

SODDISFAZIONE SOGGETTIVA DOPO FOTOBIMODULAZIONE PER LA DEGENERAZIONE MACULARE SECCA

A cura di IRSOO: dal lavoro di tesi di Bianca Marini, del Corso di Studi in Ottica e Optometria, Università di Firenze, relattrice Laura Boccardo, in collaborazione con Studi Oculistici – Dott. Andrea Bedei

INTRODUZIONE

La maculopatia è una malattia degenerativa della retina che causa la perdita irreversibile e profonda della vista, interessando prettamente la visione centrale, nelle persone di età superiore ai 60 anni (Evans & Wormald 1996). Sta emergendo come una delle principali cause di compromissione della vista nel mondo sviluppato (Gordois et al. 2012). Si stima che nel 2024 circa 288 milioni di persone nel mondo svilupperanno tale patologia.

La forma più comune è quella senile, conosciuta anche come degenerazione maculare legata all'età (DMLE). Si manifesta in due forme principali: essudativa (umida) e atrofica (secca). Quest'ultima, che rappresenta l'80-90% dei casi, è caratterizzata da una atrofizzazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) mediante la formazione/presenza di drusen, formazioni degenerative rotondeggianti. Mentre la DMLE essudativa, 10-12% dei casi, ha come segno distintivo lo sviluppo della neovascolarizzazione coroidale.

Fino a tempi recenti, la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da DMLE secca non aveva opzioni terapeutiche efficaci se non la modifica dello stile di vita e l'uso di vitamine (Davis et al. 2005). Negli ultimi anni è stata introdotta una terza possibilità di intervento medico sicuro e in espansione a livello globale, chiamato fotobimodulazione (PBM). La fotobimodulazione prevede l'uso di luce dal visibile al vicino infrarosso (NIR) (500-1000 nm) prodotta da un laser o da sorgenti luminose non coerenti come i diodi emettitori di luce (LED) applicati al corpo per produrre effetti cellulari benefici. La luce in questo intervallo penetra nei tessuti a seconda della lunghezza d'onda e stimola la funzione cellulare (Rojas et al. 2008; Tata & Waynant 2010; Rojas & Gonzalaz-Lima 2011), attivando le componenti della catena respiratoria cellulare dei mitocondri, e stabilizza la funzione metabolica cellulare, generando la proliferazione e la citoprotezione delle cellule.

Diversi studi effettuati negli anni '80-'90 dimostrano come i mitocondri siano i migliori bersagli subcellulari per la biomodulazione. Essi sono la maggior sorgente dell'acido adenosin-trifosfato (ATP), essenziale fonte di energia della cellula. Il principale fotoaccettore alla base del meccanismo d'azione della PBM è l'enzima citocromo C ossidasi (CCO). La stimolazione della CCO consente un aumento della produzione di energia da parte dei mitocondri (ATP), garantendo un miglioramento del metabolismo, della proliferazione e della migrazione delle cellule.

Con l'avanzare dell'età, in tutte le persone si verifica una serie di mutazioni del DNA mitocondriale che provocano una riduzione della produzione di ATP e un incremento delle ROS (Reactive Oxygen Species), responsabili di stress ossidativo, infiammazione e perdita cellulare. Ciò è particolarmente marcato nei tessuti ad elevato metabolismo, come la retina, in cui si ha la maggior concentrazione di mitocondri di tutto il corpo. A tal proposito, numerosi studi hanno recentemente dimostrato che la PBM svolge anche un ruolo terapeutico in diverse malattie della retina (Qin et al. 2008). Nei soggetti che sviluppano una DMLE vi deve essere una predisposizione genetica nell'accentuare i succitati fenomeni. I coni retinici, soprattutto nella fovea, con l'età accumulano progressivamente delezioni di DNA mitocondriale e diventano carenti di citocromo C ossidasi. Questi difetti possono contribuire a cambiamenti nella funzione maculare osservati nell'invecchiamento e nella maculopatia legata all'età.

I primi studi clinici sull'uomo ebbero inizio nel 2008 e da allora diversi studi (Ivancic et al. 2008; Merry et al. 2017; Markowitz et al. 2020; Eisenbarth et al. 2023) hanno confermato che la PBM sembra rallentare la progressione della compromissione visiva nei pazienti con DMLE secca e avere un impatto positivo sulle attività della vita quotidiana. Nonostante siano numerose le pubblicazioni su casi di DMLE trattati con PBM, esiste una notevole variabilità nei sistemi di irradiazione utilizzati, nei parametri analizzati e nel riportare i risultati. È importante sottolineare che in nessuno degli studi citati è stato riportato un evento avverso legato al trattamento. Gli studi disponibili suggeriscono che la PBM è più adatta negli stadi più avanzati della malattia,

dove potrebbe alterare la deposizione del complemento, attenuare il danno ossidativo e migliorare la funzione mitocondriale.

Il trattamento viene effettuato in ambulatorio oculistico utilizzando l'apparecchio Valeda Light Delivery System (LumiThera, USA). Presenta una durata di circa 4 minuti e può essere trattato un solo occhio oppure entrambi consecutivamente. Dopo il trattamento il paziente può avvertire una sensazione di abbagliamento della durata variabile di 30-90 minuti. La cura consiste in 9 trattamenti nell'arco di 30-45 giorni che possono poi essere ripetuti dopo 6 mesi. Non vi sono particolari restrizioni alla normale attività del paziente prima e dopo il trattamento. I risultati della fotobiomodulazione sono apprezzabili dopo 1-3 mesi dal termine della cura (Ligabue, 2022).

La letteratura riporta pochi dati riguardo alla soddisfazione soggettiva dei pazienti sottoposti a PBM nella degenerazione maculare secca. È possibile rintracciare soprattutto descrizioni di casi, pubblicati su riviste di divulgazione e non peer review.

Kaymak e Schwahn (2020) descrivono tre case report in cui sono state analizzate le misure di capacità visiva (acuità visiva, sensibilità al contrasto e stabilità di fissazione) e lo stato delle drusen. Tre soggetti (2 donne e 1 uomo), di età compresa tra 73 e 83 anni, sono stati sottoposti al trattamento di fotobiomodulazione per la degenerazione maculare secca. Tutti i soggetti presentavano una DMLE allo stadio III (intermedio) secondo la classificazione AREDS. Il trattamento è stato effettuato su entrambi gli occhi. Lo strumento utilizzato è il Valeda Light Delivery System. In ciascun soggetto si è verificato un incremento dell'AV, della SC, della stabilità di fissazione e una diminuzione significativa del volume delle drusen.

A differenza di altri studi già citati, in questo sono state riportate anche le impressioni dei pazienti, che hanno riferito miglioramenti soggettivi nella qualità della visione. In particolare, descrivendo immagini più luminose, migliore contrasto, colori più profondi e maggiore velocità di lettura. Pinelli e Bertelli (2020) hanno analizzato un altro caso di studio sempre sottoposto al trattamento di fotobiomodulazione per la DMLE secca. Nove cicli di PBM sono stati somministrati nell'arco di 1 mese. Ogni ciclo di terapia fornisce lunghezze

d'onda nell'intervallo 590-850 nm per 4 minuti per occhio. Gli esiti clinici sono determinati immediatamente dopo l'ultimo trattamento, dopo 3 mesi e dopo 6 mesi, utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT), la griglia di Amsler, la tavola di Pelli-Robson, la tavola di Snellen e la carta di Jaeger.

Si è manifestato un incremento dell'acuità visiva, della sensibilità al contrasto, della velocità di lettura e una riduzione del volume delle drusen analizzate attraverso l'OCT. I risultati sono rimasti stabili al follow-up di 6 mesi. Anche in questo caso viene riportata un'impressione soggettiva da parte del paziente, il quale manifesta un minore affaticamento degli occhi, un maggiore contrasto di colore, una maggiore definizione e una migliore acuità visiva non corretta da lontano e da vicino.

Lo strumento Valeda Light Delivery System, oltre che per la degenerazione maculare secca, può essere impiegato anche in altre patologie retiniche, come la retinopatia diabetica.

A tal proposito, uno studio ha incluso 30 occhi (19 soggetti) sottoposti al trattamento di fotobiomodulazione per maculopatia diabetica o retinopatia proliferativa (Kaymak et al. 2023). I soggetti DMLE in fase iniziale trattati con PBM a lunghezza d'onda multipla di Valeda hanno mostrato miglioramenti nei parametri clinici e anatomici. A ciascun paziente è stato presentato un questionario in cui è stata valutata la qualità della vita tramite il questionario Quality of Life (QoL). Attraverso il questionario QoL sono stati valutati l'influenza soggettiva e il miglioramento sulla vita quotidiana. Tre mesi dopo il trattamento di fotobiomodulazione, il 64% dei pazienti ha continuato a riportare miglioramenti soggettivi rispetto alla propria condizione oculare, mentre il 36% dei pazienti aveva riportato un miglioramento soggettivo, ma non era in grado di valutare se questo miglioramento stesse continuando.

Nessun paziente ha riportato un peggioramento delle sue condizioni oculari dopo il trattamento con PBM. Inoltre, il 64% dei pazienti ha notato una diminuzione dell'influenza della propria condizione oculare sulla loro vita quotidiana dopo il trattamento PBM.

Un altro studio verte sulla soddisfazione complessiva del paziente post-trattamento al fine di indagare come essa si relaziona con le capacità visive del paziente (Mozaffarieh et

al. 2005). Per valutare la soddisfazione del trattamento, è stato usato il questionario di soddisfazione del trattamento del diabete (DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), costituito da sei domande, ciascuna con sette risposte possibili (Bradley 1994). I punteggi di comunicazione, programmazione e aderenza sono stati definiti per ogni coppia medico-paziente. Le misure di esito erano: la soddisfazione complessiva del paziente per il trattamento laser e il grado di soddisfazione del paziente in relazione ai risultati visivi.

Quando i punteggi vengono combinati, il grado di soddisfazione viene espresso in un punteggio di riepilogo con un intervallo da 0 a 36, dove un punteggio più alto indica una maggiore soddisfazione. Ai pazienti è stato chiesto di compilare questo questionario dopo i loro trattamenti iniziali e finali, durante la visita clinica, e successivamente è stato chiesto di restituirlo in una busta sigillata all'assistente di ricerca entro la visita successiva. Circa il 64% dei pazienti ha riportato miglioramenti soggettivi nelle loro condizioni oculari e una diminuzione dell'influenza nella vita di tutti i giorni.

SCOPO

Scopo di questo lavoro è valutare la correlazione che intercorre tra misure di capacità visiva (acuità visiva, sensibilità al contrasto) e grado di soddisfazione soggettiva in pazienti sottoposti al trattamento di fotobiomodulazione per la degenerazione maculare secca.

MATERIALI E METODI

La raccolta dati è avvenuta nel mese di ottobre 2023 presso la clinica oculistica del Dottor Andrea Bedei a Pietrasanta (LU). La clinica ha messo a disposizione il proprio archivio, memorizzato su database elettronico, contenente i dati anagrafici e clinici dei pazienti.

Nella scheda di ciascun paziente è stato possibile avere informazioni legate all'età, all'acuità visiva con annessa refrazione, alla sensibilità al contrasto e anche alla storia clinica, in particolar modo, se il paziente avesse presentato o presentasse eventuali patologie oculari e generali o se fosse stato sottoposto ad eventuali interventi chirurgici.

Tutti i pazienti hanno firmato il consenso al trattamento dei dati personali. Su un unico foglio Excel è stato possibile riportare e studiare i dati di nostro interesse, fra cui: età,

occhio trattato (monoculare o binoculare) con relativa correzione, il valore in decimi di acuità visiva (AV) e la SC (sensibilità al contrasto).

In particolar modo, acuità visiva e sensibilità al contrasto sono state raccolte per ogni occhio interessato sia nella condizione pre-trattamento che post-trattamento, con l'unica differenza che in quest'ultima condizione è stato tenuto di conto di un eventuale miglioramento da parte del soggetto mediante una domanda posta dall'oculista, il cui punteggio oscillava da 0 a 10. L'acuità visiva indica il limite di risoluzione spaziale del sistema visivo e rappresenta quindi la capacità di discriminare i dettagli della scena visiva. La sua misura esprime l'angolo che questi dettagli sottendono alla distanza di osservazione, usualmente chiamato minimo angolo di risoluzione (MAR).

Pur non essendo un indice di tutti i vari aspetti della funzionalità visiva, il suo valore è comunemente ritenuto quello che meglio rappresenta l'integrità funzionale dell'apparato visivo, tanto da essere uno tra i parametri più analizzati in contesti clinici, proprio come in questo studio. Nella scheda di ciascun paziente l'acuità visiva è stata registrata in notazione decimale. Questa notazione rappresenta l'inverso del minimo angolo di risoluzione (MAR) misurato in primi d'arco ($AV=1/MAR$).

A tal proposito, il primo lavoro effettuato è stato quello di convertire l'AV espressa in notazione decimale a LogMAR. In alcune schede l'oculista ha aggiunto il segno più (+) o meno (-) alla notazione dell'acuità visiva registrata per indicare che il soggetto avesse fatto un po' meglio o un po' peggio rispetto alla prestazione indicata (es: 8/10-). In questo caso è stato sottratto o sommato il valore della lettera pari a 0,02 unità logaritmiche a quello dell'ultima riga letta.

La conversione è stata effettuata sia per l'acuità visiva pre-trattamento che post-trattamento al fine di poter esaminare la differenza di acuità visiva che aiuta la persona ad essere soddisfatta della propria visione.

Altro parametro fondamentale che è stato analizzato in questo studio è la sensibilità al contrasto (SC). La sensibilità al contrasto è un indicatore funzionale visivo estremamente informativo della qualità della visione di un individuo e del livello di prestazione di quelle attività pratiche della vita



AL-Scan M

Biometro Ottico NIDEK

 **Misurazioni in 10 secondi!**

- Biometro ottico per la gestione della progressione miopica
 - Misurazione senza contatto, veloce e affidabile
 - Report di facile comprensione
 - Dati refrattivi trasferibili in automatico o in modalità manuale
- Auto tracking e Auto Shot 3D

NIDEK

Eye & Health Care

Vieni a provarlo
Stand D02-D10 F01-F09 Pad. 3

MIDO 2024
 3-5 febbraio



Distributore esclusivo per Italia e RSM dei prodotti NIDEK CO., LTD. - Japan per centri ottici
 Repubblica di San Marino Tel. 0549 99 95 58 Fax 0549 99 94 78
 info@rom-nidek.com www.rom-nidek.com



Numero Verde
800-47 39 99



R.O.M. • NIDEK
 Partnership dal 1994

di tutti i giorni mediate dal sistema visivo. Ad esempio, una perdita di sensibilità al contrasto incide molto di più di una perdita di acuità visiva sulla qualità dei compiti, come guidare (soprattutto di notte), giudicare le distanze o muoversi (Owsley, 1994; Rubin et al. 1994). Inoltre, nei soggetti anziani con degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è la perdita di sensibilità al contrasto, unita al peggioramento dell'acuità visiva, che è legata al numero di cadute e alla velocità di movimento in ambienti con ostacoli (Ivers et al. 1998; Kuyk e Elliott, 1999).

La sensibilità al contrasto è il reciproco della soglia di contrasto definibile come la più piccola differenza di luminanza tra due zone di un oggetto percepibile da un soggetto. Il test utilizzato per misurare questa funzione della vista è la tavola di sensibilità al contrasto di Pelli Robson. Essa è composta di righe orizzontali di lettere maiuscole, arrangiate in 8 file, composte da 2 triplette di lettere dello stesso contrasto, per un totale di 16 triplette.

Le triplette decrescono di contrasto dall'alto in basso e da sinistra a destra con passi di 0,15 LogSC, consentendo di valutare la capacità di distinguere le lettere con un contrasto gradualmente inferiore rispetto allo sfondo bianco. Il contrasto rappresentato nel test va da un massimo del 100% (0,00 LogCS) nella prima riga a un minimo del 0,56% (2,25 LogCS) nell'ultima riga. Il test è stato effettuato indossando occhiali da vista o lenti a contatto, in presenza di correzione visiva.

Come nel caso dell'acuità visiva, anche per la sensibilità al contrasto è stata effettuata la conversione in unità logaritmica sia nella condizione pre-trattamento che post-trattamento, con lo scopo di ottenere un confronto e individuare una eventuale correlazione con il miglioramento soggettivo del paziente.

Il trattamento di fotobiomodulazione è stato effettuato utilizzando l'apparecchio Valeda Light Delivery System (LumiThera) attraverso irradiazione transconiuntivale (fig. 1). Il protocollo del trattamento prevede di effettuare 2-3 sedute a settimana per 3-4 settimane, per un totale di 9 trattamenti. Il ciclo di trattamenti deve essere ripetuto dopo 6 mesi. Al momento della raccolta dati, solamente 11 occhi di 7 pazienti sono stati ritrattati dopo 6 mesi, numero insufficiente per poter includere in questo studio anche il ritrattamento post 6 mesi.



Figura 1. Valeda Light Delivery System (LumiThera, USA).

RISULTATI

Lo studio è stato condotto su 70 occhi di 43 pazienti (34 donne e 9 uomini) con un'età compresa tra 56 e 91 anni (mediana 81). La distribuzione delle frequenze delle età dei pazienti è rappresentata in fig. 2.

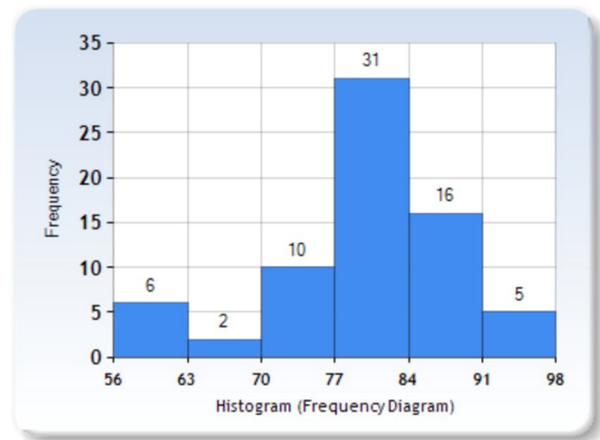


Figura 2. Distribuzione delle frequenze delle età dei pazienti.

Questi soggetti sono stati selezionati in base ad un criterio di inclusione: DMLE di tipo atrofico allo stadio II (iniziale) o III (intermedio) secondo la classificazione AREDS (Age-Related Eye Disease Study).

Tutti i soggetti sono stati sottoposti al trattamento di fotobiomodulazione per la degenerazione maculare secca: 27 soggetti hanno effettuato il trattamento in entrambi gli occhi, mentre per i restanti 16 è stato trattato un solo occhio. Ad un mese post-trattamento ciascun paziente è stato richiamato per effettuare la visita di controllo, nella quale sono state controllate Acuità Visiva e Sensibilità al Contrasto. Questi due parametri sono stati messi a confronto con la sensazione soggettiva del paziente attraverso una domanda posta dall'oculista per comprendere se il trattamento avesse portato a dei miglioramenti o talvolta peggioramenti.

I punteggi di soddisfazione dei pazienti vanno da un minimo di 0 a un massimo di 9, su una scala da 0 a 10 (mediana 3). La distribuzione delle frequenze dei punteggi di soddisfazione è rappresentata in fig. 3.

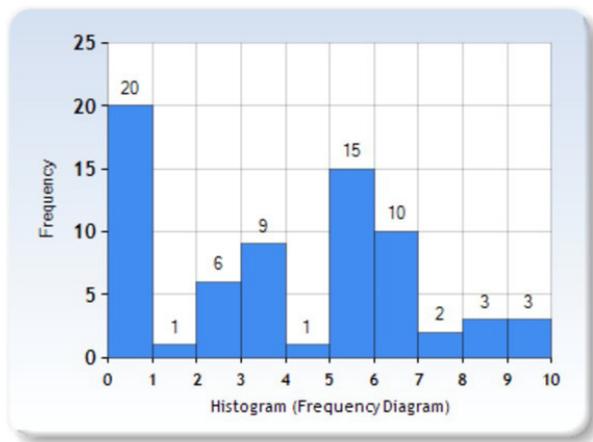


Figura 3. Distribuzione delle frequenze dei punteggi di soddisfazione.

L'acuità visiva media pretrattamento era 0,28 LogMAR (SD 0,22), mentre dopo il trattamento era 0,24 LogMAR (SD 0,22). La differenza è statisticamente significativa ($p < 0,001$), ma inferiore a una linea e quindi non clinicamente rilevante. Un solo soggetto è peggiorato di una linea di lettere, il massimo miglioramento è stato di due linee di lettere.

La sensibilità al contrasto media pretrattamento era 0,94 LogSC (SD 0,38), mentre dopo il trattamento era 1,06 LogSC (SD 0,38). Il miglioramento medio equivale a circa una linea. La differenza è statisticamente significativa ($p < 0,001$). Solo due soggetti sono peggiorati di una linea e il miglioramento massimo è pari a tre linee.

Successivamente sono stati realizzati ulteriori grafici dove sono state messe a confronto le misure psicometriche di capacità visiva con la soddisfazione soggettiva di ciascun paziente con lo scopo di trovare una correlazione di questi due aspetti.

Nel grafico di fig. 4 si evidenzia che non è presente alcuna correlazione tra il miglioramento soggettivo e l'incremento di acuità visiva ($R = 0,005$), mentre è possibile evidenziare una debole correlazione ($R = 0,27$) con l'acuità visiva ottenuta dal paziente dopo il trattamento (vedi fig. 5). Una debole correlazione positiva si può osservare anche fra il miglioramento soggettivo e il miglioramento della sensibilità al contrasto ($R = 0,23$, fig. 6), come anche con la sensibilità al contrasto ottenuta dopo il trattamento ($R = 0,24$, fig. 7).

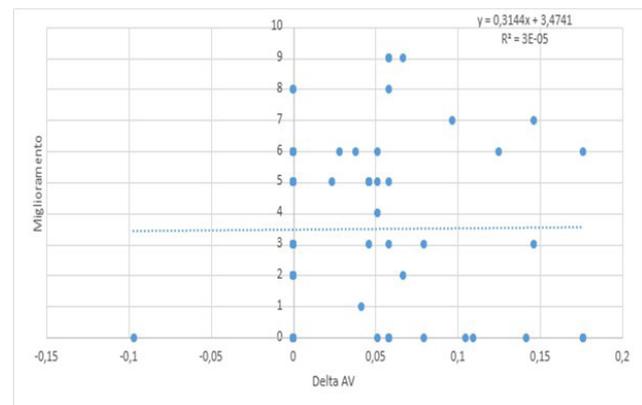


Figura 4. Correlazione tra la differenza di acuità visiva (AV) pre e post-trattamento e miglioramento soggettivo ($R = 0,005$).

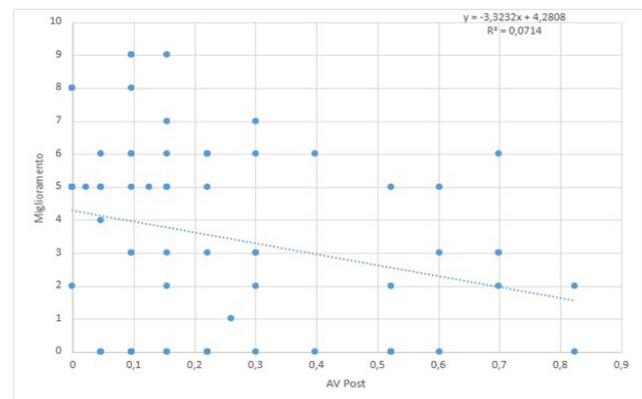


Figura 5. Correlazione tra acuità visiva (AV) post-trattamento e miglioramento soggettivo ($R=0,267$).

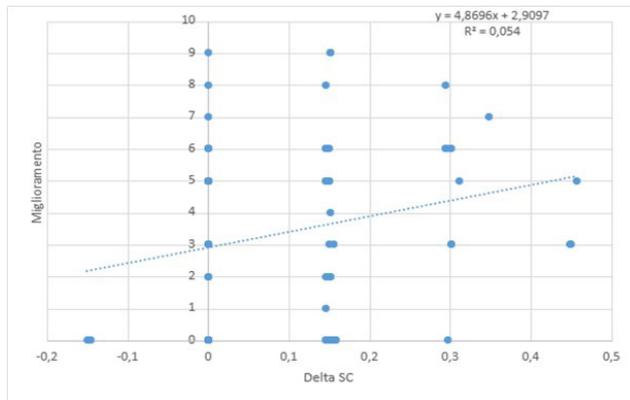


Figura 6. Correlazione tra la differenza di sensibilità al contrasto (SC) pre e post-trattamento e miglioramento soggettivo ($R=0,232$).

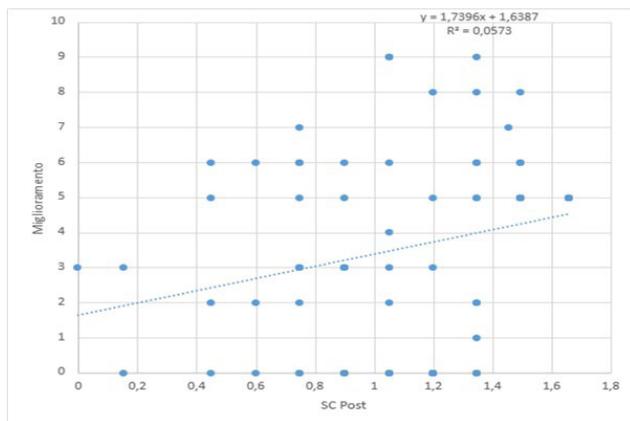


Figura 7. Correlazione tra sensibilità al contrasto (SC) post-trattamento e miglioramento soggettivo ($R=0,239$).

DISCUSSIONE

Lo scopo di questo lavoro prevede di valutare la correlazione che intercorre tra misure di capacità visiva (acuità visiva, sensibilità al contrasto) e grado di soddisfazione soggettiva in pazienti sottoposti al trattamento di fotobiomodulazione per la degenerazione maculare secca. La media del miglioramento soggettivo è moderata, pari a circa 3,5 punti su una scala da 0 a 10.

Analizzando i risultati ottenuti dai grafici si osserva che il miglioramento medio in acuità visiva è trascurabile, mentre il miglioramento in sensibilità al contrasto raggiunge quasi una linea e quindi è clinicamente significativo. Non emerge una correlazione fra soddisfazione soggettiva e miglioramento

dell'acuità visiva, mentre si osserva una debole correlazione con il miglioramento di sensibilità al contrasto. Pur essendo la degenerazione maculare secca una malattia degenerativa, nei soggetti esaminati non si osservano peggioramenti, se non in un caso, e questo potrebbe significare che il trattamento risulta essere efficace nello stabilizzare la malattia.

Questo risulta essere già un risultato positivo. I risultati ottenuti vengono interpretati in modo differente da ciascun soggetto e la loro soddisfazione non è direttamente proporzionale a nessuna delle misure di capacità visiva che possono essere svolte in ambito oftalmologico-optometrico. Nella pratica si osserva spesso una scarsa correlazione fra misure oggettive e valutazioni soggettive, indicando che l'utilizzo dei questionari o scale di gradazione è in grado di acquisire una componente aggiuntiva, che non viene misurata dalla valutazione clinica oggettiva.

Ciò non significa che i questionari o i metodi di rilevazione dei segni clinici siano di per sé errati o carenti, ma piuttosto che entrambi sono complementari uno all'altro per ampliare la comprensione del fenomeno studiato. In prospettiva futura, potrebbe essere opportuno utilizzare, invece che una semplice scala di gradazione con un punteggio che va da 0 a 10, questionari psicometrici già validati, al fine di mettere in evidenza i miglioramenti non solo generali, ma anche nelle varie attività che il soggetto può svolgere e nelle capacità visive, come sensibilità al contrasto, percezione dei colori o percezione dei dettagli, che sono gli aspetti maggiormente notati dai pazienti sottoposti a questo trattamento.

Un esempio potrebbe essere il questionario Quality of Life (QoL), che è già validato ma purtroppo non è di facile reperimento, né disponibile in italiano, oppure si potrebbe sviluppare uno strumento di valutazione specifico per il trattamento di fotobiomodulazione per la degenerazione maculare secca, con un maggior numero di domande, invece che solo un giudizio complessivo.

CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti si evince una correlazione scarsa, se non in alcuni casi nulla, tra sensazione soggettiva e misure psicometriche. È importante valutare la soddisfazione soggettiva del paziente, integrando le misure psicometriche con le misure soggettive.

BIBLIOGRAFIA

- Bailey I. L., & Lovie J. E. (1976). New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*, 53, 740-745.
- Eisenbarth, W., & Koss, M. J. (2023). What can we expect from photobiomodulation therapy in patients with AMD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 64(8), 3504-3504.
- Hamblin, M. R., & Demidova, T. N. (2006). Mechanisms of low-level light therapy. *6140*, 614001.
- Hilf, R., Murant, R. S., Narayanan, U., & Gibson, S. L. (1986). Relationship of mitochondrial function and cellular adenosine triphosphate levels to hematoporphyrin derivative-induced photosensitization in R3230AC mammary tumors. *Cancer research*, 46(1), 211-217.
- Ivandic, B. T., & Ivandic, T. (2008). Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration. *Photomedicine and laser surgery*, 26(3), 241-245.
- Ivers R. Q., Cumming R. G., Mitchell P., Attebo K. (1998). Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc*, 46, 58-64.
- Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., Kolyakov, S. F., & Afanasyeva, N. I. (2005). Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 81(2), 98-106.
- Kaymak H., & Schwahn H. (2020). Photobiomodulation as a Treatment in Dry AMD. *RD Retina Today*, 23-25
- Kuyk T., Elliott J. L. (1999). Visual factors and mobility in persons with age-related macular degeneration. *J Rehabil Res Dev*, 36, 303-312.
- Ligabue E. (2022). Fotobiomodulazione led. *La Mia Vista*
- Markowitz, S. N., Devenyi, R. G., Munk, M. R., Croissant, C. L., Tedford, S. E., Rückert, R., ... & Tedford, C. E. (2020). A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 40(8), 1471.
- Merry, G., Dotson, R., Devenyi, R., Markowitz, S., & Reyes, S. (2012). Photobiomodulation as a new treatment for dry age-related macular degeneration. results from the toronto and Oak ridge photobimodulation study in AMD (TORPA). *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(14), 2049-2049.
- Merry, G. F., Munk, M. R., Dotson, R. S., Walker, M. G., & Devenyi, R. G. (2017). Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*, 95(4), e270-e277.
- Mozaffarieh, M., Benesch, T., Sacu, S., Krepler, K., Biowski, R. and Wedrich, A. (2005). Photocoagulation for diabetic retinopathy: determinants of patient satisfaction and the patient-provider relationship. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83: 316-321
- Muste, J. C., Russell, M. W., & Singh, R. P. (2021). Photobiomodulation therapy for age-related macular degeneration and diabetic retinopathy: a review. *Clinical Ophthalmology*, 3709-3720.
- Owsley C. (1994). Vision and driving in the elderly. *Optom Vis Sci*, 71, 727-735.
- Pinelli R., Bertelli M., & Scaffidi E. (2020). Harnessing the power of light in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology Times Europe*, 16(8).
- Qin, S., & Rodrigues, G. A. (2008). Progress and perspectives on the role of RPE cell inflammatory responses in the development of age-related macular degeneration. *Journal of inflammation research*, 49-65.
- Rubin G. S., Roche K. B. Prasada-Rao P., Fried L. P. (1994). Visual impairment and disability in older adults. *Optom Vis Sci*, 71, 750-760.
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2(2), e106-e116.