della RD sembra leggermente sfavorevole ai maschi, in contrasto con altri dati della letteratura, che però non sono univoci¹⁸. Poco meno di un terzo dei diabetici ha segni di RD in Italia. Ma è necessaria una maggiore attenzione nel monitoraggio della complicanza sia per il DT1 che T2, o una maggiore accuratezza nella registrazione del dato, che è verosimilmente sottostimato.

L'analisi longitudinale dei dati degli

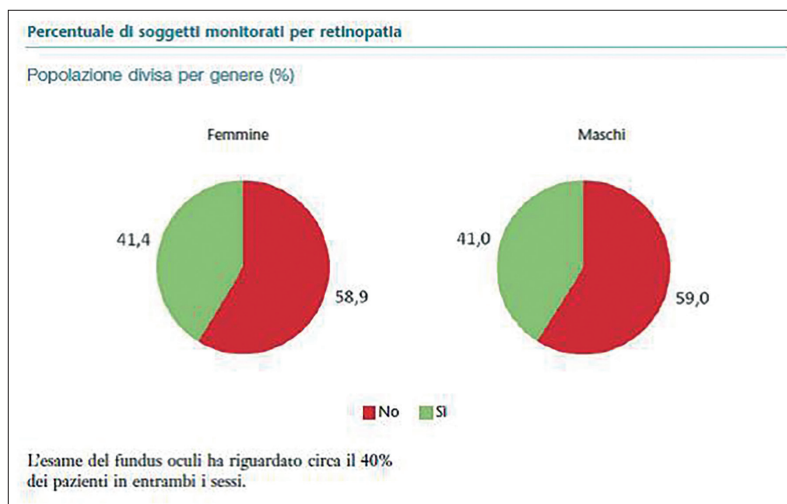


Figura 5d.4

Monitoraggio della Retinopatia Diabetica nel Diabete T1.

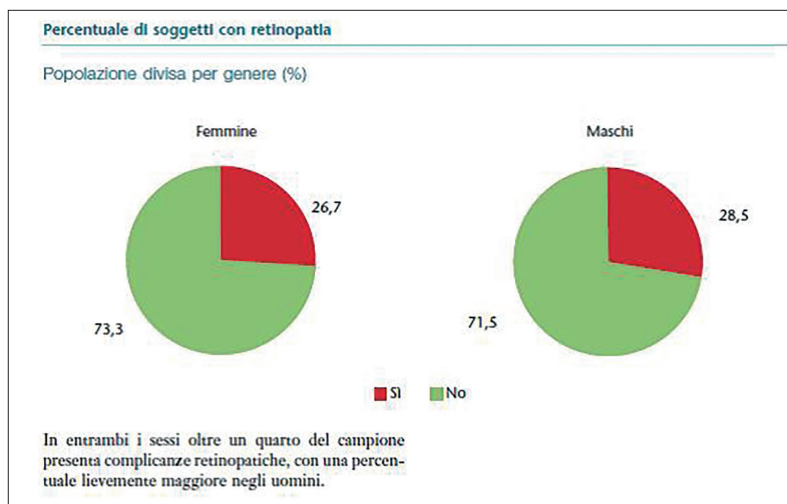


Figura 5d.5

Prevalenza di Retinopatia Diabetica nel Diabete Tipo 1: il 26,7 % delle femmine ha segni di Retinopatia Diabetica, rispetto al 28,5% dei maschi.

Annali AMD, dal 2005 al 2011, in una ottica di genere - in corso in questa fase - ci permetterà di valutare differenze nell'incidenza della retinopatia e

correlarla con il controllo metabolico e con gli altri fattori di rischio cardio vascolari, soprattutto con la presenza o meno di nefropatia.

Conclusioni

La rete dei servizi di Diabetologia in Italia è in grado di garantire pari opportunità di accesso e la medesima qualità di cura, indipendentemente dal genere, a differenza di ciò che avviene negli altri paesi europei ed extra europei, dove le donne sono sempre sottotrattate.

Il modello assistenziale della medicina di iniziativa (richiamo periodico) è più adeguato a colmare le differenze di accesso alle cure, rispetto alla medicina di attesa. Le differenze nel raggiungimento dei target terapeutici evidenziano differenze biologiche e di efficacia

dei farmaci che richiedono nuovi studi e approfondimenti. La diabetologia Italiana dovrà trovare strategie più efficaci per prevenire il rischio cardiovascolare nelle donne con DT2, e per colmare il gap nei risultati sul compenso metabolico nelle donne con DT1, per prevenire e ridurre il rischio di complicanze microvascolari, quali la retinopatia diabetica, ma anche prestare più attenzione al controllo della pressione arteriosa nei maschi con Diabete Tipo1, per offrire pari opportunità di cura indipendentemente dal genere, e al monitoraggio di questa complicanza sia nel Diabete Tipo 1 che Tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A et al. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:2166-68
2. Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F et al. Improving quality of care in people with Type 2 diabetes through the Associazione Medici Diabetologi-annals initiative: a long-term cost-effectiveness analysis. *Diabet Med* 2014;31:615-23.
3. Baggio G et al.: Gender medicine: a task for the third millennium - *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 713-27
4. Huxley R, Barzi E, Woodward. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *MBMJ* 2006;332:73-8.
5. Regensteiner JG., et al. AHA Scientific Statement - Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association- *Circulation* 2015;132:22-9
6. Russo GT, Baggio G, Rossi MC, Kautzky-Willer A. Type 2 diabetes and cardiovascular risk in women. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:832-84.
7. Wexler DJ., Grant RW, Meigs JB et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 514-20.
8. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry

- I and II Investigators. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *European Heart Journal* 2011;32:1337–44.
9. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S et al. AMD Annals Study Group. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes: a cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care*. 2013;36:3162-8
 10. Russo GT, Pintauro B, Giorda C et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:957105
 11. Manicardi V, Russo GT, Rossi M C et al. Gender-disparities in adults with type 1 diabetes: more than a quality of care issue. A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. PONE-D-16-17196R2 (in corso di stampa)
 12. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes — 2016
 13. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64
 14. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-26
 15. Standard Italiani per la cura del Diabete — 2016 http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
 16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084–91
 17. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetes* 2007;56:2990–96
 18. Zetterberga M., Review article - Age-related eye disease and gender—*Maturitas* 2016;83: 9–26

Capitolo 6

Oncologia e genere



**Prof.ssa
Vincenzina Mazzeo**

Oncologia e genere

Prof.ssa Vincenzina Mazzeo

Un punto interrogativo potrebbe essere aggiunto al titolo a dimostrazione di una storia molto lunga e complessa che riguarda l'argomento.

Due premesse sono doverose:

1 – la maggior parte dei tumori oculari è rara, a parità di neoplasie di altri organi e sistemi, quindi per raggiungere casistiche consistenti, da cui trarre dati statisticamente sicuri, occorrono svariati anni come ha dimostrato il Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) iniziato 30 anni fa e riguardante la sopravvivenza come conseguenza di alcune scelte terapeutiche¹. Per il melanoma dell'uvea (MU) la valenza prognostica basata sull'istologia sta cedendo il passo a quella basata sull'analisi cromosomica e genomica²⁻⁵;

2 – la ricerca di una prevalenza di genere nasce dalla necessità di paragonare se il comportamento dell'apparato oculare in campo oncologico non sia assimilabile a quello di altri organi e tessuti sempre con la speranza, per ora frustrata, che ciò porti ad avere armi terapeutiche farmacologiche a nostra disposizione⁵.

I due tumori bulbari più frequenti sono il retinoblastoma (RB) per l'infanzia ed il MU per la popolazione adulta. Per

bulbo più orbita il più frequente sarebbe il linfoma, primitivo e/o secondario. Di due studi, uno olandese, 54 pazienti in 10 anni, nei 46 linfomi primitivi, avrebbe riscontrato una prognosi peggiore nelle donne⁶. A due anni di distanza una tesi di dottorato danese su 117 pazienti in 28 anni, avrebbe invece trovato una sopravvivenza a 5 anni migliore nel gentil sesso⁷. Parità.

IL RB non presenta differenze di sorta in tutte le casistiche del mondo, l'incidenza per sesso è la medesima, per qualsiasi tipo di popolazione a qualsiasi latitudine, con qualche variabilità numerica nei paesi a sviluppo intermedio. Vale per esso il grossolano concetto più nascite più tumori. Le uniche disegualianze essendo quelle collegate all'accesso alle cure, alle differenze fra quelle a disposizione e quindi, in definitiva, ai tassi di mortalità⁸.

Per il secondo, di totalmente sicuro, abbiamo: la nettissima prevalenza nei soggetti di carnagione e iride chiara (così detti caucasici)⁹; il fatto che ancora oggi circa la metà dei pazienti muore di malattia metastatica anche se trattati in modo assolutamente adeguato alle conoscenze del tempo^{4,10,11}, e che questa malattia metastatica è causata anche

da tumori di meno di 3 mm di spessore ed di 8 mm di massimo diametro basale¹². La malattia metastatica poi può rendersi clinicamente evidente a distanza di un numero anche molto rilevante di anni in casi in cui il controllo della lesione primitiva appariva totale ed in cui il genere femminile viene ancora citato in un'analisi multivariata⁴ come cofattore favorente non solo la sopravvivenza, fattore peraltro già segnalato da studi di casistiche cliniche precedenti¹³, ma anche di una più lunga sopravvivenza in corso di malattia metastatica conclamata¹¹.

Anche per i tumori oculari c'è stata un'affannosa ricerca dei recettori degli steroidi sessuali, basata sul presunto eguale comportamento biologico del MU al confronto di quello cutaneo (MC) e delle mucose. Presunzione ben lontana dall'essere provata, tanto è vero che Harbour, nel discutere queste presunte somiglianze, titola che MU e congiuntivali sono sì vicini ma parenti alla lontana¹³⁻¹⁴. Una di queste presunte somiglianze è, per esempio, la responsività del MC alla terapia con tamoxifene, responsività che è stata verificata in vitro anche su culture cellulari di MU ma con un meccanismo d'azione che non ha nulla a che fare con la presenza di recettori degli estrogeni¹⁶⁻¹⁷. Recettori che, peraltro, non sono mai stati trovati nel MU (Tabella 6.1).

Altro motivo di relativa comunanza è quello legato al comportamento di certi MU in gravidanza^{20,24}. Periodo nel quale sia il melanoma cutaneo, con più frequenza, che quello uveale, in casi estremamente rari, presenterebbero un

andamento tumultuoso e talvolta letale. L'incidenza del MU in gravidanza si aggira su 1 o 2 casi ogni 500 tumori (Carol Shields com. pers.).

La gravidanza però è stata anche studiata come fattore favorente la sopravvivenza e l'allungamento della vita in corso di malattia metastatica, come pure lo sono stati lo stato di pre e post menopausa, l'uso di contraccettivi e di TOS anche in questo campo con risultati contrastanti. Dei tre più datati²⁸⁻³⁰ due sono a favore della gravidanza come fattore di protezione per la donna, protezione confermata dal più recente³¹ che però non conferma che il numero di gravidanze sarebbe correlato ad una maggior sopravvivenza²⁹. L'uso di contraccettivi e/o di terapia ormonale sostitutiva (TOS) non sarebbero in alcun modo collegati allo sviluppo di un MU³² né alla sopravvivenza.

L'effetto della lunghezza del periodo fertile, del numero di gravidanze, della contraccezione e/o TOS sono stati riesumati da uno studio relativo all'incidenza di nevi coroideali al polo posteriore^{33,34}, braccio collaterale di uno studio del NIH sulla salute e la nutrizione. I nevi in questo caso sono stati cercati per stabilirne innanzitutto la prevalenza e come potenziali precursori di un melanoma coroideale, visto che i nevi ricercati erano solamente quelli siti nei 40° centrali della retina.

Su 2505 donne esaminate, tutte di età superiore ai 40 aa, sono stati reperiti 79 nevi. L'analisi della durata del periodo fertile e della presenza di una o più gravidanze, di contraccezione e/o TOS nelle portatrici di nevi è stata paragona-

Tabella 6.1

	Melanoma uveale			Lesioni pigmentate congiuntivali				Leyomioma		
				M	N		PAM			
Casi studiati	14	27	7	5	2	69	5	3		
M/F	6/8	10/7	5/2*	6	35/71			M	F	F
Età	57 (25-74)	57 (20-92)	62 (27*-85)	33 (18-49)	39 (5-85)			55	60	66
Autori	Groster et al. ²¹	Foss et al. ²²	Seddon et al. ²⁵	Foss et al. ²²	Pache et al. ²³			Quill et al. ²⁴		
E1	-	- \diamond	- \S	-	-			-	-	-
E2	ns	ns	ns	ns	ns		ns	-	-	-
Progesterone	ns	-	ns	ns	96% +				+	+
Androgeni	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	+	+	-

*= melanoma corioideale in gravidanza, pz. deceduta per malattia metastatica, l'altra donna aveva 85 aa.
M= melanoma, N=nevo, PAM= primary aquired melanosis \diamond =ER-D5, ER1-D5e PgR; \S = ligando3H per estrodiolo; ns= non studiato

ta a quella delle altre che fungevano da popolazione di controllo.

In definitiva sono stati riscontrati i seguenti dati:

- le donne in età fertile che hanno avuto il primo parto ad un'età inferiore ai 20 e 25 anni hanno un quarto di probabilità in meno di avere un nevo delle primipare di età superiore ai 35 aa;
- per le donne in post menopausa l'essere obesa (BMI>30) dà una probabilità doppia di avere un nevo di quelle con BMI fra 18 e 25.
- nessun rapporto con l'uso di anticoncezionali e/o TOS.

Se e quale rapporto biologico vi sia fra l'obesità e la presenza di un nevo corioideale resta tutto da dimostrare.

Due pubblicazioni ed una comunicazione al Congresso Internazionale della Società di Oncologia Oculare del 2013 hanno messo il genere al centro della

loro analisi³⁴⁻³⁶. Damato e Coupland³⁴ su 3.380 casi raccolti in 7 anni non hanno trovato prevalenza di uno dei due generi se non nei 115 melanomi iridei, più frequenti nelle femmine che sarebbero anche più giovani. Per tutti gli altri dati relativi a caratteristiche di sede, spessore, localizzazione i dati si rimbalsano dall'uno all'altro genere: più M corioideali con superamento della lamina di Bruch nei maschi, più tumori cilio-corioideali e più estesi nelle femmine ma nessuna differenza nella presenza e tipo nelle anomalie cromosomiche, salvo poi, nel successivo studio, già citato sulla mortalità a lungo termine per malattia metastatica, riscontrare una maggior sopravvivenza nelle donne⁴. L'anno successivo il gruppo israeliano di Pèer³⁶ su 723 MU non ha trovato differenze uomini/donne, ma una maggior sopravvivenza di queste ultime con i melanomi nei maschi ad

uno stadio più avanzato e mortalità a 10 anni doppia delle femmine, reperto relativo alle dimensioni di tumori maggiori negli uomini confermato nella popolazione finlandese³⁷ in esame (388 casi) che però non presentava differenze nella sopravvivenza.

Tenendo conto degli studi relativi alle prevalenze, dei risultati dei nuovi criteri prognostici su base genetica e sull'ultima classificazione prognostica del Comitato Americano Congiunto per la classificazione dei tumori (acronimo inglese AJCC) risulta che:

- gli studi più numerosi^{37-39,35} non depongono per differenze di genere salvo quello di Damato e Coupland⁴;
- i maschi tendono ad avere tumori di dimensioni maggiori e che rientrano

nei più grandi se suddivisi usando la classificazione dell'AJCC^{34,39,4}

- non ci sono differenze rilevanti sulla frequenza con cui si riscontrano le diverse anomalie cromosomiche (monosomia 3, trisomia 6p e 8q)^{40,42,34}. Fatto che contrasta col punto precedente visto che è noto che le anomalie sono più frequenti nei tumori di grandi dimensioni³⁹. La monosomia 3 non si collega ad una differenza di sopravvivenza fra i due sessi⁴
- degli studi sulle sopravvivenze alcuni riportano minori sopravvivenze che corrispondono, ovviamente, ad una maggior metastatizzazione, nei maschi^{15,36,34,4}, altri nessuna differenza^{13,4} o, in quest'ultimo⁴, con differenze non statisticamente significative.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000124>
2. Wang JJ T Wong TY. The value of population-based studies in the genomic era. *Ophthalmic Epidemiology*, 2007;14:1-2
3. Harbour JW. Genomic, prognostic, and cell-signaling advances in uveal melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013 : 388–91.
4. Damato BE, Heimann H, Kalirai, H et al. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma. Tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 2014, 132:605-13
5. Stagner AM, Jakobiec Updates on the molecular pathology of selected ocular and ocular adnexal tumors: potential targets for future therapy, *Seminars in Ophthalmology*, 2016,31:188-96,
6. Plaisier MB, Sie-Go DMDS, Berendschot TTJM et al. Ocular adnexal lymphoma classified using the WHO classification: not only histology and stage, but also gender is a predictor of outcome. *Orbit* 2007;26:83-8
7. Sjo LD. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Acta Ophthalmol*. 2009; thesis1: 1–20
8. Nichols EE, Richmond A, Daniels AB Disparities in Uveal Melanoma: Patient Characteristics, *Seminars in Ophthalmology* 2016; 31: 296-303
9. Singh G, Daniels AB. Disparities in retinoblastoma presentation, treatment, and outcomes in developed and less-developed countries *Seminars in Ophthalmology* 31:4, 310-316
10. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time *Clinics in Dermatology* 2015; 33:183–96
11. Kalik S, Shields CL, Shields JA Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63: 93–102.
12. Malclé A, Kivela T, Svetlosakova Z et al. Small metastasizing choroidal melanomas *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e160–e166
13. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-63
14. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES Long-term risk of melanoma-related mortality for patients with uveal melanoma treated with proton beam therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 ;133:792-6
15. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma *J Clin Oncol* 2005;23:8076-80
16. Harbour WB Uveal and Conjunctival Melanoma: Close together—but only distantly related. *Oncology* 2016;30:44-48
17. van den Bosch T, Eilic E, Paridaen D et al. Genetics of Uveal Melanoma and Cutaneous Melanoma: Two of a Kind? *Dermatology Research and Practice* 2010, Article ID 360136, 13 pages
18. Kanter-Lewensohn L, Girnita L, Girnita A et al. Tamoxifen-induced cell death in malignant melanoma cells: possible involvement of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000; 165: 131–137
19. Tresz A, Steiber Z, Schally AV Substantial expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor type I in human uveal melanoma. *Oncotarget* 2013;4:1721-28
20. Grostern RJ, Slusker S, Sternfeld I, Bacus SS et al. Absence of type I estrogen receptors in choroidal melanoma: analysis of Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) eyes. *Am J Ophthalmol* 2001;131:788–91
21. Foss AJE, Alexander RA, Guille MJ Estrogen and progesterone receptor analysis in ocular melanomas *Ophthalmology* 1995; 102:431-36
22. Pache M, Glatz-Krieger K, Sauter G. Expression of sex hormone receptors and cell cycle proteins in melanocytic lesions of the ocular conjunctiva *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244: 113–17
23. Quhill H, Rennie IG, Rundle PA. Three cases of intraocular mesectodermal leiomyoma

- expressing progesterone and androgen receptors. *Eye* 2013; 27, 669–672
24. Seddon JM, Macloughlin DT, Albert DM et al Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Brit J Ophthalmology*, 1982, 66:695-704
 25. Shields CL, Shields, JA, Eagle RC et al. Uveal melanoma and pregnancy. A report of 16 cases. *Ophthalmology* 1991;98:1667-73.
 26. Hartge P, Tucker MA, Shields JA et al. Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res* 1989;49:4622–5
 27. Holly EH, Aston, DA Uveal Melanoma, hormonal and reproductive factors in women, *Cancer Research* 1991;51:1370-72
 28. Egan KM, Quinn JL, Gragoudas ES. Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:939–42.
 29. Schmidt-Pokrzywniak A, Kalbitz S, Oliver Kuss O et al. Assessment of the effect of iris colour and having children on 5-year risk of death after diagnosis of uveal melanoma: a follow-up study. *BMC Ophthalmology* 2014, 14:42
 30. Behrens T, Kaerlev L, Cree I et al. Hormonal exposures and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1625–30
 31. Qiu, M, Shields CL Choroidal Nevus in the United States Adult Population. Racial disparities and associated factors in the national health and nutrition examination survey. *Ophthalmology* 2015;122:2071-83
 32. Qiu M, Shields CL Relationship Between Female Reproductive Factors and Choroidal Nevus in US Women: Analysis of Data From the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1287-94..
 33. Damato BE, Coupland SE Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye* 2012 26, 292–99
 34. Zloto O, Pèer J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:652-6
 35. Mamunur RM, Kivela T. Difference in clinical presentation of uveal melanoma between men and women in Finland. *International Conference on Ocular Oncology, Cleveland, OH, USA September 30 - October 03, 2013*
 36. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo et al., Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1413-18
 37. Shields CL, Furuta M, Thangappan A et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter by millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98
 38. Shields CL, Kaliki S, Furuta M et al. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013;20:2066-71
 39. Kilic E, van Gils W, Lodder E et al. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3703-7
 40. Damato BE, Duke C, Coupland SE et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007;114:1925-31

