

# 年龄相关性黄斑变性危险因素的研究进展

杨进寿,李 凌,关瑞娟

引用:杨进寿,李凌,关瑞娟. 年龄相关性黄斑变性危险因素的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(9):1566-1569

基金项目:青海省科技厅项目(No.2017-ZJ-756);2020年青海省卫生健康委重点课题(No.2020-wjzd-02)

作者单位:(810000)中国青海省西宁市,青海省人民医院眼科  
作者简介:杨进寿,男,医学学士,主治医师,研究方向:眼底病、白内障、角膜病。

通讯作者:关瑞娟,女,博士,副主任医师,研究方向:眼底病、白内障、角膜病. grjchuer@163.com

收稿日期:2020-06-05 修回日期:2021-07-26

## 摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种严重损害视力及视功能的进行性眼底疾病,是老年人口失明的重要原因之一。随着人口老龄化的进展,ARMD 现已成为一个严重的公共卫生问题。随着国内外学者的不断研究,发现 ARMD 常在多种危险因素共同作用下发病,如年龄、遗传、环境、饮食等因素。深入认识 ARMD 的危险因素,从而采取有效的预防措施,对于降低 ARMD 的发生和延缓疾病进展具有重要意义。本文就 ARMD 的相关危险因素做一简单的综述。

**关键词:**年龄相关性黄斑变性;危险因素;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.15

## Research progress on risk factors of age-related macular degeneration

Jin-Shou Yang, Ling Li, Rui-Juan Guan

**Foundation items:** Department of Science and Technology of Qinghai Province (No. 2017-ZJ-756); Key Project of Health Commission of Qinghai Province in 2020 (No.2020-wjzd-02)  
Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

**Correspondence to:** Rui-Juan Guan. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. grjchuer@163.com

Received:2020-06-05 Accepted:2021-07-26

## Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is a progressive fundus disease which seriously damages the vision and visual function. It is one of the important causes of blindness in the elderly. With the development of aging population, ARMD has become a serious public health problem. With the continuous research of scholars at home and abroad, it is found that ARMD is often affected by a variety of risk factors, such as age,

heredity, environment, diet and so on. Understanding the risk factors of ARMD and taking effective preventive measures are of great significance to reduce the incidence of ARMD and delay the disease progression. This article makes a brief review on the risk factors of ARMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; risk factors; research progress

**Citation:** Yang JS, Li L, Guan RJ. Research progress on risk factors of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(9):1566-1569

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种不可逆的、严重的致盲性眼病。研究表明,美国至少有180万人患有ARMD,到2020年,这一数字预计增加到300万人<sup>[1]</sup>。到2040年,全球患ARMD的人数预计增加到2.88亿<sup>[2]</sup>。此外,ARMD在中国的患病率亦呈逐年上升的趋势<sup>[3]</sup>。ARMD在临床上可以分为干性ARMD和湿性ARMD,干性ARMD主要特征是玻璃膜疣的形成和地图状萎缩,而湿性ARMD主要的病理变化则是脉络膜新生血管形成和血管通透性的改变<sup>[4]</sup>。ARMD是一种在多种危险因素共同作用下而发生的疾病,如个人因素、生活习惯、环境因素、遗传因素和其他疾病因素等。随着医学遗传和分子技术的进步,越来越多与ARMD相关的危险因素被发现。通过研究认识ARMD的危险因素,可以更好地预防ARMD的发生和延缓疾病的进展。

### 1 人口和环境因素

**1.1 年龄** ARMD是一种多因素疾病,但年龄是目前公认的最重要的危险因素,随着年龄的增长,黄斑变性的几率也随之上升。视网膜色素上皮吞噬功能下降、脉络膜循环功能障碍、Bruch膜增厚、视网膜营养功能发生障碍,引起黄斑区结构和功能发生变化,最终产生各种氧化损伤,这导致了ARMD的发病率与年龄呈正相关<sup>[5]</sup>。

**1.2 性别** Wong等<sup>[6]</sup>的研究发现无论是干性或湿性ARMD,女性患病的风险明显高于男性,这可能与老年女性雌激素的戒断效应相关。但Zetterberg<sup>[7]</sup>的研究指出性别与ARMD的患病率的差异无明显相关性。一些研究表明,雌激素可能导致有利的血脂改变,可能发挥抗氧化作用。另一个关于性别差异的假说,ARMD的进展可能与X连锁基因的数量有关,进一步通过影响细胞的功能导致ARMD的发病和进展。

**1.3 种族** Wong等<sup>[8]</sup>提出亚洲人患ARMD的风险最高,并且他们推测到2050年,亚洲人患ARMD的人数将超过世界其他地区的总和。而Figuerola等<sup>[9]</sup>却认为白种人患ARMD的风险最高。Fisher等<sup>[10]</sup>提出白种人早期和晚期ARMD的患病率最高(分别为5.3%、4.1%),而中国人

ARMD 的患病率处于中等水平(分别为 4.5%、2.2%),其次为西班牙裔(分别为 3.3%、0.8%),黑种人中最低(分别为 1.6%、0.4%)。那么,是什么原因导致了不同人种 ARMD 的患病率不同呢?这有待于后续进一步研究。

**1.4 吸烟与饮酒** Amstrong 等<sup>[11]</sup>的研究指出吸烟者患 ARMD 的风险是不吸烟者的 2~3 倍,并且这种风险与吸烟强度呈正相关。这与其他学者所得出的结论一致<sup>[12-13]</sup>。Adams 等<sup>[14]</sup>提出饮酒与 ARMD 风险增加之间存在适度的关联,每日饮酒超过 20mL 的人群患 ARMD 的风险增加约 20%。Merle 等<sup>[15]</sup>发现不饮酒的人群与饮酒人群相比,患 ARMD 的风险显著降低。上述研究结果表明目前学者一致认为吸烟、饮酒与 ARMD 风险的增加具有相关性。因此,在日常生活中,减少烟酒的摄入可以降低 ARMD 发病的风险。

**1.5 饮食** 高糖饮食的摄入必然导致血糖的波动,长期的血糖升高会对人体产生一系列的损害。Rowan 等<sup>[16]</sup>提出高糖饮食会导致视网膜出现 ARMD 特征性的损伤,包括视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)色素沉着和萎缩,脂褐素积聚和光感受器变性,而低糖饮食则不会产生损伤。由此我们可以得出高糖饮食是 ARMD 的一个危险因素,而低糖食物可能对 ARMD 具有一定的预防作用。

玻璃膜疣内脂质的积累以及 ARMD 风险相关的脂质代谢相关基因的鉴定,引起了学者探究脂质异常与 ARMD 发病之间内在联系的兴趣。Chiu 等<sup>[17]</sup>通过对 37 种食物分析确定了两种主要的饮食方式,东方模式的特点是较高蔬果的摄入,西方模式的特点是较高脂质摄入,而高脂质的饮食伴有更高 ARMD 的患病率。Tuzcu 等<sup>[18]</sup>用高脂膳食喂养的大鼠氧化应激和炎症指标相应上升。Zhang 等<sup>[19]</sup>提出高脂膳食喂养的小鼠视网膜表现出 ARMD 的特征。由此可见,在饮食中摄入过多的脂质会增加 ARMD 的风险,改善生活饮食习惯可以有效降低 ARMD 的发生率。

**1.6 肥胖** 研究发现较高的体质量指数(BMI)与 ARMD 的进展具有相关性<sup>[20]</sup>。与体质量正常的人相比,肥胖患者患 ARMD 的风险增加。在肥胖患者中,腰围(WC)和腰臀比(WHR)与 ARMD 之间的关系更为明显<sup>[21]</sup>。研究表明,促炎因子例如补体成分或者细胞因子在肥胖患者体内是升高的。这些促炎因子介导炎症反应并可能干扰 RPE 的功能,从而促进 ARMD 的发展<sup>[22]</sup>。另外,脂肪组织是胡萝卜素的储存场所。肥胖患者体内更多的类胡萝卜素会被脂肪细胞吸收,这会导致用于黄斑部的胡萝卜素减少。

**1.7 紫外线暴露** 紫外线会引起 RPE 的显著氧化应激,最终导致具有 ARMD 特征性的病理改变。Schick 等<sup>[23]</sup>评估日光照射对 ARMD 的影响时发现较长时间暴露于阳光下是 ARMD 的重要危险因素。Chen 等<sup>[24]</sup>研究发现紫外线辐射会抑制 RPE 细胞的增殖,导致跨膜电位的损失,并诱导 RPE 细胞凋亡。根据上述研究结果,日常采取一定的防护措施有助于预防 ARMD 的发生发展。

**1.8 低氧与高海拔环境** 色素上皮衍生因子(PEDF)被认为是抵抗血管内皮生成因子(VEGF)的抗血管生成因子<sup>[25]</sup>,在缺氧环境下可能导致 PEDF 和 VEGF 之间的失衡,导致视网膜新生血管形成<sup>[26]</sup>,最终导致 ARMD 的发生。Ioanna 等<sup>[27]</sup>的研究发现,在缺氧环境下,ARMD 患者血浆中缺氧因子表达水平上升,如 VEGF 和促红细胞生成

素(EPO)等。Kurihara 等<sup>[28]</sup>的研究提出缺氧诱导的 RPE 细胞代谢应激可以导致感光细胞的变性,而感光细胞变性是 ARMD 一种常见特征。目前可以确定缺氧对 RPE 代谢具有影响,但缺氧导致 ARMD 的具体机制仍需要后续进一步研究,而 PEDF 可以抵抗 VEGF 的表达,这或许可以为将来开发新颖的治疗视网膜变性性疾病的治疗策略提供一定的参考。

高海拔地区由于独特的地理环境可能造成了 ARMD 的患病率具有差异。Thapa 等<sup>[29]</sup>研究尼泊尔高原老年人群 ARMD 的患病率时得出结论,≥60 岁的人口中有 1/3 患有 ARMD,并得出高原是 ARMD 危险因素之一的结论。Rajendran 等<sup>[30]</sup>研究发现印度北方高原地区的发病率明显高于南方平原地区,并由此推测高海拔是 ARMD 的一大危险因素。目前国内对于高海拔地区 ARMD 的研究较少,需要今后进一步研究不同海拔之间 ARMD 发病率是否不同,为什么不同,有哪些危险因素,可以为控制和预防 ARMD 的发生发展提供依据。

### 1.9 合并症

**1.9.1 白内障** 白内障手术与 ARMD 进展之间的关系的研究结果目前不太一致。Mönestam 等<sup>[31]</sup>研究发现白内障合并 ARMD 的患者在白内障术后往往视力更差,这其中的机制可能与人工晶状体滤过的光谱相关。Thapa 等<sup>[29]</sup>的研究发现接受过白内障手术治疗的患者患 ARMD 的风险明显升高,这与其他学者得出的结果一致<sup>[32-34]</sup>。白内障术后导致 ARMD 进展速度加快的具体原因尚不明确,改进术式或优化人工晶状体是否可以消除这一风险,这还需要后续深入研究加以证实。

**1.9.2 高血压与心血管疾病** 高血压是 ARMD 的一个危险因素现在已经基本形成了共识。Bhuachalla 等<sup>[35]</sup>的研究表明高血压可能是 ARMD 的独立危险因素,且高血压病史越长,风险越大。Pennington 等<sup>[36]</sup>表示 ARMD 与高血压/心血管因素之间存在显著关联。上述研究一致认为 ARMD 与高血压有明显的相关性,积极将血压控制在一个合理的范围,可能会降低 ARMD 发生的风险。

**1.9.3 糖尿病** 糖尿病在近年来被大量学者认为是 ARMD 的危险因素之一。Ting 等<sup>[37]</sup>的研究结果显示糖尿病与 ARMD 之间具有很强的相关性。He 等<sup>[38]</sup>研究表明患有糖尿病性视网膜病变的患者随后发生 ARMD 的风险会增加。Chen 等<sup>[39]</sup>在一项 Meta 分析中发现糖尿病是 ARMD 的危险因素,对于晚期 ARMD 而言,风险远远大于早期。糖尿病会导致全身多靶点的损伤,视网膜是最易被损伤的器官,但由于发病机制十分复杂,其机制是否与糖尿病视网膜病变有相似之处也需要今后继续研究。

**1.9.4 高脂血症** 高脂血症的产生与个体对脂质的消耗和饮食习惯有关,因此高脂饮食与高脂血症都可能导致 ARMD 的发生。Vassilev 等<sup>[40]</sup>研究发现高脂血症患者患 ARMD 的风险明显上升。VanderBeek 等<sup>[41]</sup>研究发现高脂血症与 ARMD 之间存在相关性,服用他汀类药物可以降低发生湿性 ARMD 的风险,但服用超过 12mo 时,发生湿性 ARMD 的风险会增加。高脂血症导致发生 ARMD 的风险上升,但其具体机制是怎样的,这还需要进一步研究。

**1.9.5 甲状腺功能亢进** 研究显示甲状腺疾病导致甲状腺功能亢进被认为是晚期 ARMD 的危险因素。研究显示血清游离甲状腺素(FT4)水平与 ARMD 的发展风险增加有关<sup>[42]</sup>。有研究提示甲状腺功能亢进可加速基底动脉硬化

代谢率和氧化代谢,诱导线粒体酶,可诱导氧化损伤。此外,有证据表明甲状腺激素对 RPE 细胞产生不利影响,导致光感受器退化<sup>[43]</sup>。

## 2 遗传危险因素

**2.1 补体基因** 早在2005年,就有多个研究小组在补体因子 H (CFH) 基因中发现了突变基因 rs1061170,它对 ARMD 的发生风险有很大的影响。CFH 基因的另一个常见突变基因是 rs10922109,并已被证实与 ARMD 晚期进展具有相关性<sup>[44]</sup>。然而,CFH 中的这两个突变基因在两项前瞻性研究中,没有被证实与地图状萎缩快速扩增有关<sup>[45]</sup>。另外,其他的补体基因变异包括 C2/CFB、CFI 和 C3 也被发现与 ARMD 的进展有关。

**2.2 ARMS2/HTRA1 基因** Qureshi 等<sup>[46]</sup>的研究发现丝氨酸蛋白酶 (HTRA1) 和年龄相关性黄斑变性易感因子 2 (ARMS2) 都在视网膜组织中被发现,并且它们在 ARMD 患者的血清中表达明显上升。Lu 等<sup>[47]</sup>发现了 HTRA1/ARMS2 导致了一种类似于脉络膜新生血管的特征,包括渗漏、VEGF 表达增加和新生血管化。VEGFR-1 和 VEGFR-2 是 VEGF 的两种亚型<sup>[48]</sup>,其中 VEGFR-1 介导血管通透性,VEGFR-2 参与血管生成<sup>[49]</sup>。因此,VEGF 介导的病理学改变在 ARMD 的早期和晚期都具有重要意义。

**2.3 脂质代谢基因** Show 等<sup>[50]</sup>的研究发现:CFH Y402H 的突变降低了其中和氧化脂质的能力,却增强了自身的毒性和炎症作用,同时 CFH Y402H 突变与氧化应激之间具有一定的关系,而 ARMD 的发生又与氧化应激有着重要的关系。Landowski 等<sup>[51]</sup>从病理学角度证明了 CFH Y402H 的突变诱发了 ARMD 的发生。

**2.4 其他基因** 目前的研究结果倾向于 ARMD 具有家族易感性。Haijes 等<sup>[52]</sup>的研究通过测试确定 ARMD 患者与他们的同胞兄弟姐妹的结果进行了比较,约 46% 与 ARMD 患者具有血缘关系的人群出现了相同的症状。其他学者也得出了相似的结论<sup>[53-54]</sup>。由此,我们得知:当家族中有 ARMD 患者时,具有直系血缘关系的亲属患 ARMD 的风险将增加。早期进行眼科检查可以降低 ARMD 发生的风险。

随着现代检测技术的进步,许多与 ARMD 相关的基因相继被发现。除了现阶段较为公认的与 ARMD 发病有明显相关性的基因有 CFH、HTRA1、ARMS2、VEGF 等,研究表明 MMP9 附近 rs142450006 的突变与湿性 ARMD 的进展相关,TNR 附近的 rs58978565 突变和 ATF7IP2 附近的 rs28368872 突变与干性 ARMD 的进展有关,但与湿性 ARMD 无关。并针对这些基因提出了相应的治疗方法,促进了 ARMD 的诊治进展。

## 3 小结

综上所述,ARMD 的发生发展与多种因素相关。其中包括个人因素、生活习惯、环境因素、遗传因素以及其他疾病因素等。当 ARMD 患者合并其他疾病时,其相应治疗措施可能对 ARMD 的进展产生影响。研究 ARMD 的危险因素对于有效预防和治疗 ARMD 都具有重要意义。通过丰富预测模型的变量,可以增加预测的准确性。同时也会提醒我们,对于不同的患者,要采取个体化治疗。通过控制某些可控性危险因素,可以有效降低 ARMD 发生的风险。深入研究 ARMD 的危险因素,对于今后进一步探索 ARMD 的发病机制及新的治疗策略有很大的帮助。

## 参考文献

- 1 Roizenblatt M, Naranjit N, Maia M, et al. The question of a role for statins in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (11):3688
- 2 Helms RB. Implications of population growth on prevalence of diabetes. A look at the future. *Diabetes Care* 1992; 15 Suppl 1:6-9
- 3 Song P, Du Y, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China. *J Glob Health* 2017; 7(2):020703
- 4 Gheorghie A, Mahdi L, Musat O. Age-related Macular Degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(2):74-77
- 5 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392(10153):1147-1159
- 6 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2):e106-e116
- 7 Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas* 2016; 83:19-26
- 8 Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res* 2016; 53:107-139
- 9 Figueroa AG, McKay BS. GPR143 signaling and retinal degeneration. *Retinal Degenerative Diseases*. Cham: Springer International Publishing 2019:15-19
- 10 Fisher DE, Klein BE, Wong TY, et al. Incidence of age-related macular degeneration in a multi-ethnic United States population: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2016; 123(6):1297-1308
- 11 Armstrong RA, Mousavi M. Overview of risk factors for age-related macular degeneration (ARMD). *J Stem Cells* 2015; 10(3):171-191
- 12 Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 2017; 12:1313-1330
- 13 García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, et al. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging* 2017; 12:1579-1587
- 14 Adams MKM, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20—alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2012; 176(4):289-298
- 15 Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, et al. Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: the EYE-RISK consortium. *Ophthalmology* 2019; 126(3):381-390
- 16 Rowan S, Jiang SH, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *PNAS* 2017; 114(22):E4472-E4481
- 17 Chiu CJ, Chang ML, Zhang FF, et al. The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(1):118-127
- 18 Tuzcu M, Orhan C, Muz OE, et al. Lutein and Zeaxanthin isomers modulates lipid metabolism and the inflammatory state of retina in obesity-induced high-fat diet rodent model. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1):129
- 19 Zhang M, Chu Y, Mowery J, et al. Pgc-1 $\alpha$  repression and high-fat diet induce age-related macular degeneration-like phenotypes in mice. *Dis Model Mech* 2018; 11(9):dmm032698
- 20 Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1766-1772
- 21 Yu Y, Reynolds R, Rosner B, et al. Prospective assessment of

genetic effects on progression to different stages of age-related macular degeneration using multistate Markov models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1548

22 Peeters A, Magliano DJ, Stevens J, et al. Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration; the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(11):1554-1560

23 Schick T, Ersoy L, Lechanteur YTE, et al. History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2016;36(4):787-790

24 Chen JL, Hung CT, Keller JJ, et al. Proteomic analysis of retinal pigment epithelium cells after exposure to UVA radiation. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):168

25 Farnoodian M, Sorenson CM, Sheibani N. PEDF expression affects the oxidative and inflammatory state of choroidal endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;314(4):C456-C472

26 Hao X, Cheng J, Zhang Z. Polymorphisms in PEDF linked with the susceptibility to age-related macular degeneration; a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(34):e11981

27 Ioanna Z, Christian S, Christian G, et al. Plasma levels of hypoxia-regulated factors in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(2):325-332

28 Kurihara T, Westenskow PD, Gantner ML, et al. Hypoxia-induced metabolic stress in retinal pigment epithelial cells is sufficient to induce photoreceptor degeneration. *Elife* 2016;5:e14319

29 Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in Nepal; the Bhaktapur Retina Study. *Clin Ophthalmol* 2017;11:963-972

30 Rajendran A, Dhoble P, Sundaresan P, et al. Genetic risk factors for late age-related macular degeneration in India. *Br J Ophthalmol* 2018;102(9):1213-1217

31 Mönestam E, Lundqvist B. Long-term visual outcome after cataract surgery; comparison of healthy eyes and eyes with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):409-414

32 Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, et al. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration; a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2008;53(4):359-367

33 Klein BE, Howard KP, Lee KE, et al. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration; the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119(8):1628-1633

34 Abitbol O, Nghiem-Buffer MH, Badelon I, et al. Should patients with age-related macular degeneration have cataract surgery? *J Fr Ophthalmol* 2004;27(9 Pt 2):3S87-3S92

35 Bhuachalla BN, McGarrigle CA, O'Leary N, et al. Orthostatic hypertension as a risk factor for age-related macular degeneration; Evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *Exp Gerontol* 2018;106:80-87

36 Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration ( ARMD ): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016;3:34

37 Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 2017;318(22):2211-2223

38 He MS, Chang FL, Lin HZ, et al. The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan.

*Diabetes Care* 2018;41(10):2202-2211

39 Chen X, Rong SS, Xu Q, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e108196

40 Vassilev ZP, Ruigomez A, Soriano-Gabarro M, et al. Diabetes, cardiovascular morbidity, and risk of age-related macular degeneration in a primary care population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1585-1592

41 VanderBeek BL, Zacks DN, Talwar N, et al. Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33(2):414-422

42 Gopinath B, Liew G, Kifley A, et al. Thyroid Dysfunction and Ten-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5273-5277

43 Chaker L, Buitendijk GH, Dehghan A, et al. Thyroid function and age-related macular degeneration; a prospective population-based cohort study—the Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:94

44 Yan Q, Ding Y, Liu Y, et al. Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2018;27(5):929-940

45 Grassmann F, Fleckenstein M, Chew EY, et al. Clinical and genetic factors associated with progression of geographic atrophy lesions in age-related macular degeneration. *PLoS One* 2015;10(5):e0126636

46 Qureshi IZ, Ambreen F. Serum APOE, leptin, CFH and HTRA1 levels in Pakistani age related macular degeneration patients. *J Pak Med Assoc* 2017;67(6):852-857

47 Lu Z, Lin V, May A, et al. HTRA1 synergizes with oxidized phospholipids in promoting inflammation and macrophage infiltration essential for ocular VEGF expression. *PLoS One* 2019;14(5):e0216808

48 Moraru A, Pînzaru G, Moțoc A, et al. Incidence of ocular hypertension after intravitreal injection of anti-VEGF agents in the treatment of neovascular ARMD. *Rom J Ophthalmol* 2017;61(3):207-211

49 Wu M, Xiong H, Xu Y, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular ARMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2017;101(7):976-984

50 Shaw PX, Zhang L, Zhang M, et al. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(34):13757-13762

51 Landowski M, Kelly U, Klingeborn M, et al. Human complement factor H Y402H polymorphism causes an age-related macular degeneration phenotype and lipoprotein dysregulation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(9):3703-3711

52 Haijes HA, Molema F, Langeveld M, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia; What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437

53 Desmettre TJ. Epigenetics in age-related macular degeneration ( ARMD ). *J Fr Ophthalmol* 2018;41(9):e407-e415

54 Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016;48(2):134-143