

Imaging, diagnostica  
e terapia delle  
patologie retiniche

e-fad  
educational training

# Clinica e terapia delle malattie retiniche



Direttore Scientifico  
*Alfredo Pece*

# INDICE

## MODULO 2 - Clinica e terapie delle malattie retiniche

### Parte I: AMD

**CAPITOLO 1** – Epidemiologia e fattori di rischio

**CAPITOLO 2** - Sintomatologia

**CAPITOLO 3** - Clinica

**CAPITOLO 4** – Imaging: Focus su AMD

**CAPITOLO 5** - Terapie

- \* supplementi nutrizionali

- \* laser

- \* terapia fotodinamica (PDT)

- \* angiogenesi

- \* intravitreali

- \* altre terapie (radiazioni, ttt, ...)

**CAPITOLO 6** – Aspetti burocratici, amministrativi e regolatori

**CAPITOLO 7** – Genetica

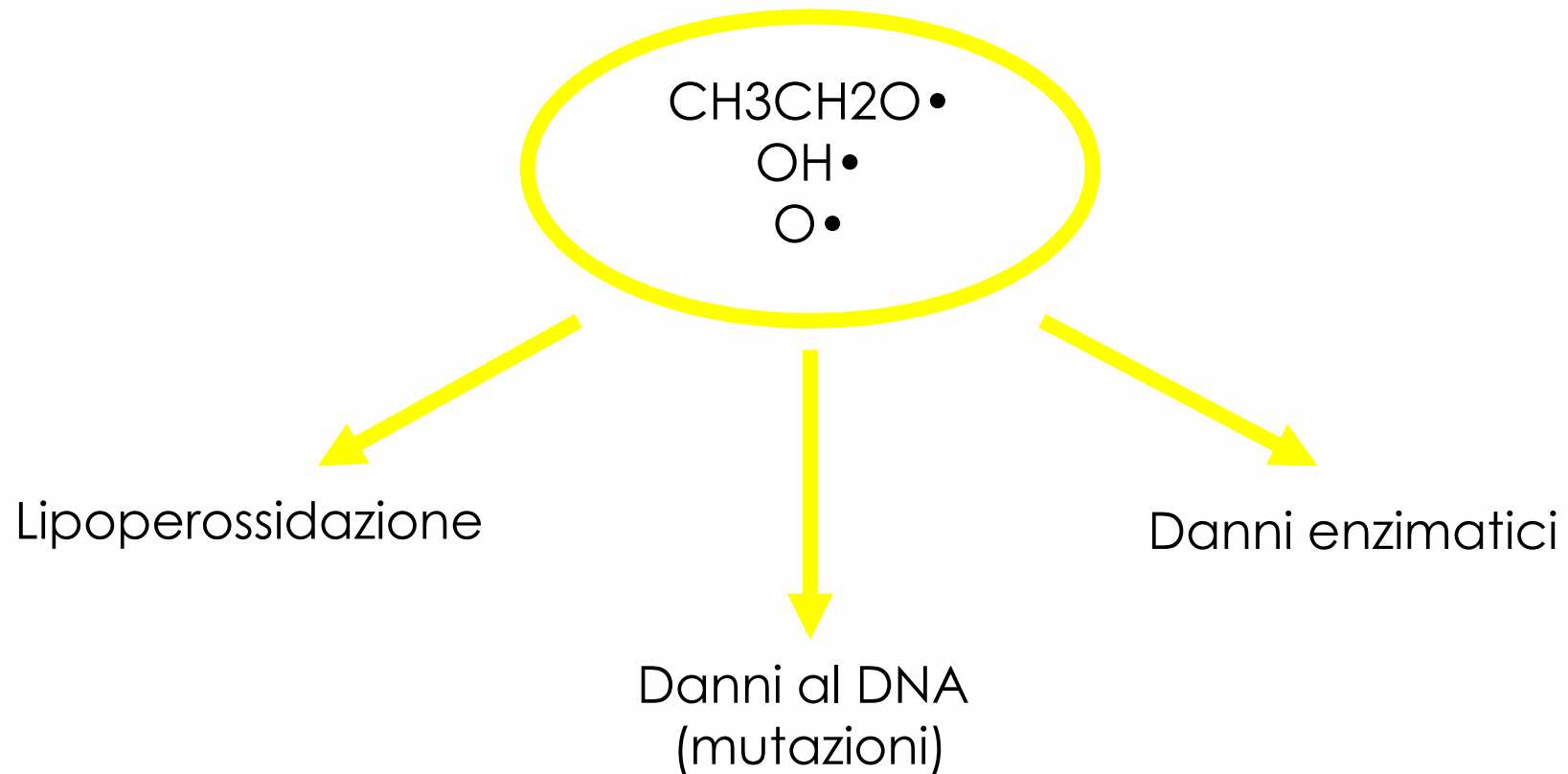
## Capitolo 5

# Terapie: supplementi nutrizionali

## **AMD** **ruolo dello stress ossidativo**

- ❖ **Elevata quantità di O<sub>2</sub>**
- ❖ **Irraggiamento cumulativo**
- ❖ **Membrane dei segmenti esterni alterate**
- ❖ **Presenza di sostanze fotosensibilizzanti**  
(rodopsina/lipofuscina)
- ❖ **Fagocitosi fonte di stress** (3 dischi neoformati/h)

## EFFETTI DEI RADICALI LIBERI



## GLI ANTIOSSIDANTI

### AREDS

Vitamina C  
Vitamina E  
Zinco\*  
Rame\*  
 $\beta$ -carotene

### NON AREDS

Vitamina A  
Selenio\*  
Ginko Biloba  
Luteina e zeaxantina  
Estratto di pino  
Carotenoidi  
Vit. B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>  
Acido folico  
Vitamina PP  
Manganese\*  
CoQ10  
Licopene  
Astaxantina  
Resveratrolo  
Zafferano  
Curcumina

\* Cofattori di sistemi enzimatici antiossidanti

## GLI ANTIOSSIDANTI: EFFETTO PRINCIPALE



Neutralizzazione dei radicali liberi

Protezione delle membrane cellulari,  
dei sistemi enzimatici, del DNA e dei  
mitocondri



## GLI ANTIOSSIDANTI

- ❖ **Miglioramento del metabolismo**
- ❖ **Riparazione dei tessuti**
- ❖ **Regolazione dell'omeostasi infiammatoria**
- ❖ **Aumento dell'apporto ematico per**
  - riduzione dell'aggreg. piastrinica
  - deformabilità eritrocitaria
  - vasodilatazione



## UBICHINONE (CoQ10)

- ❖ **Componente mitocondriale e delle membrane lipidiche**
- ❖ **Attività anti-radicali liberi**

**Teoria mitocondriale dell'invecchiamento**

# Carotenoidi

## CARBONIOSI

$\beta$ -carotene  
Licopene



## OSSIGENATI

Xantofille  
Luteina  
Zeaxantina  
Astaxantina

## ASTAXANTINA

- ❖ Appartenente alle xantofille
- ❖ Attività a livello dei fotorecettori
- ❖ Incrementa l'attività delle vit. C ed E
- ❖ Elevata capacità antiossidante:



120g salmone fresco: 0,5-1,1mg  
120g salmone affumicato: 4,5 mg  
Crostacei (guscio)

## LICOPENE BIO

### ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE:

Intercetta le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) inattivando queste molecole e possiede un'elevata capacità scavenger nei confronti dei radicali liberi



### ATTIVITA' ANTI ANGIOGENICA:

- Inibisce la produzione di VEGF
  - Azione anti TNF- $\alpha$  (citochina pro-angiogenesi)
  - Up regulation dell'IL-12 e dell'IFN- $\gamma$  (citochine anti-angiogenesi)
- Inibizione della MMP-2 (proteasi pro-angiogenesi) tramite l'attenuazione del VEGFR2

## $\beta$ -carotene

- ❖ possibile effetto cancerogeno in soggetti a rischio (15 mg/die in forti fumatori e lavoratori dell'amianto)\*
- ❖ pro-ossidante se elevata tensione ed alte concentrazioni di  $O_2$



\* ATBCC e CARET

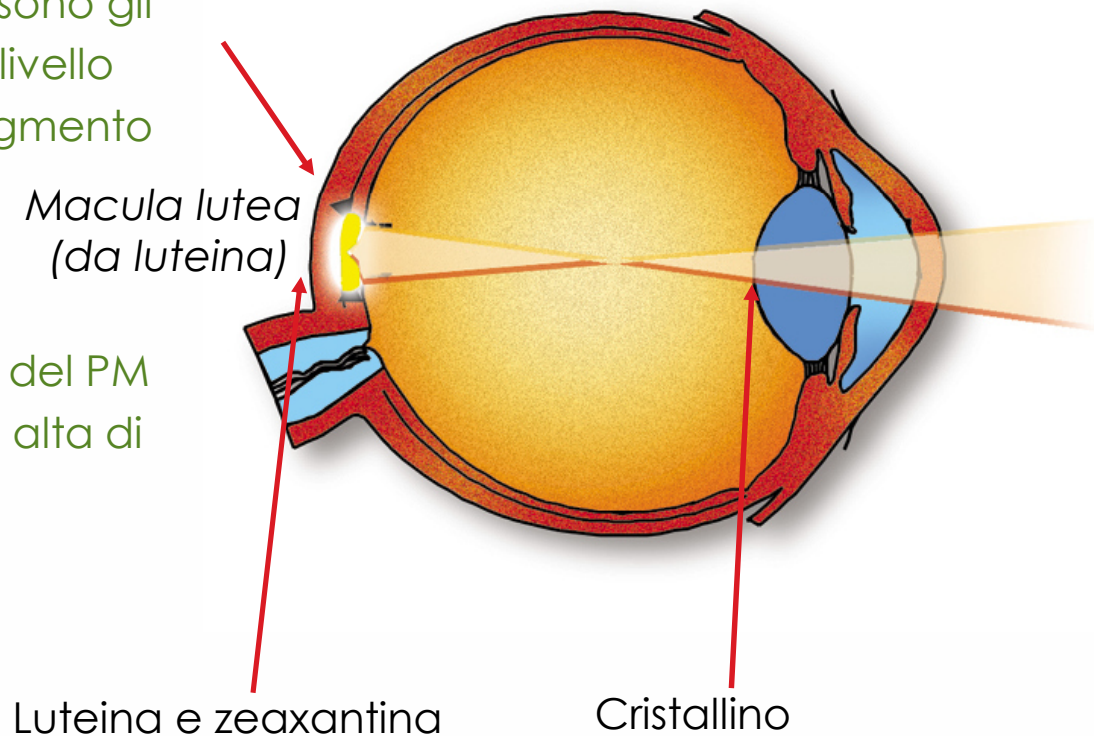


## CHE COS'È LA LUTEINA?

- E' un carotenoide, in particolare una Xantofilla.
- Non possiede attività provitaminica della vitamina A e non è un suo precursore.
- Non è prodotta dall'organismo, ma può essere assunta solo con alimenti o integratori.
- Si converte nel suo isomero di posizione Zeaxantina a livello della fovea.
- E' il principale componente del Pigmento Maculare

## LA LUTEINA E LA ZEAXANTINA SI CONCENTRANO A LIVELLO DELLA MACULA

- La Luteina e la Zeaxantina sono gli unici carotenoidi presenti a livello della macula a formare il Pigmento Maculare.
- La concentrazione a livello del PM è circa 1mM. Circa 1000 più alta di quella sierica.



## PRINCIPALI FUNZIONI DELLA LUTEINA

- Inibizione della perossidazione dei lipidi di membrana;
- Attività antiossidante e scavenger (*radical-trapping activity*) ed effetto quenching nei confronti dell'ossigeno singoletto e tripletto;
- Induzione di enzimi detossificanti;
- Miglioramento delle funzioni del sistema immunitario per azione immunomodulatrice e aumento della immunocompetenza;
- Effetto positivo (*up-regulation*) sulle proteine che regolano la trasmissione informazionale negli interstizi giunzionali;
- Riduzione o inibizione, come altri carotenoidi, della mutagenesi e della trasformazione cellulare (in vitro).

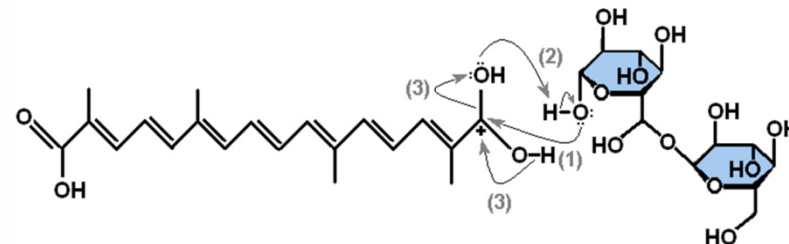


## LUTEINA E ZEAXANTINA

- ❖ **10 mg/die** per 12 mesi di luteina **migliora l' AV** e la **sensibilità al contrasto** nei pazienti con AMD atrofica<sup>1</sup>
- ❖ **pazienti con AMD** trattati per 20 mesi con luteina: **miglioramento delle capacità visive**<sup>2</sup>
- ❖ studio clinico controllato, randomizzato, sull' efficacia di tre **diversi dosaggi** di luteina (2,5 - 5 - 10 mg/die) in **pazienti con AMD**<sup>3</sup>
- ❖ ongoing il **1° studio epidemiologico** per la **AMD** in Europa: informazioni sui **fattori di rischio**<sup>4</sup>

# ZAFFERANO

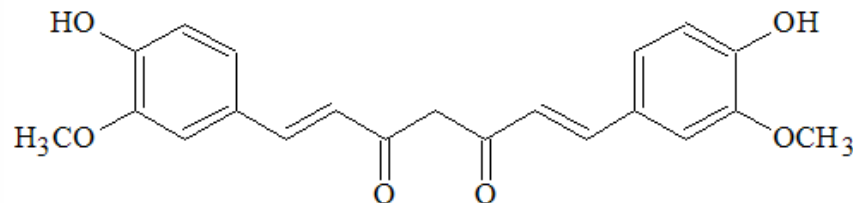
- ❖ Lo zafferano è uno degli alimenti più ricchi di carotenoidi, contiene Luteina, Zeaxantina, Licopene, molti alfa-beta caroteni, vitamine A, B1 e B2.
- ❖ E' dimostrato che lo zafferano:
  - Migliora il flusso ematico
  - Protegge le cellule dai radicali liberi
  - Protegge dal danno fotossidativo
  - Migliora la qualità della visione



Xuan B, 1999 ([J Ocul Pharmacol Ther](#)), Laabich A, 2006 ([Invest Ophthalmol Vis Sci](#)), Maccarone R, 2008 ([Invest Ophthalmol Vis Sci](#)), Falsini B, 2010 ([Invest Ophthalmol Vis Sci](#)), Piccardi M, 2010 ([Evid Based Complement Alternat Med](#))

## CURCUMINA

- ❖ Numerosi pubblicazioni attestano le notevoli proprietà anticancerogene, antinfiammatorie e antiossidanti della Curcumina.
- ❖ Le attività della Curcumina riconosciute in letteratura sono:
  - Neuroprotettiva
  - Antinfiammatoria
  - Antiossidante (anche nei confronti del fotostress)



## RESVERATROLO

**Nelle patologie oculari su base infiammatoria ed angiogenica svolge una triplice attività**

- Effetto antiossidante
  - Protegge cellule EPR dallo stress ossidativo
- Effetto anti-infiammatorio
  - Limita espressione di interleuchine e prostanglandine.
  - Diminuisce chemiotassi e richiamo cellule immunitarie
- Effetto anti-angiogenico
  - Inibisce neovascolarizzazione indotta da VEGF
  - Limita secrezione di VEGF in EPR sottoposte a stress iperglicemico

## ACIDI GRASSI ESSENZIALI

- ❖ Acido linolenico (18:3 $\Omega$ 3): precursore dietetico di EPA e DHA
- ❖ Trasporto di retinoidi attraverso la matrice interfotorecettoriale
- ❖ Fabbisogno totale per gli adulti: 1-2% delle calorie giornaliere; bambini: 3%
- ❖ Composizione delle membrane cellulari: bastoncelli - la più alta % di a.g. poliinsaturi

## TERAPIA NUTRIZIONALE DELL' AMD

**Formulazioni scientificamente e  
quantitativamente più razionali**

**Formulazione "ideale":** antiossidanti, vitamine,  
componenti del pigmento maculare e  
vaso attivi con buona bio-disponibilità  
per i tessuti oculari

**Adeguatezza indice antiossidativo**

Imaging, diagnostica  
e terapia delle  
patologie retiniche



**AREDS**  
Age-Related Eye Disease Study



# STUDIO AREDS: AGE - RELATED EYE DISEASE

**ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY**  
WWW.ARCHOPHTHALMOL.COM  
OCTOBER 2001



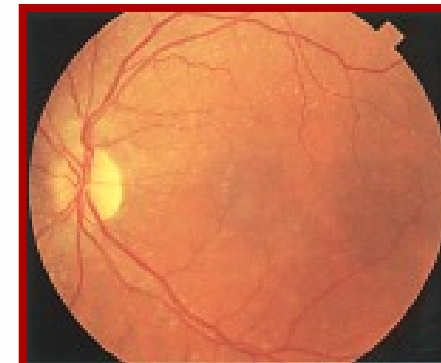
Fundus photograph from AREDS participant showing many large drusen. See page 1417.

SPECIAL ISSUE: WORLDWIDE OPHTHALMOLOGY

<p><b>ARCHIVES EXPRESS</b> A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF HIGH-DOSE SUPPLEMENTATION WITH VITAMINS C AND E, BETA CAROTENE, AND ZINC FOR AMD AND VISION LOSS</p> <p>Page 1417</p>	<p>שנוולדו לאחור הפרייה חוץ גופית הפרעות עיניות ביילודים</p> <p>Page 1523</p>
<p>正常高齢者眼における後部硝子体剥離の初期像の光干渉断層計による評価</p> <p>Page 1475</p>	<p>جیلا تفتيز "ب" و الرمد الربيعي</p> <p>Page 1505</p>
<p>SYMPTOMEN DIE HET LATER ONTSTAAN VAN RETINALE DEFECTEN VOORSPELLEN</p> <p>Page 1483</p>	<p>EFFETTI DELLA CICLOSPORINA A SUI FIBROBLASTI CONGIUNTIVALI</p> <p>Page 1512</p>

COMPLETE TABLE OF CONTENTS ON PAGE 1412

**JAMA & ARCHIVES JOURNALS**  
American Medical Association



CLINICAL SCIENCES

**ARCHIVES EXPRESS**

## A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss

AREDS Report No. 8

Age-Related Eye Disease Study Research Group

**Background:** Observational and experimental data suggest that antioxidant and/or zinc supplements may delay progression of age-related macular degeneration (AMD) and vision loss.

**Objective:** To evaluate the effect of high-dose vitamins C and E, beta carotene, and zinc supplements on AMD progression and visual acuity.

**Design:** The Age-Related Eye Disease Study, an 11-center double-masked clinical trial, enrolled participants in an AMD trial if they had extensive small drusen, intermediate drusen, large drusen, noncentral geographic at-

to follow-up. Comparison with placebo demonstrated a statistically significant odds reduction for the development of advanced AMD with antioxidants plus zinc (odds ratio [OR], 0.72; 99% confidence interval [CI], 0.52-0.98). The ORs for zinc alone and antioxidants alone are 0.75 (99% CI, 0.55-1.03) and 0.80 (99% CI, 0.59-1.09), respectively. Participants with extensive small drusen, nonextensive intermediate size drusen, or pigment abnormalities had only a 1.3% 5-year probability of progression to advanced AMD. Odds reduction estimates increased when these 1063 participants were excluded (antioxidants plus zinc: OR, 0.66; 99% CI, 0.47-0.91; zinc: OR, 0.71; 99% CI, 0.52-0.99; antioxidants: OR, 0.76; 99% CI, 0.55-1.05). Both zinc and an-



## AREDS: LO STUDIO



<b>PARTECIPANTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=4.757 partecipanti, 55-80 anni. Divisi in 4 categorie a secondo dello stato di avanzamento della DMLE</li> </ul>
<b>DURATA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\cong</math> 7 anni</li> </ul>
<b>INTEGRATORI TESTATI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vit C: 500 mg;</li> <li>• Vit E: 400 IE;</li> <li>• BC: 15 mg;</li> <li>• Zn: 80 mg (ossido di zinco);</li> <li>• Cu: 2 mg (ossido di rame)</li> </ul> <p style="text-align: right;">Ai partecipanti dello studio è stato somministrato uno dei 4 trattamenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) solo Zinco;</li> <li>2) Solo antiossidanti;</li> <li>3) Antiossidanti e zinco in combinazione</li> <li>4) placebo</li> </ol>
<b>ULTERIORI SCOPI DELLA RICERCA</b>	<p>AREDS include una componente osservazionale sulle abitudini alimentari giornaliere dei partecipanti</p>



## AREDS: I RISULTATI



**Lo studio ha rilevato che alte dosi di antiossidanti vitamine e minerali assunte per via orale, riducono il rischio di progressione nella forma avanzata di DMLE del **25%**, ed il rischio di una moderata perdita della visione del **19%**.**

**Gli stessi ingredienti non hanno un effetto altrettanto significativo nella progressione della cataratta**

## AREDS: I RISULTATI

### Report N.23

Omega-3 & progressione di DMLE

Valutazione di un'associazione di un'integrazione di omega-3 e pesce con l'incidenza di AMD neovascolare e atrofia geografica centrale durante lo studio AREDS.



### RISULTATI:

Questo report documenta una relazione inversa di EPA e EPA+DHA con la progressione di atrofia geografica centrale tra i partecipanti dell'AREDS con moderato rischio.

Partecipanti con drusen bilaterali che riportavano i più alti livelli di EPA e EPA+DHA hanno avuto una riduzione del 50% di progressione di atrofia geografica centrale rispetto al gruppo di confronto

## AREDS 2: DISEGNO DELLO STUDIO

<b>PARTECIPANTI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>N \geq 4000</math> partecipanti di età compresa tra 50 e 85 anni, che al momento dell'arruolamento avevano:<ol style="list-style-type: none"><li>1) Larghe drusen bilaterali oppure</li><li>2) larghe drusen in un occhio e DMLE avanzata (DMLE neovascolare o atrofia geografica centrale) nell'altro occhio</li></ol></li></ul>
<b>DURATA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 5</math> years</li></ul>
<b>INTEGRATORI TESTATI (mg/DIE)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Softgel (L/Z): Lutein: 10 mg + Zeaxathin: 2 mg;</li><li>• Softgel (EPA/DHA): EPA: 350 mg; DHA: 650 mg</li><li>• Tablet: AREDS1; AREDS-1 (-BC), AREDS-1 (-Zn); AREDS-1 (-BC&amp; - Zn)</li></ul>

**L / Z  
10mg / 2mg**

**DHA + EPA  
1 g**

**Combination  
DHA + EPA + L/Z**

**Placebo**

1000 pazienti

1000 pazienti

1000 pazienti

1000 pazienti

**4000 pazienti**

**No trattamento con Formula AREDS I**

**Trattamento con Formula AREDS I**

**1600 pazienti**

**2400 pazienti**

**Formula originale AREDS I**

**AREDS I senza  $\beta$ -carotene**

**AREDS I con meno zinco**

**AREDS I senza  $\beta$ -carot., con meno zinco**

600 pazienti

600 pazienti

600 pazienti

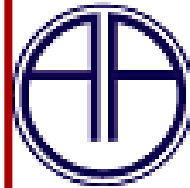
600 pazienti

20 –70 centri

2 anni arruolamento (inizio Giugno 2006) / 5 anni follow-up

7 anni durata dell'intero studio

## AREDS e



American  
Academy of  
Ophthalmology

I risultati dello studio AREDS sono stati inclu' AAO nelle **guidelines** per il trattamento della AMD. Ai pazienti affetti dalla **forma intermedia ed avanzata** della patologia (**categorie 3 e 4**) si prescrive l'uso di vitamine e minerali antiossidanti come si dalda protocollo AREDS.

## Rischio di mortalità tra fumatori riceventi $\beta$ -carotene

e terapia delle  
patologie retiniche



Due studi condotti su persone ad alto rischio di cancro ai polmoni (fumatori e lavoratori di amianto) riferiscono di una incidenza crescente di cancro e mortalità nelle persone trattate con:

**Vitamin A +  $\beta$ -carotene**

Omenn GS et al. **Effects of a combination of  $\beta$ -carotene and vitamin A** on lung cancer and cardiovascular disease.  
*N Engl J Med. 1996, 334:1150-1155.*

**Vitamin E +  $\beta$ -carotene**

The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. **The effect of vitamin E and  $\beta$ -carotene** on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers.  
*N Engl J Med. 1994, 330: 1029-1035.*

Entrambe le formulazioni impiegate non contengono la Vitamina C, presente in concentrazione ridotta nei fumatori.

La **vitamina C** è componente **indispensabile nel processo di spegnimento dei radicali** attraverso la catena di vitamine e carotenoidi.

In tale processo **Vit E**, Carotenoidi e **Vit C** giocano un ruolo sinergico oltre che interdipendente.

## EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTIOSSIDANTI

- ❖ Anemia emolitica (Cu)
- ❖ Vomito, diarrea, convulsioni (Zn, Cu)
- ❖ Perdita di capelli e unghie (Se)
- ❖ Simil-Parkinsonismo e Mal. di Wilson (Mn)
- ❖ Alterazione risposta immunitaria cell-mediata (Vit E)
- ❖ Danni al fegato (niacina)

## EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTIOSSIDANTI

### ❖ Monitorare:

- Pz. diabetici (intolleranza del glucosio con lo Zn)
- Pz. in tp. con aspirina (Vit. E aumenta il rischio di emorragie)
- Pz. in tp. con statine (Vit. E: ↓ HDL)
- Pz. fumatori (Rischio β-carotene)