

60° Convegno S.O.L.  
Milano, 16-17 dicembre 2005

# Prevenzione della DMLE

Amedeo Massacesi

U.O. di Oculistica  
Ospedale San Giuseppe, Milano  
Primario: dott. F. Bergamini

# Patogenesi della DMLE

- **Invecchiamento maculare**: accumulo di lipofuscina a livello EPR per deficit di catabolismo dei prodotti di degradazione recettoriale.
- **Predisposizione genetica**
- **Fattori non genetici**:
  1. *danno ossidativo legato ai radicali liberi*
  2. *fattori nutrizionali*
  3. *fattori infiammatori*
  4. *fattori autoimmuni*

# The role of oxidative stress in the pathogenesis of ARMD

Beauty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M.- Surv Ophthalmol. 2000 Sep-Oct; 45(2): 115-34.

- Oxidative stress, which refers to cellular damage caused by **reactive oxygen intermediates** (ROI), has been implicated in many disease processes, especially age-related disorders. ROIs include free radicals, hydrogen peroxide, and singlet oxygen, and they are often the by products of oxygen metabolism.
- The retina is particularly susceptible to oxidative stress because of its **high consumption of oxygen, its high proportion of polyunsaturated fatty acids, and its exposure to visible light.**
- Furthermore, there is strong evidence suggesting that **lipofuscin is derived, at least in part, from oxidatively damaged photoreceptor outer segments and that it is itself a photoreactive substance.** However, the relationships between dietary and serum levels of the antioxidant vitamins and age-related macular disease are less clear, although a protective effect of high plasma concentrations of alpha-tocopherol has been convincingly demonstrated.
- **Macular pigment is also believed to limit retinal oxidative damage by absorbing incoming blue light and/or quenching ROIs.** Many putative risk-factors for AMD have been linked to a lack of macular pigment, including female gender, lens density, tobacco use, light iris color, and reduced visual sensitivity.

# Agenti che provocano formazione di radicali liberi

- Fumo di sigaretta
- Infiammazione
- Sole
- Stress
- Elevato consumo di alcool
- Intensa attività fisica: x 50 volte

## Radicali liberi

- anione superossido  $O_2^-$
- idrossile  $OH^-$
- ossido nitrico  $NO^-$
- diossido di azoto  $NO_2^-$
- perossido  $LOO^-$
- ossigeno singoletto  $O_2^+$
- $O^+$  e  $H^-$

Vengono tamponati efficacemente quando si è giovani  
ma col tempo l'azione di eliminazione diventa meno efficace



**Stress ossidativo**

# Sostanze antiradicali o antiossidanti

- **acido lipoico**
- **aminoacidi solforati** (cistina, metionina, cisteina, taurina etc)
- **astaxantina**
- **betacarotene** o provitamina A (**carotenoide**)
- **bioflavonoidi**
- **catalasi** (enzima del corpo umano che trasforma  $H_2O_2$  in  $H_2O$  e  $O_2$ )
- **coenzima Q10**
- **EDTA** (acido etile diammino tetracetico)
- **glutazione**
- **licopene** (**carotenoide**)
- **luteina** (**carotenoide**)
- **melatonina** scavenger (spazzino) contro i radicali OH-
- **metionina**
- **picnogenolo**
- **potassio**
- **rame**
- **resvetralolo**
- **selenio**
- **SOD** (enzima del corpo umano che trasforma  $O_2^-$  in  $H_2O_2$ )
- **Vit. A-C-E**
- **zeaxantina**
- **zinco**

# Utilità della Somministrazione di Alti Dosaggi di Vitamina C, E, Beta-carotene e Zinco sulla Progressione della Degenerazione Maculare Senile (AMD) e sulla Perdita della Visione. Sperimentazione Clinica Randomizzata Controllata versus Placebo

AREDS Report N. 8

Age-Related Eye Disease Study Research Group

**Background:** Dati osservazionali e sperimentali suggeriscono che integratori a base di antiossidanti e/o zinco possono ritardare il progredire della degenerazione maculare senile (AMD) e la perdita della visione.

**Obiettivo:** Valutare gli effetti di un integratore a base di alti dosaggi di vitamine C, E, beta-carotene e zinco sulla progressione della AMD e sull'acuità visiva.

**Disegno sperimentale:** L'AREDS (Age-Related Eye Disease Study), una sperimentazione clinica in doppio cieco condotta in 11 centri, ha arruolato pazienti che presentavano piccole drusen a tutto spessore, drusen intermedie, drusen estese, atrofie non centrali a carta geografica o anomalie pigmentarie in uno o entrambi gli occhi, oppure ancora AMD avanzata o perdita della vista dovuta ad AMD in un solo occhio. Almeno un occhio presentava un'acuità visiva corretta di 20/32 o superiore. I pazienti sono stati sottoposti in maniera randomizzata alla somministrazione di compresse da ingerire per via orale contenenti: (1) antiossidanti (500 mg vitamina C, 400 UI vitamina E, 15 mg beta-carotene); (2) 80 mg di zinco, sotto forma di ossido di zinco e 2 mg di rame, sotto forma di ossido di rame; (3) antiossidanti associati allo zinco o (4) placebo.

**Valutazione degli obiettivi primari:** (1) Accertamento fotografico della progressione o del trattamento per AMD avanzata e (2) perdita della acuità visiva, almeno moderata, rispetto al valore basale ( $\geq 15$  lettere). L'analisi preliminare ha utilizzato la regressione logica attraverso misurazioni ripetute con un livello di significatività di 0,01, non corretto per la covariata. Come parametri di tollerabilità sono stati utilizzati la misurazione dei livelli sierici, l'anamnesi ed i tassi di mortalità.

**Risultati:** La media del follow-up dei 3640 pazienti partecipanti allo studio, di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, è stata di 6,3 anni, con una

percentuale di perdita di follow-up pari al 2,4%. Il confronto con il placebo ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa delle probabilità di sviluppo di AMD avanzata rispetto al gruppo trattato con antiossidanti + zinco (rapporto di probabilità [OR], 0,72; intervallo di sicurezza al 99% [CI], 0,52 – 0,98). Gli OR per il solo zinco ed i soli antiossidanti sono, rispettivamente, 0,75 (CI al 99%, 0,55-1,03) e 0,80 (CI al 99%, 0,59 – 1,09). I pazienti con piccole drusen a tutto spessore, drusen di dimensioni intermedie non estese o anomalie pigmentarie avevano solo l'1,3% di probabilità (calcolata su 5 anni) che giungessero ad una AMD avanzata. Le stime di riduzione di probabilità aumentano se si esclude questo gruppo di 1063 pazienti (antiossidanti + zinco: OR, 0,66; CI al 99%, 0,52 – 0,99; antiossidanti: OR, 0,76; CI al 99%, 0,55 – 1,05). Sia lo zinco da solo che gli antiossidanti + zinco hanno ridotto notevolmente le probabilità di progressione dell'AMD avanzata in questo gruppo ad alto rischio. L'unica riduzione statisticamente significativa nei tassi di perdita dell'acuità visiva, almeno moderata, si è verificata nelle persone che assumevano antiossidanti + zinco (OR, 0,73; CI al 99%, 0,54 – 0,99). Non è stato riscontrato alcun effetto collaterale statisticamente significativo associato alle varie formulazioni.

**Conclusioni:** Le persone con più di 55 anni dovrebbero sottoporsi ad esami oculari periodici per determinare il rischio di sviluppare una AMD avanzata. Coloro i quali presentano drusen intermedie estese, o almeno una drusen estesa, o atrofia non centrale a carta geografica in uno o entrambi gli occhi, oppure ancora AMD avanzata o perdita della vista dovuta ad AMD in un solo occhio, in assenza di controindicazioni quali il fumo, dovrebbero prendere in considerazione l'assunzione di antiossidanti + zinco, come quelli utilizzati in questo studio.

Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1417-1436

## AREDS

- 11 centri specializzati
- età 55-80 aa
- 13/11/1992-15/01/1998 (16/04/2001)

### Dosaggi

- **vitamina C 500 mg**
- **vitamina E 400 UI**
- **betacarotene 15 mg**
- **zinco 80 mg** come ossido di zinco
- **rame 2 mg** come ossido di rame.

Utilizzato per prevenire eventuale anemia da carenza di rame.

**Conclusioni:** Le persone con più di 55 anni dovrebbero sottoporsi ad esami oculari periodici per determinare il rischio di sviluppare una AMD avanzata. Coloro i quali presentano drusen intermedie estese, o almeno una drusen estesa, o atrofia non centrale a carta geografica in uno o entrambi gli occhi, oppure ancora AMD avanzata o perdita della vista dovuta ad AMD in un solo occhio, in assenza di controindicazioni quali il fumo, dovrebbero prendere in considerazione l'assunzione di antiossidanti + zinco, come quelli utilizzati in questo studio.

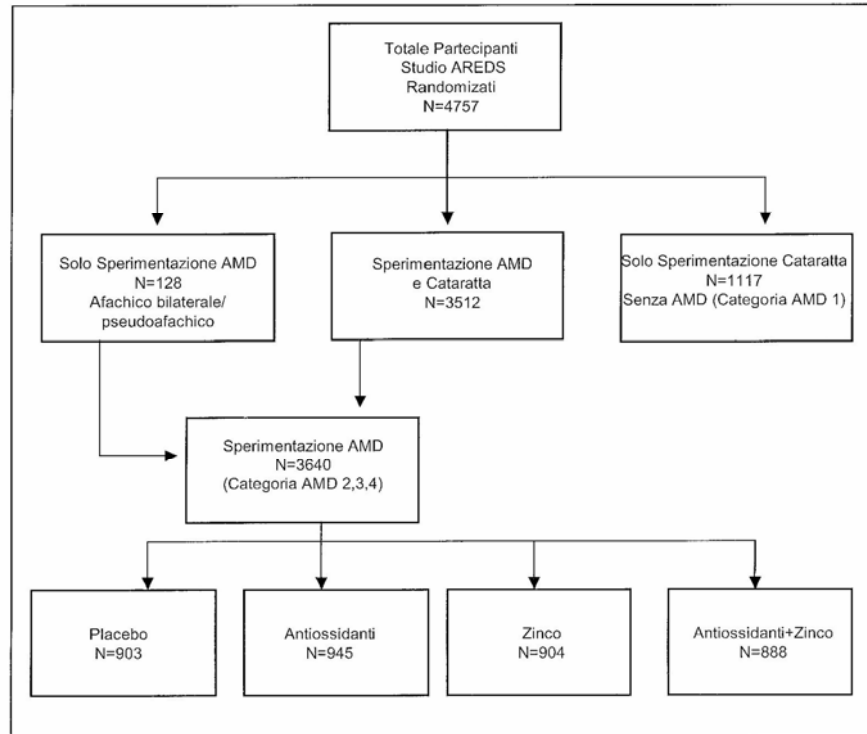


Fig.2 Schema di randomizzazione dello Studio AREDS (Age-Related Eye Disease). La sigla AMD indica la Degenerazione Maculare legata all'età.

Tab. 2 Piano di Trattamento		
	Antiossidanti	No Antiossidanti
Zinco	1: Antiossidanti + Zinco	2: Zinco
No Zinco	3: Antiossidanti	4: Placebo

Tab. 1 Categorie dell' AMD				
Categorìa AMD	Primo Occhio*			Secondo occhio
	Dimensione Drusen	Area Drusen	Anomalie di pigmentazione	
1	Nessuna o piccola (<63 µm)	cerchio di diametro <125 µm (~5-15 drusen piccole)	Nessuna	Identico al primo
2	Piccola (<63 µm)  O intermedia (≥63, <125 µm)  O nessuna, ma presenti anomalie di pigmentazione	cerchio di diametro ≥125 µm (circa 1/150 area disco)  Almeno 1 drusen	Assente o presente, ma GA assente	Identico al primo occhio o Categoria 1
3a	Intermedia (≥63, ≥125 µm)  O larga (≥125 µm) O nessuna, ma GA† non centrale presente	cerchio di diametro ≥360 µm (circa 1/16 area disco), se presenti drusen soffici non ben definite (~20 drusen intermedie)  cerchio di diametro ≥656 µm (circa 1/7 area disco), se assenti drusen soffici non ben definite (~65 drusen intermedie)  Almeno 1 drusen	Assente o presente, ma GA† centrale assente	Identico al primo occhio o Categoria 1 o 2
3b	Primo occhio identico a Categoria 3a			VA <20/32 non dovuta a AMD§, presente disturbo invalidante monoculare
4a	Primo occhio identico a Categoria 1, 2 o 3a			AMD avanzata II #
4b	Primo occhio identico a Categoria 1, 2 o 3a			VA <20/32 dovuta a AMD, ma AMD # non presente§

\* Deve avere Acuità Visiva (VA) ≥ 20/32, nessuna AMD avanzata, e nessun danno invalidante.

† Drusen e atrofia geografica (GA) sono misurati all'interno di un diametro pari a due dischi (3000 µm)<sup>33</sup> del centro della macula.

‡ Anomalie della pigmentazione (pigmentazione aumentata o depigmentazione) all'interno del diametro di 1 disco del centro della macula.

§ Occhio non idoneo a casi di VA.

|| Occhio non idoneo a casi di AMD.

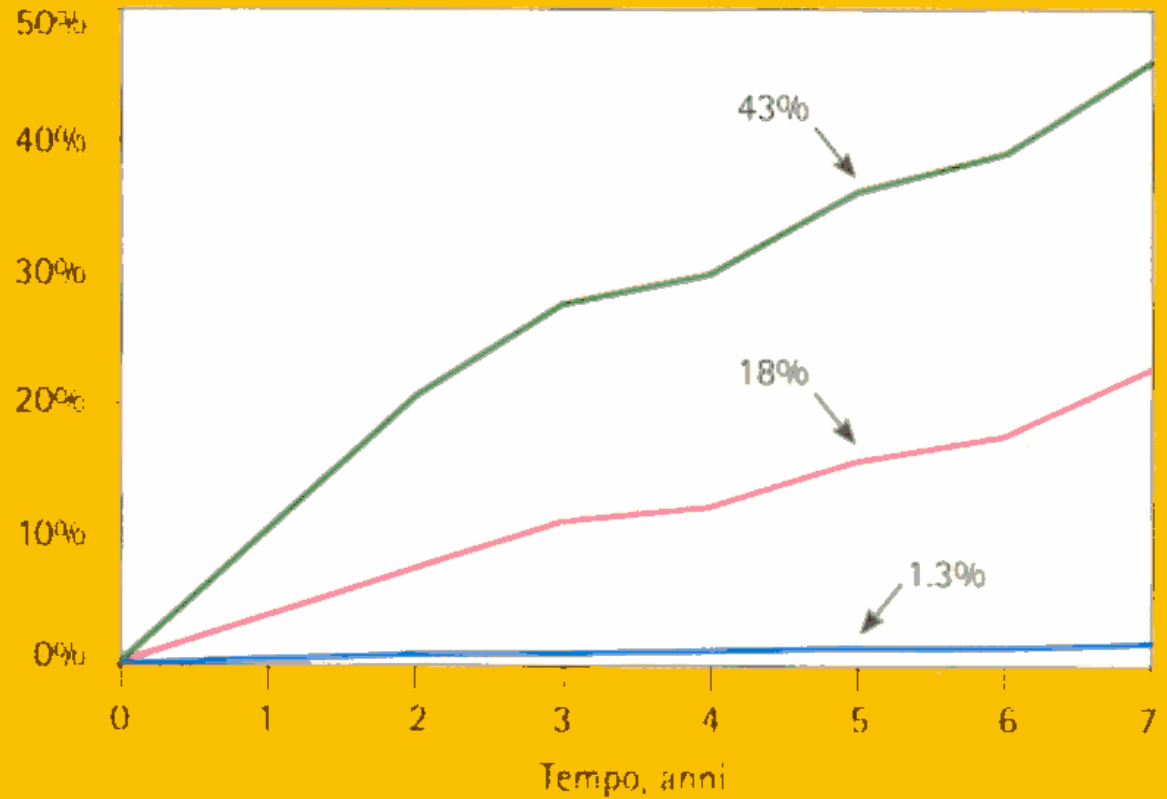
# GA che coinvolge il centro della macula o segni di neovascolarizzazione coroidale (presenza sotto l'epitelio retinico o retina sensoriale di fluido, sangue o tessuto fibrovascolare o fibroso).

# Risultati

fig. 1

Probabilità di DMLE  
avanzata nei pazienti  
assegnati al placebo

- Categoria 4
- Categoria 3
- Categoria 2

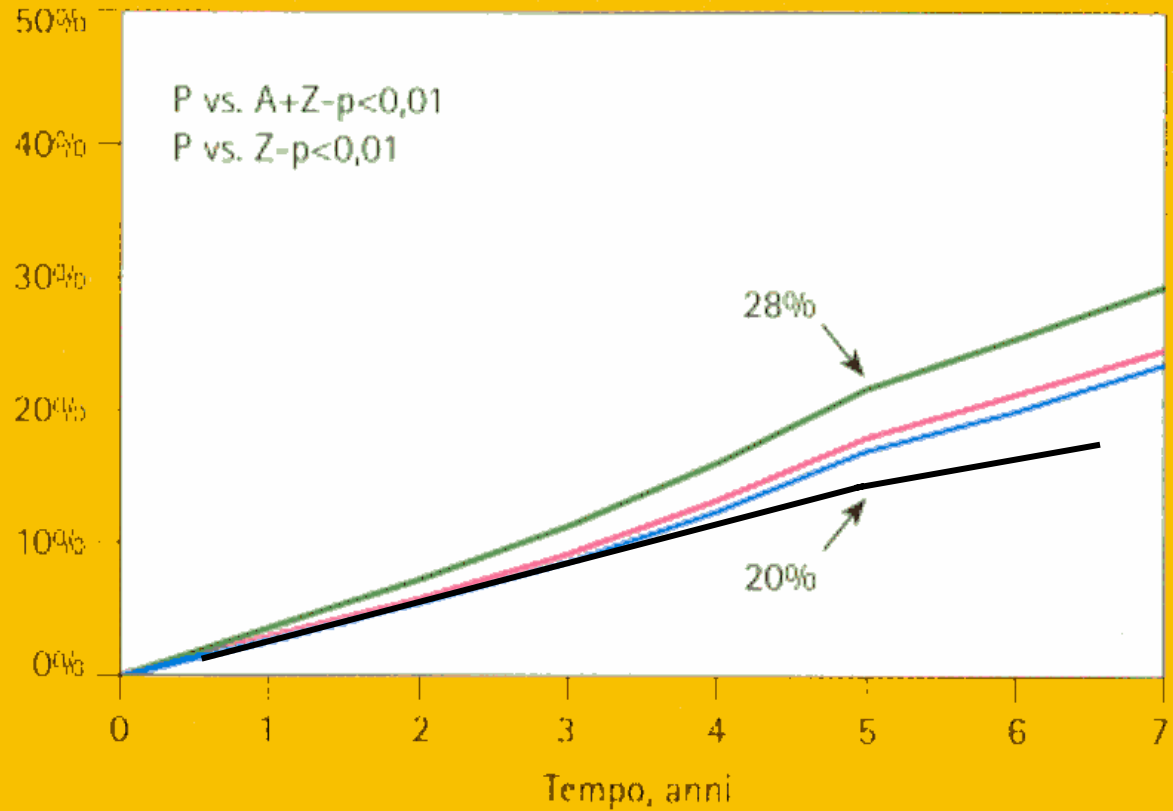


# Risultati

fig. 2

Probabilità di DMLE  
avanzata nei  
pazienti assegnati alle  
Categorie 3,4

- Placebo
- Antiossidanti
- Zinco
- Antios. + Zinco

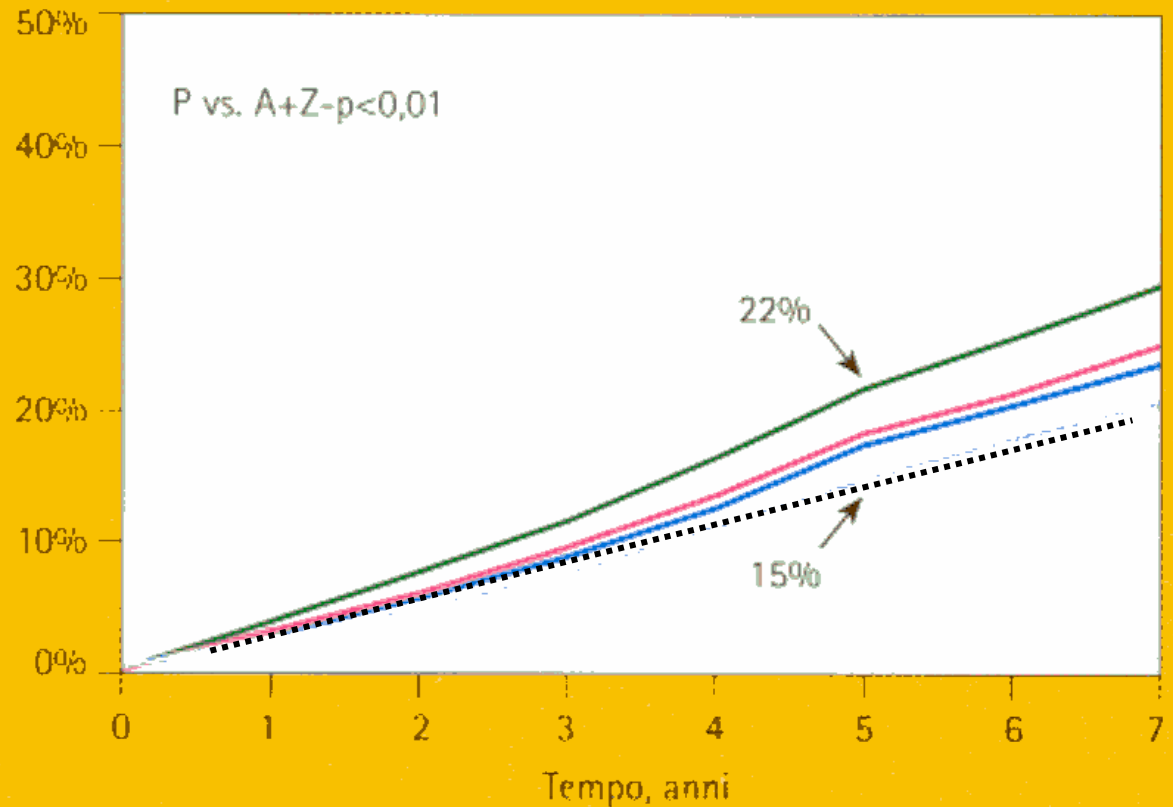


# Risultati

fig. 3

Probabilità di perdita di Acuità Visiva di 15 lettere o più nei pazienti assegnati alle Categorie 3,4

- Placebo
- Antiossidanti
- Zinco
- - - Antios. + Zinco



# CAVEAT!

**Durante lo studio AREDS i risultati di 2 studi (New E. J. Med. 1994 e 1996) hanno identificato nel  $\beta$ -carotene un potenziale induttore di tumori polmonari in soggetti fumatori.**



**Rischio aumentato del 18-28%**

# Luteina e Zeaxantina

- Lutein and zeaxanthin belong to the xanthophyll family of **carotenoids** and are the two major components of the **macular pigment** of the retina.
- Lutein and zeaxanthin are the only carotenoids found in both the macula and lens of the human eye, and have dual functions in both tissues – to act as **powerful antioxidants** and to **filter high-energy blue light**.
- *Lutein* is found in high amounts in human serum. In the diet it is found in highest concentrations in dark green, leafy vegetables (spinach, kale, collard greens, and others), corn, and egg yolks.
- *Zeaxanthin* is the major carotenoid found in corn, orange peppers, oranges, and tangerines.
- In addition to playing pivotal roles in ocular health, L and Z are important nutrients for the prevention of cardiovascular disease, stroke, and lung cancer.
- They may also be protective in skin conditions attributed to excessive ultraviolet (UV) light exposure.

## Lutein and Zeaxanthin Content of Foods

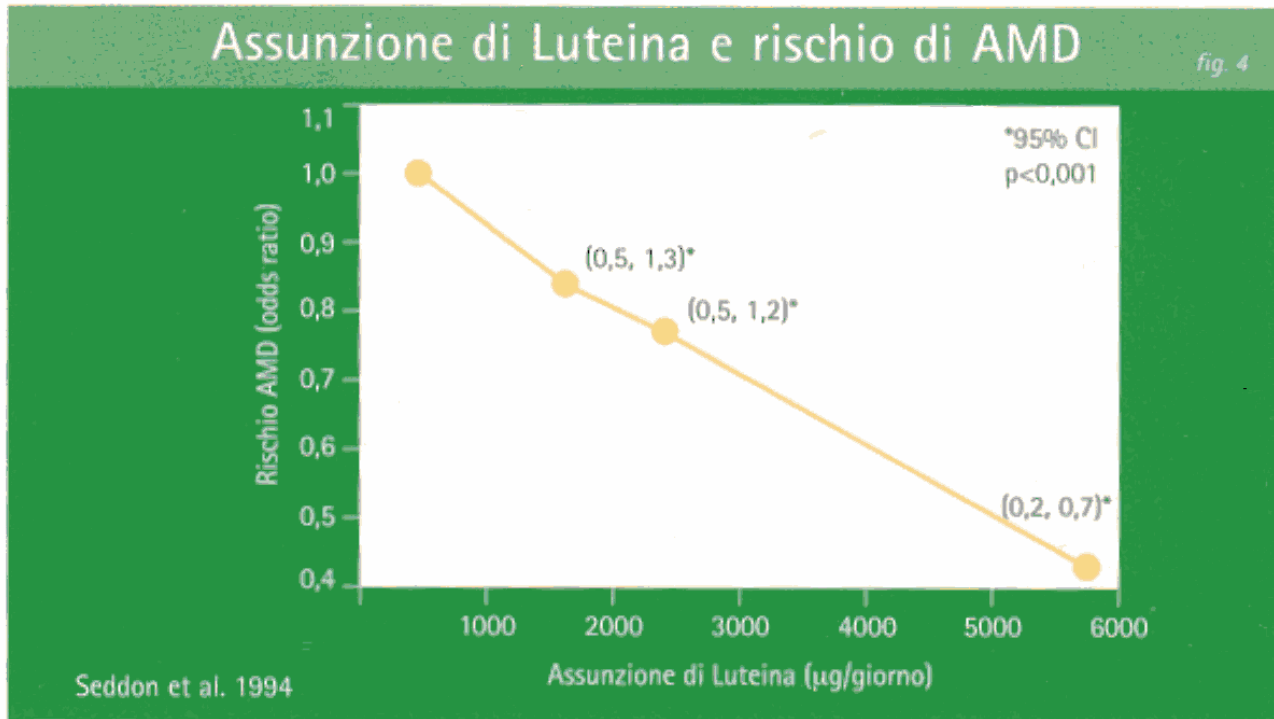
<b>Food</b>	<b>Lutein content</b>	<b>Zeaxanthin content</b>
Kale, cooked	20-33 mg*/1 cup	11-20 mg*/1 cup
Turnip greens, cooked	18.1 mg/1 cup	5.1-12.2 mg*/1 cup
Collard greens, cooked	10.2-17.2 mg*/1 cup	0.37-5.1 mg*/1 cup
Spinach, cooked	12-15 mg*/1 cup	5.9-12.7* mg/1 cup
Spinach, raw	6.6 mg/1 cup	3.6 mg/1 cup
Broccoli, cooked	3.4 mg/1 cup	3.5 mg/1 cup
Brussels sprouts, cooked	3.4 mg/1 cup	2.0 mg/1 cup
Green peas	2.3 mg/1 cup	2.3 mg/1 cup
Corn, cooked	0.6 mg/1 cup	2.8-3.0 mg/1 cup
Persimmons	0.6 mg/1 cup	0.8 mg/1 cup
Egg yolks	0.3 mg/1 yolk	0.25 mg/1 yolk
Tangerines	0.3 mg/1 cup	0.2 mg/1 cup
Orange juice	0.3 mg/1 cup	0.34 mg/1 cup
Orange sweet peppers	—	1.7 mg/1 cup

\* Depending on variety

*JAMA 1994 Nov 9; 272 (18):1413-20*

**Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced ARMD. Eye disease case-control study group.**

*Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT.*

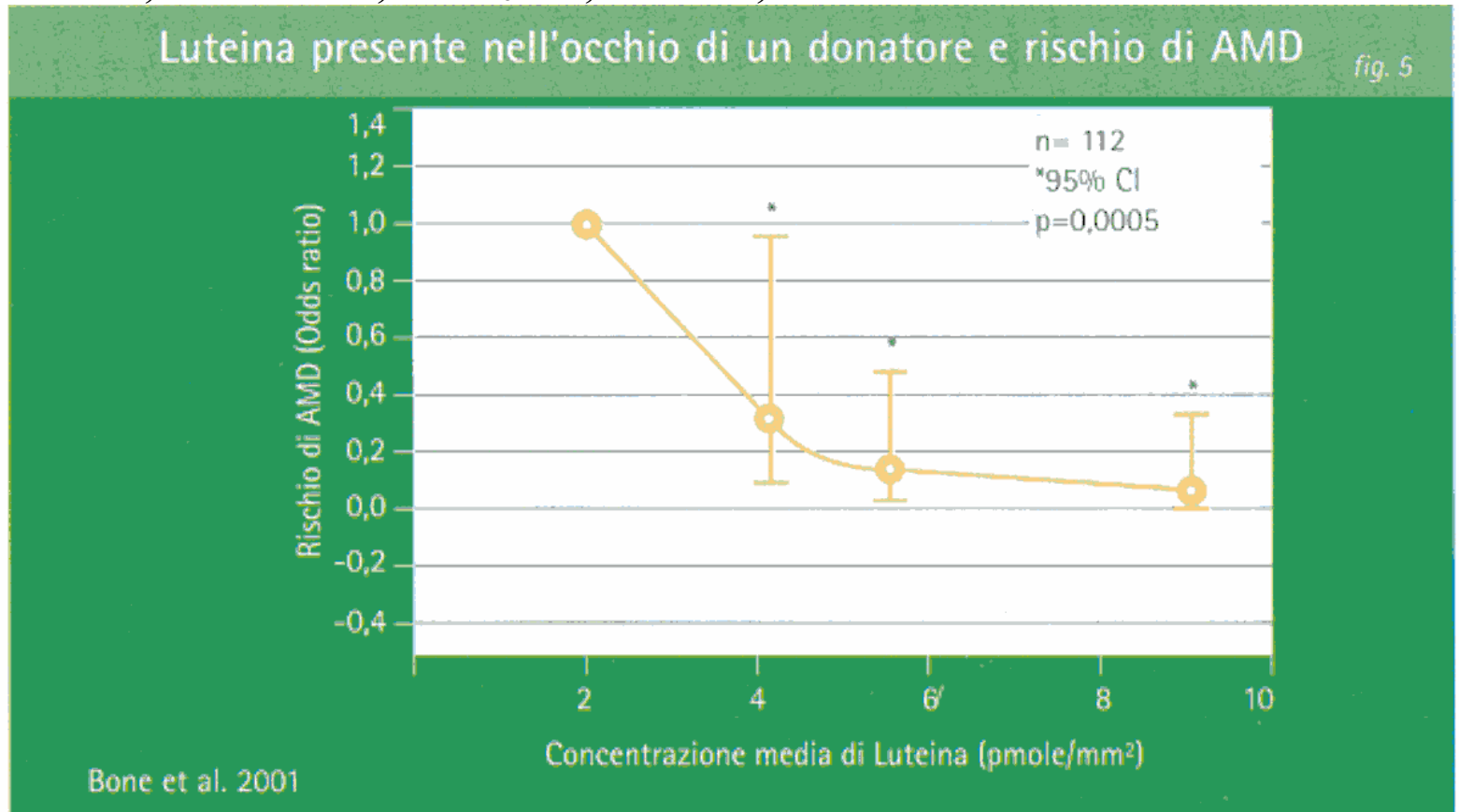


**Dose consigliata: 6 mg/die di luteina = 50 gr/die di spinaci**  
**Riduzione 43% rischio di ARMD**

*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Jan; 42 (1):235-240

## Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study

*Bone RA, Landrum JT, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE.*



**Occhi con DMLE in media hanno una concentrazione piu' bassa di luteina e zeaxantina**

## Macular Pigment and Risk for ARMD in Subjects from a Northern European Population

Stephen Beatty, Ian J. Murray, David B. Henson, Dave Carden, Hui-Hiang Koh and Michael E. Boulton

- ◆ Right eyes
- Left eyes

**Healthy eyes predisposed to AMD had significantly less MP than healthy eyes at no such risk**

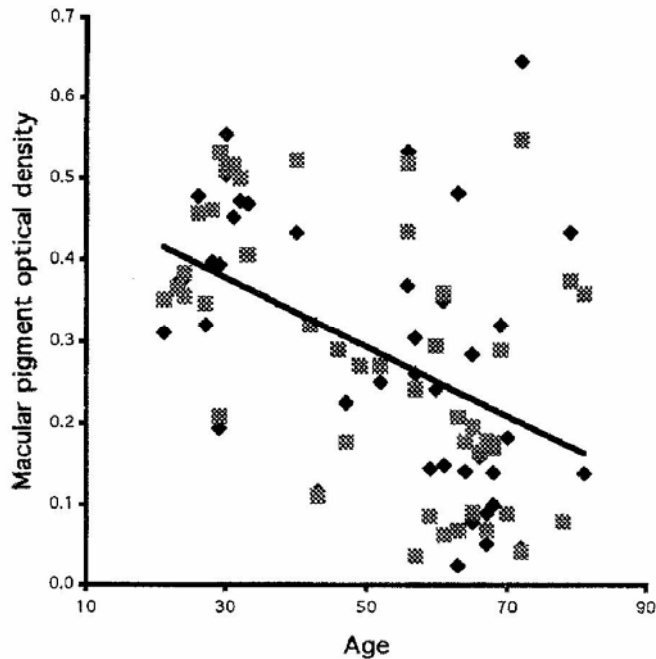


FIGURE 4. Relationship between MP optical density and age in 46 healthy control subjects. A statistically significant age-related decline in the optical density of MP was observed (right eye:  $r^2 = 0.24$ ,  $P = 0.0006$ ; left eye:  $r^2 = 0.29$ ,  $P < 0.0001$ ).

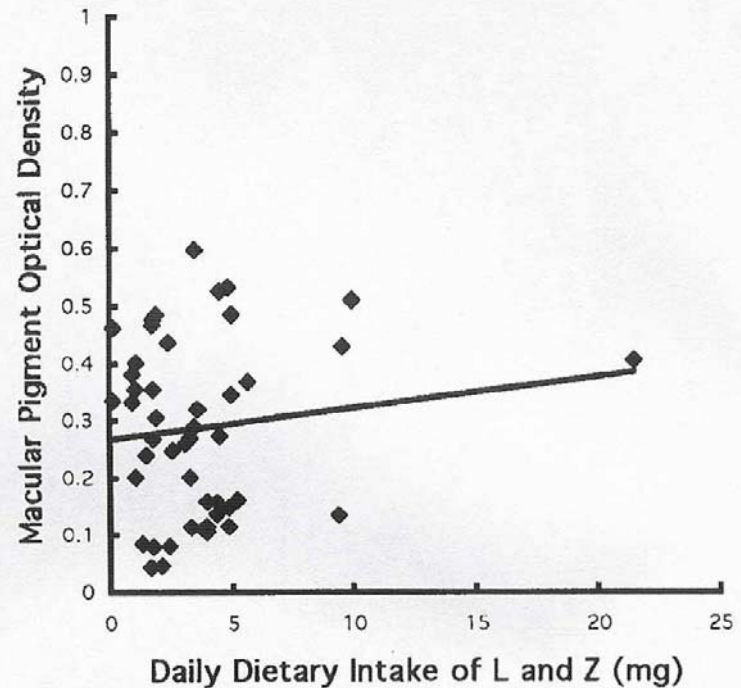
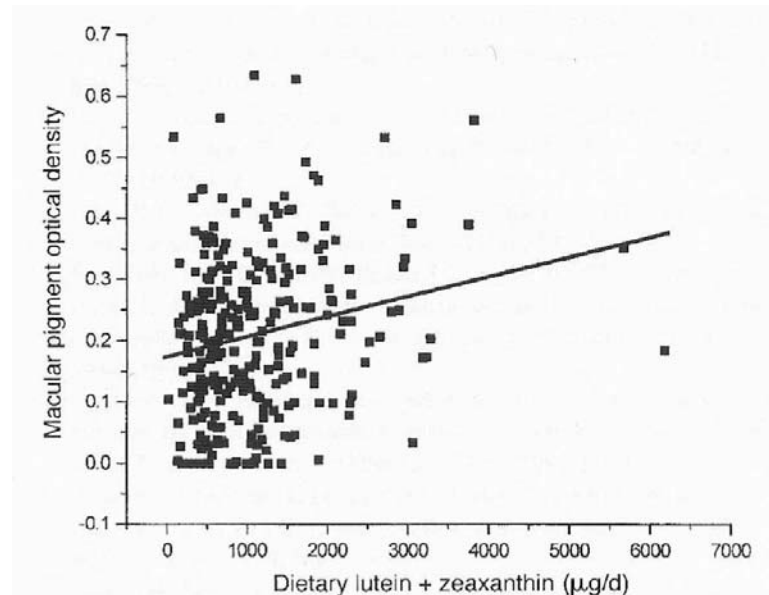


FIGURE 5. Relationship between absolute daily dietary intake of L and Z (in milligrams) and the optical density of MP in 46 healthy volunteers.

*Am J Clin Nutr* 2001;74:796–802.

## **Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population.**

*Joanne Curran-Celentano, Billy R Hammond Jr, Thomas A Ciulla, Dale A Cooper, Linda M Pratt, and Ronald B Danis.*

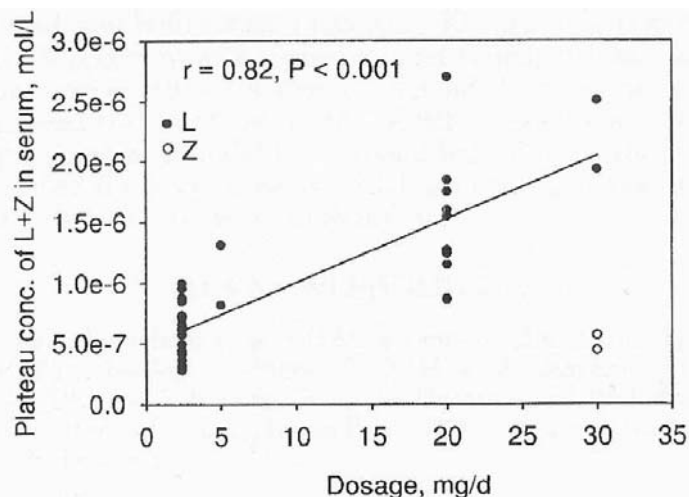


**FIGURE 5.** Relation between macular pigment optical density (460 nm, 1° test) and dietary intake of lutein + zeaxanthin ( $r = 0.21$ ,  $P < 0.0005$ ;  $n = 278$ ).

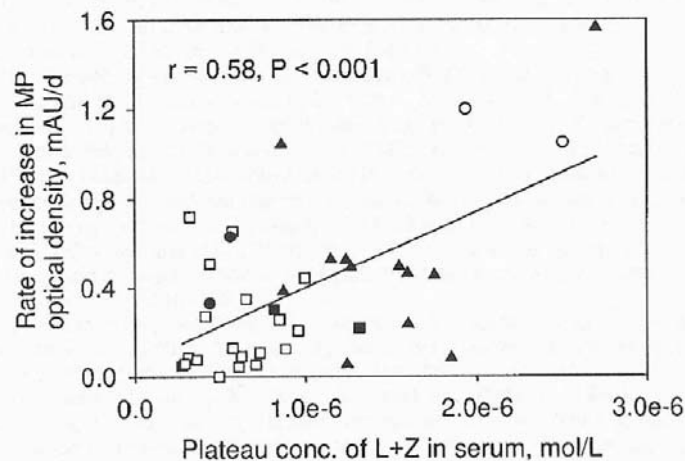
*J. Nutr.* 133: 992–998, 2003.

## **Lutein and Zeaxanthin Dietary Supplements Raise Macular Pigment Density and Serum Concentrations of these Carotenoids in Humans (heterochromatic flicker photometry)**

*Richard A. Bone, John T. Landrum, Luis H. Guerra and Camilo A. Ruiz*



**FIGURE 5** Scatterplot showing the dependency on dose of the elevated plateau concentration of lutein (L) + zeaxanthin (Z) in the serum resulting from carotenoid supplementation. The regression line has a slope of  $(5.3 \pm 0.7) \times 10^{-8}$  (mol/L)/(mg/d).



**FIGURE 6** Scatterplot showing the dependency of the rate of increase in macular pigment (MP) optical density on the elevated plateau concentration of lutein (L) + zeaxanthin (Z) in the serum resulting from carotenoid supplementation. Open squares, 2.4 mg L; filled squares, 5 mg L; filled triangles, 20 mg L; open circles, 30 mg L; filled circles, 30 mg Z. The regression line has a slope of  $(3.42 \pm 0.80) \times 10^5$  (mAU/d)/(mol/L).

*Optometry 2004 Apr;75(4):216-30*

**Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans **LAST** study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial).**

*Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J.*

**The study was a prospective, 12-month, randomized, double-masked, placebo-controlled trial from August 1999 to May 2001.**

**90 patients with atrophic ARMD**

**Group 1: lutein 10 mg**

**Group 2: lutein 10 mg+antioxidants+vitamins+minerals**

**Group 3: maltodextrin (placebo)**

**Macular pigment optical density increased** approximately 0.09 log units from baseline

**Visual acuity improved** (Snellen) 5.4 letters for group 1 and 3.5 letters for group 2

**Contrast sensitivity improved**

L. Toto, L. Agnifili, E. Doronzo, M. Lorito, M. Nubile, O. Costantino, and L. Mastropasqua: Influence of astaxanthin supplementation in patients affected by age related maculopathy (ARM): a six month functional and morphological study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004 45: E-Abstract 3088.

<b>Gruppo 1</b>	<b>Gruppo 2</b>	<b>Gruppo 3</b>	<b>Gruppo4</b>
Pz con DMLE <b>trattati</b>	Pz con DMLE non trattati	Soggetti sani <b>trattati</b>	Soggetti sani non trattati
<b>26</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**Trattamento nutrizionale: AZYR della S.I.F.I.**

**Posologia : 1 compressa al giorno**

**Durata del trattamento: 180 giorni**

**Parametri valutati e risultati:**

- **Aumento significativo ampiezza della componente P50 del PERG**
- **Aumento significativo sensibilità maculare media mediante microperimetria (non significativo per sensibilità foveale)**

L. Toto, L. Agnifili, E. Doronzo, M. Lorito, M. Nubile, O. Costantino, and L. Mastropasqua: Influence of astaxanthin supplementation in patients affected by age related maculopathy (ARM): a six month functional and morphological study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004 45: E-Abstract 3088.

I risultati di questo studio dimostrano che il **trattamento con carotenoidi ed antiossidanti determina un miglioramento della funzionalità maculare** sia nei pazienti affetti da DMLE che nei soggetti sani.

# Prospective Study of Intake of Fruits, Vegetables, Vitamins, and Carotenoids and Risk of Age-Related Maculopathy

Eunyoung Cho, ScD; Johanna M. Seddon, MD; Bernard Rosner, PhD;  
Walter C. Willett, MD, DrPH; Susan E. Hankinson, ScD

**Objective:** To examine the intake of antioxidant vitamins and carotenoids as well as fruits and vegetables in relation to the development of age-related maculopathy (ARM).

**Methods:** We conducted a prospective follow-up study of women in the Nurses' Health Study and men in the Health Professionals Follow-up Study. We followed 77 562 women and 40 866 men who were at least 50 years of age and had no diagnosis of ARM or cancer at baseline for up to 18 years for women and up to 12 years for men. Fruit and vegetable intakes were assessed with a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire up to 5 times for women and up to 3 times for men during follow-up.

**Results:** A total of 464 (329 women and 135 men) incident cases of early ARM and 316 (217 women and 99

men) cases of neovascular ARM, all with visual loss of 20/30 or worse due primarily to ARM, were diagnosed during follow-up. Fruit intake was inversely associated with the risk of neovascular ARM. Participants who consumed 3 or more servings per day of fruits had a pooled multivariate relative risk of 0.64 (95% confidence interval, 0.44-0.93; *P* value for trend = .004) compared with those who consumed less than 1.5 servings per day. The results were similar in women and men. However, intakes of vegetables, antioxidant vitamins, or carotenoids were not strongly related to either early or neovascular ARM.

**Conclusions:** These data suggest a protective role for fruit intake on the risk of neovascular ARM.

*Arch Ophthalmol.* 2004;122:883-892



# Fumo di sigaretta

$\geq 20$  sig./die  $\implies$  aumenta di 2,4 volte il rischio di sviluppare DMLE

**Ex fumatori hanno il doppio del rischio di sviluppare DMLE**

## Risk Factors for Incident Age-Related Macular Degeneration

*Pooled Findings from 3 Continents* **BMES - BDES - RS**

Sandra C. Tomany, MS,<sup>1</sup> Jie Jin Wang, MMed,<sup>2</sup> Redmer van Leeuwen, MD, PhD,<sup>3</sup> Ronald Klein, MD, MPH,<sup>1</sup> Paul Mitchell, MD, PhD,<sup>2</sup> Johannes R. Vingerling, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Barbara E. K. Klein, MD, MPH,<sup>1</sup> Wayne Smith, FAFPHM, PhD,<sup>5</sup> Paulus T. V. M. de Jong, MD, PhD<sup>3,6,7</sup>

**Conclusions:** Pooled data support a growing body of evidence indicating that smoking is related to an increased risk of incident AMD. Current smokers were at higher risk of incident AMD than both past smokers and those who never smoked. The relationships found in this study between total serum cholesterol and incident geographic atrophy and neovascular AMD are not readily explained. *Ophthalmology* 2004;111:1280–1287 © 2004 by the American Academy of Ophthalmology.

## Risk Factors for the Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS)

*AREDS Report No. 19*

**Conclusions:** Results suggest that, among persons with early or intermediate AMD, smoking and BMI are modifiable factors associated with progression to advanced AMD, and suggest other associations (e.g., use of antacids and antiinflammatory medications) that warrant further study. *Ophthalmology* 2005;112:533–539 © 2005 by the American Academy of Ophthalmology.

# Fumo di sigaretta

- **Aumento dello stress ossidativo**
- **Riduzione dei livelli plasmatici di antiossidanti**



# Conclusioni

## *Prevenire è meglio che curare*

- non fumare
- ipertensione e ipercolesterolemia
- indossare occhiali da sole
- familiarità (rischio 2,4 volte superiore)
- dieta ricca in frutta e verdura e povera in grassi
- assunzione di integratori: carotenoidi, vitamine e minerali

**Grazie**