

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 1  
2015

INTERNATIONAL JOURNAL OF

---

**EXPERIMENTAL**

---

**& CLINICAL**

---

**RESEARCH**

---

---

**EXPO 2015: un "occhio" alla nutrizione  
per una "vista" a 360 gradi**

*A.F.G. Cicero, A. Colletti*



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)  
A. Arun (Ireland)  
M. Basaronoglu (Turkey)  
P. Bucher (Switzerland)  
F. Cardia Salman (Brazil)  
A. Ceriello (Spain)  
J. Freire de Carvalho (Brazil)  
J.C. Kasky (Uk)  
M. Kubal (India)  
J. Reyes Llorena (Cuba)  
M. Miravittles (Spain)  
R. Mendez (Puerto Rico)  
D. Mona (Switzerland)  
G. Popovic (Serbia)  
F. Polverino (Usa)  
M. Scarpellini (Italia)  
T. Sapundzhieva (Bulgaria)  
P. Tonino (Usa)  
E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)  
Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:  
**Titolo**

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Pian Scairolo 11  
6915 Pambio Noranco  
Lugano (Switzerland)

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# EXPO 2015: un “occhio” alla nutrizione per una “vista” a 360 gradi

---

A.F.G. CICERO, A. COLLETTI

---

## Background

**L**l 2015 è l'anno di EXPO a Milano, il cui tema portante è l'alimentazione e la nutrizione, con un'attenzione particolare alla salute e alla prevenzione. In questo contesto non può sfuggire la presenza di interventi scientifici in EXPO 2015 ed eventi correlati sul tema della prevenzione della salute oculare.

Una delle patologie oculari maggiormente influenzate dalla scelta degli alimenti nel corso della vita, e una delle più importanti dal punto di vista dell'epidemiologia e dell'impatto sanitario è la degenerazione maculare senile (DMS) [1].

La DMS è una patologia degenerativa progressiva che interessa principalmente la macula, la regione centrale della retina coinvolta nella visione centrale [2], ed è la principale causa di cecità nei paesi sviluppati essendo responsabile di circa il 50% dei casi [3].

La perdita di vista interessa usualmente gli stadi avanzati della malattia, definiti come DMS neovascolare (o essudativa) e atrofia geografica (“late dry”). Nella prima forma la neovascolarizzazione della corioide irrompe nella retina neurale con stravasamento di fluidi, lipidi e sangue, fino a riorganizzazione fibrosa. Nel secondo caso si ha una atrofia progressiva di epitelio retinico pigmentato, coriocapillare e fotorecettori [4].

Nell'arco di 5 anni, fino al 5% dei pazienti con DMS precoce progredisce agli stadi più tardivi, aumentando fino al 15% in 15 anni [5,6]. Circa 2,5 milioni di soggetti anziani sono affetti da DMS avanzata in Europa [7]. Negli Stati Uniti l'incidenza

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

### Corresponding Author

*Arrigo F.G. Cicero, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna, Italy. Tel.: +39 0512142224;  
Fax: +39 051390646, E-mail: arrigo.cicero@unibo.it*

**Key words:** *degenerazione maculare senile, prevenzione, luteina, zeaxantina, antiossidanti*

annuale di DMS avanzata è di 3,5 per 1.000 nei soggetti con età superiore a 50 anni equivalenti a 293.000 nuovi casi per anno, essendo del 38% superiore nelle donne rispetto agli uomini: poi l'incidenza quadruplica per ogni decade di età [8].

Per l'invecchiamento progressivo della popolazione generale, la malattia sta quindi diventando un importante problema rilevante per i sistemi sanitari nazionali, avendo peraltro un forte impatto sulla qualità della vita e sul grado di indipendenza degli anziani affetti. Come per la maggior parte delle patologie cronico-degenerative invalidanti, la risposta migliore a questo problema si trova sicuramente nella prevenzione e soprattutto nell'intervento precoce.

L'eziologia della DMS è complessa e la patogenesi deriva dalla combinazione di fattori genetici e ambientali, fra i principali quelli alimentari (Figura 1) [9].

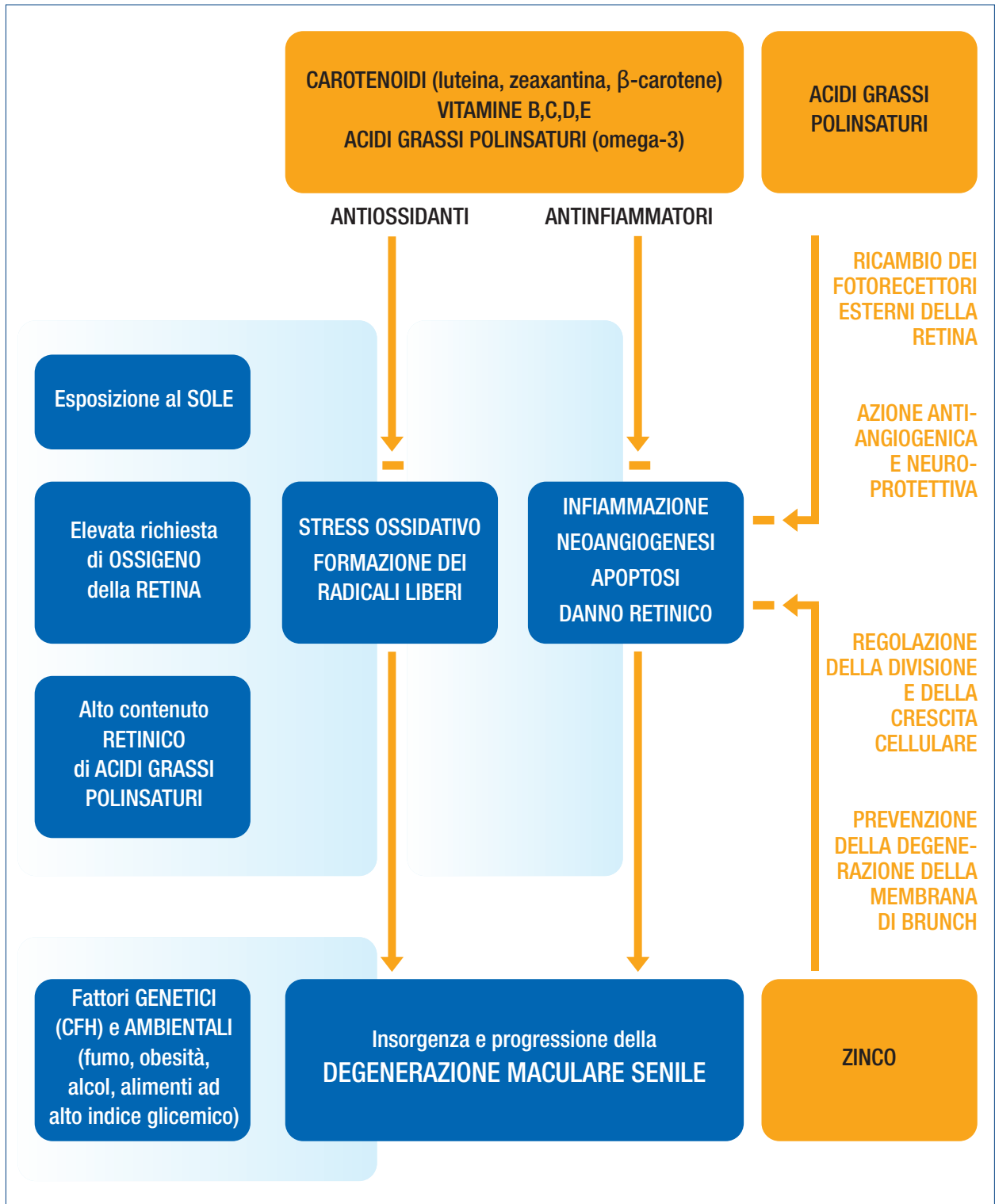


Fig. 1 – Schema generale di interazione fra fattori di rischio, nutrienti e rischio di incidenza e aggravamento della DMS.

I geni maggiormente suscettibili sembrano essere quelli codificanti il Fattore H del complemento (*CFH*) e *LOC387715/HTRA1* <sup>[10,11]</sup>: la variante Y402H di *CFH* aumenta il rischio di DMS di 11 volte e la variante A69S di *LOC387715* fino a 15 volte. Se compresenti, queste variabili contribuiscono alla DMS avanzata in più dell'80% dei casi <sup>[12,13]</sup>. L'infiammazione e lo stress ossidativo, particolarmente influenzati dalle abitudini dietetiche, hanno un ruolo fondamentale nella genesi ed evoluzione della DMS <sup>[14,15]</sup>. La retina è particolarmente suscettibile allo stress ossidativo per il suo alto consumo di ossigeno, l'alto contenuto tissutale di acidi grassi polinsaturi e l'esposizione alla luce visibile <sup>[16]</sup>. Alcuni micronutrienti possono contrastare questi fenomeni. Per esempio, gli antiossidanti, e in particolare i carotenoidi luteina e zeaxantina, sembrano modulare i sistemi di difesa e riparazione che intervengono in risposta allo stress ossidativo.

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 hanno azioni antiangiogeniche, antivasoproliferative e neuroprotettive, effetti potenzialmente utili per modulare processi implicati nella patogenesi di malattie proliferative e degenerative della retina come la DMS. Le membrane dei fotorecettori retinici infatti contengono alte concentrazioni di acido docosaesaenoico (DHA), mentre l'acido eicosapentaenoico (EPA) ha proprietà vasoregatorie e antinfiammatorie <sup>[17]</sup>.

In questo contesto, l'obiettivo di questa breve *review* è il tentativo di sintesi delle evidenze epidemiologiche disponibili circa i nutrienti associati a sviluppo e prognosi della DMS, nonché delle evidenze derivate dai principali *trial* di intervento con supplementazione di alte dosi di micronutrienti sugli stessi *outcome*.

### **Micronutrienti e DMS: dall'epidemiologia ai *trial* di intervento**

I fattori di rischio per lo sviluppo e il peggioramento della DMS sono classificati in reversibili e irreversibili. Il principale è costituito dall'età: l'incidenza della DMS è maggiore del 10% negli ultraottantenni <sup>[18]</sup>. Fattori di rischio oculari sono costituiti dalla pigmentazione scura dell'iride <sup>[19]</sup>, dall'ipermetropia <sup>[20]</sup> o da un precedente intervento di cataratta <sup>[21]</sup>.

Riguardo ai fattori di rischio reversibili (Tabella 1), un sano

stile di vita, caratterizzato da dieta equilibrata, regolare attività fisica e cessazione dell'abitudine tabagica, è associato a una netta diminuzione della prevalenza della DMS in donne in post-menopausa <sup>[22]</sup>. In particolare, il fumo di sigaretta è un fattore di rischio indipendente e dose-dipendente per lo sviluppo di DMS <sup>[23]</sup> e per la sua progressione, in particolare in soggetti con la forma neovascolare della malattia <sup>[24]</sup>.

Anche l'obesità sembra avere un ruolo nella patogenesi, tuttavia sono necessari ulteriori studi per determinare la correlazione tra perdita di peso e prevenzione della DMS <sup>[25]</sup>.

Tra i macronutrienti, l'assunzione di alcol e l'indice glicemico degli alimenti sono i più importanti fattori di rischio per la DMS. Infatti, una revisione sistematica ha concluso che l'alto consumo di alcolici (> 3 bicchieri/giorno) è associato a un rischio aumentato di DMS precoce <sup>[26]</sup>. L'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico è stato chiaramente correlato allo sviluppo della DMS, probabilmente sia a causa dell'effetto tossico diretto dell'iperglicemia sui vasi retinici, sia per l'effetto di induzione dell'infiammazione vascolare da parte del glucosio circolante <sup>[27]</sup>.

Fattori protettivi per la DMS sono alcuni micronutrienti e in particolare alcuni antiossidanti e minerali, gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) e la vitamina D.

Negli ultimi anni è stata messa in evidenza l'associazione tra elevati valori di omocisteinemia e il rischio di DMS <sup>[28,29,30]</sup>. Nel "Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular study" il trattamento con vitamina B6, B12 e acido folico ha ridotto il rischio di sviluppare DMS <sup>[31]</sup>; tuttavia, sono necessari ulteriori *trial* clinici randomizzati per confermare il ruolo della vitamina B nella DMS.

Seddon *et al.* hanno studiato la correlazione tra l'assunzione con la dieta di vitamina D e lo sviluppo di DMS in 14 coppie di gemelli monozigoti con fenotipi discordanti di DMS: i gemelli che hanno assunto una maggiore quantità di vitamina D ( $200,3 \pm 18,5$  IU/die *versus*  $170,9 \pm 16,9$  IU/die rispettivamente,  $p = 0,01$ ) hanno presentato una DMS precoce, ma meno severa rispetto agli altri, con valori corretti per fumo ed età: la vitamina D quindi, insieme alla suscettibilità genetica, è coinvolta nell'eziologia della DMS e ne può influenzare la gravità <sup>[32]</sup>. Ulteriori studi hanno valutato la possibile associazione tra i livelli di vitamina D sierica o la sua assunzione con la dieta e il ritardo dello sviluppo o della progressione della DMS,

Fattori di rischio potenzialmente reversibili	Azione	Possibili effetti positivi associati
Fumo	Cessazione del fumo	↓ Rischio di patologie cardiovascolari e di cancro
Sovrappeso / obesità	Perdita di peso	↓ Rischio di patologie cardiovascolari, di diabete mellito di tipo II e di cancro
Alimenti con alto indice glicemico	Miglioramento nella scelta dei carboidrati	↓ Rischio di diabete mellito di tipo II
Iperglicemia	Miglioramento nella scelta dei carboidrati, perdita di peso, riduzione dell'assunzione di alcol	↓ Rischio di diabete mellito di tipo II
Abuso di alcol	Riduzione dell'assunzione di alcol	↓ Rischio di patologie cardiovascolari, di diabete mellito di tipo II e di cancro
Bassa assunzione di vitamina C Bassa assunzione di vitamina E Bassa assunzione di vitamina A	Aumento dell'assunzione con la dieta e con integratori adeguatamente dosati	Effetti non chiari
Bassa assunzione di vitamina D	Aumento dell'assunzione con la dieta ed esposizione al sole	↓ Rischio di osteoporosi e probabilmente del rischio cardiovascolare
Bassa assunzione di acidi grassi polinsaturi	Aumento dell'assunzione con la dieta, eventualmente uso di integratori adeguatamente dosati	↓ Rischio di patologie cardiovascolari
Bassa assunzione di zinco	Aumento dell'assunzione con la dieta	Effetti non chiari

**Tabella 1** – Fattori di rischio associati allo sviluppo della degenerazione maculare senile.



ma, nonostante qualche *outcome* positivo, questi *trial* clinici non sono riusciti a dimostrare un'associazione significativa con la DMS avanzata [33,34].

Altre componenti dietetiche in grado di prevenire o ritardare la progressione della DMS sono gli antiossidanti. Nel *Rotterdam Study* l'assunzione di antiossidanti, zinco e acidi grassi polinsaturi omega-3 in quantità maggiori rispetto alla media della popolazione è associata al 35% in meno del rischio di incidenza della DMS in pazienti con alto rischio genetico, in assenza di segni di DMS all'arruolamento [35]. Tuttavia, i soggetti che assumevano spontaneamente più antiossidanti erano anche quelli con un migliore stile di vita, una dieta complessivamente più sana, meno esposti a fumo di sigaretta e che svolgevano più attività fisica, tutti fattori correlati a una migliore prognosi della patologia oculare.

Lo studio AREDS (*Age-Related Eye Disease study*) è stato il primo *trial* clinico randomizzato e controllato su larga scala a dimostrare i benefici dell'assunzione di vitamine e minerali nel prevenire la progressione della DMS da intermedia ad avanzata: i partecipanti hanno ricevuto un supplemento alimentare costituito principalmente da antiossidanti, quali vitamina C (500 mg), vitamina E (400 IU),  $\beta$ -carotene (15 mg) e zinco (80 mg di ossido di zinco e 2 mg di ossido di rame). Il rame è stato aggiunto alle formulazioni AREDS contenenti zinco per prevenire l'anemia da carenza di rame, una condizione talora associata all'assunzione di elevate quantità di zinco.

Come chiaramente comprensibile al lettore, questi livelli di antiossidanti e di zinco sono notevolmente superiori rispetto alle dosi contenute nei multivitaminici *standard* e sono difficili da ottenere solo con la dieta, per quanto equilibrata e sana. Nello specifico, i soggetti trattati con il prodotto attivo nel corso dello studio hanno assunto il 1.600% della dose giornaliera consigliata di  $\beta$ -carotene, il 700% di acido ascorbico, il 1.300% di  $\alpha$ -tocoferolo e il 500% di zinco. I risultati hanno mostrato una riduzione del 25% del rischio di progressione della DMS alla forma avanzata a 5 anni. Inoltre, il rischio di peggiorare l'acuità visiva di tre o più diottrie è risultato ridotto del 19% [36].

Anche i carotenoidi luteina e zeaxantina, quali componenti principali del pigmento della macula, sono stati presi in considerazione per prevenire l'insorgenza e la progressione della

DMS [37]. I dati dello studio AREDS hanno mostrato che l'assunzione di un'elevata quantità di luteina/zeaxantina nella dieta era un fattore indipendentemente associato a una diminuita probabilità di sviluppare DMS neovascolare, atrofia geografica e drusen estesi [38].

Nel *Rotterdam Study* l'assunzione dietetica di elevate quantità di zinco, acidi grassi polinsaturi omega-3,  $\beta$ -carotene e luteina/zeaxantina era in grado di ridurre l'incidenza di DMS precoce in soggetti con varianti genetiche associate a un aumentato rischio di DMS [39]. Infatti, una dieta *standard* bilanciata garantisce un quantitativo di sostanze protettive adeguato per la popolazione generale, ma non sufficiente per soggetti più fragili con particolari fattori di rischio genetici [40]. Questa osservazione è stata confermata anche dai dati pubblicati recentemente dallo studio AREDS2, un ampio e complesso *trial* clinico randomizzato disegnato con lo scopo di valutare gli effetti di luteina/zeaxantina e/o degli acidi grassi polinsaturi omega-3 sulla prognosi della DMS. I pazienti trattati con luteina/zeaxantina sono risultati protetti nei confronti della progressione della DMS (HR 0,91; IC 95% 0,82-1,00;  $p < 0,06$ ), effetto ancora più evidente in soggetti con una bassa assunzione di questi antiossidanti con la dieta (HR 0,73; IC 95% 0,59-0,94;  $p = 0,01$ ) (Figura 2) [41,42]. Peraltro luteina/zeaxantina rispetto al  $\beta$ -carotene sono associate a una riduzione del rischio di grave perdita dell'acuità visiva (Figura 3), oltre che a un rischio assente di sviluppare neoplasie polmonari nei fumatori. Una recente meta-analisi ha confermato l'efficacia protettiva di questi carotenoidi nei confronti della DMS tardiva [43].

Tuttavia, i pazienti con DMS tardiva sono usualmente anziani, poco disposti a cambiare le loro abitudini alimentari e inoltre alcuni alimenti ricchi di luteina e zeaxantina, come le uova, possono essere controindicati alla loro età a causa dell'alto contenuto di colesterolo, che può aumentare il rischio di patologie cardiovascolari.

Numerosi studi hanno inoltre constatato che il pesce e gli acidi grassi polinsaturi omega-3 sono in grado di contrastare la progressione della DMS a differenti stadi; infatti, elevate concentrazioni di DHA sono presenti nelle membrane dei fotorecettori retinici, mentre gli EPA possiedono proprietà vasoregatorie e antinfiammatorie. Gli omega-3 hanno infatti azione antiangiogenetica, antiproliferativa e neuroprotettiva nelle patologie retiniche proliferative e degenerative [44].

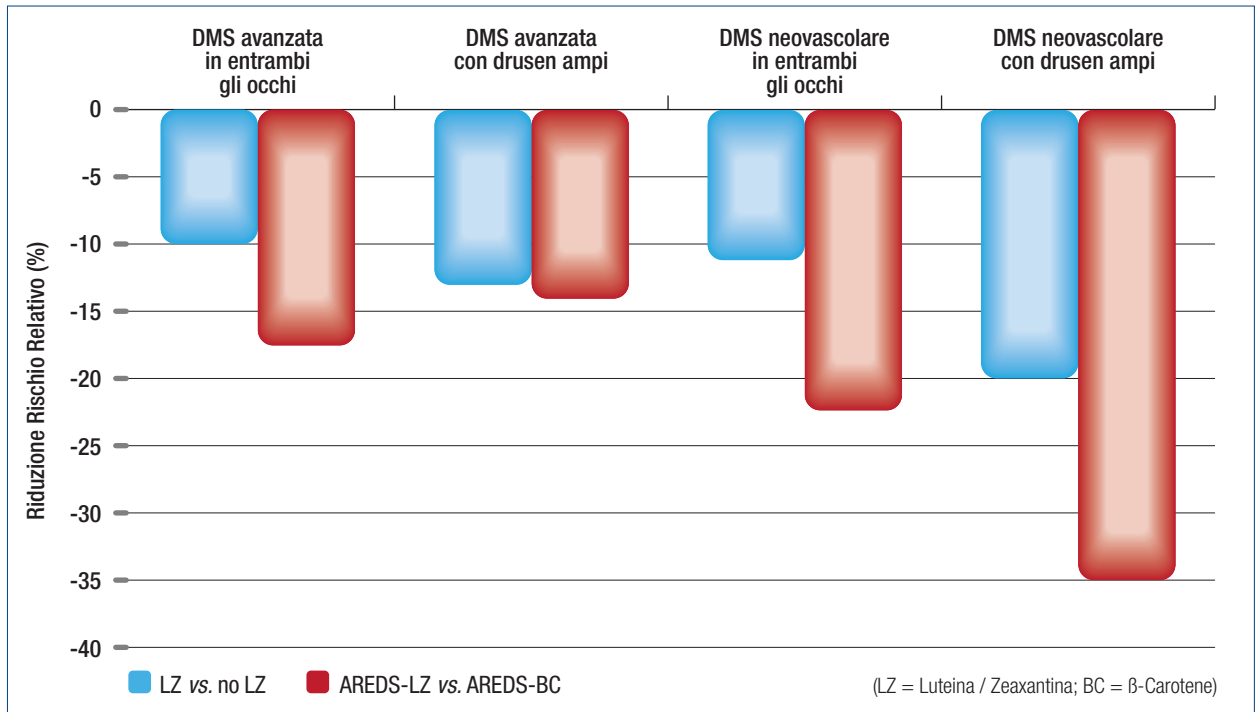


Fig. 2 – Differenze significative nella prevenzione di alcune forme di DMS avanzata in pazienti trattati con supplemento tipo AREDS +/- associato a luteina/zeaxantina e in pazienti trattati o non trattati con sola luteina/zeaxantina.

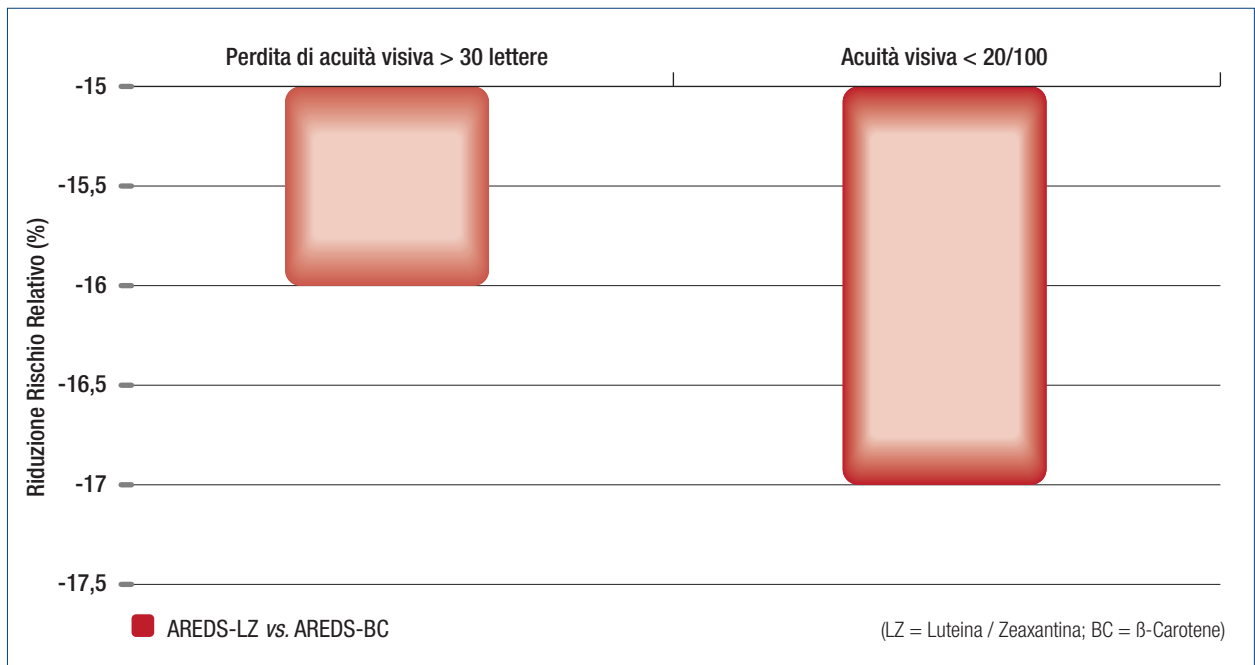


Fig. 3 – Prevenzione del peggioramento della perdita di acuità visiva associata a DMS in pazienti assumenti il supplemento AREDS con luteina/zeaxantina e quelli assumenti il supplemento AREDS con  $\beta$ -carotene.

Inoltre, possono influenzare i fattori patogenetici implicati nella neovascolarizzazione retinica. Lo studio AREDS ha indicato che i soggetti con più alto consumo di DHA e EPA, confrontati con quelli con il più basso, hanno il 30% in meno di rischio di progressione a DMS avanzata, anche dopo 12 anni di *follow-up* [45,46].

I dati provenienti da un'ampia coorte di donne non affette da DMS al *baseline* hanno indicato che il consumo regolare di DHA, EPA e pesce è associato a una significativa riduzione dell'incidenza di DMS (rischio di insorgenza di una DMS visivamente significativa ridotto del 35-45% a 10 anni di *follow-up*), suggerendo una loro utilità nella prevenzione primaria della patologia [47].

Lo studio ALIENOR, condotto su soggetti anziani francesi, ha confermato i dati precedenti, concludendo che il consumo di elevate quantità di acidi grassi polinsaturi è associato a un rischio ridotto di sviluppare DMS, in particolare la DMS precoce e neovascolare [48].

In modo simile, numerosi altri studi hanno sostenuto che l'elevata assunzione con la dieta di omega-3 riduce la progressione della DMS dal 30% al 59% [49,50].

Lo studio AREDS2 non è riuscito a osservare dei significativi vantaggi legati all'assunzione di acidi grassi polinsaturi.

La spiegazione può essere legata alla dose relativamente bassa di EPA e DHA, che equivale "solo" al 100% della dose giornaliera consigliata [51], confrontata alle dosi molto più elevate usate negli altri studi; inoltre, la biodisponibilità degli acidi grassi polinsaturi può essere inferiore in pazienti più anziani, come quelli arruolati nello studio AREDS2, rispetto ai soggetti più giovani: la supplementazione è stata quindi relativamente sottodosata in questo gruppo di pazienti [52]. Ciò non toglie che il razionale della supplementazione in omega-3 persiste, specie in soggetti anziani sotto-alimentati.

## Discussione

I dati sopra discussi mostrano come l'assunzione di elevate quantità di alcuni nutrienti per un periodo prolungato (anni) sia uno strumento efficace nel ridurre l'incidenza di DMS o almeno nel ritardare la progressione verso le forme più avanzate [53].

Gli studi epidemiologici forniscono indicazioni qualitative sui tipi di nutrienti che possono avere un impatto positivo sulla salute oculare della popolazione generale, ma non la dose giornaliera necessaria a raggiungerla, in particolare per i pazienti con un alto rischio genetico per lo sviluppo della DMS. Dati quantitativi possono derivare solo da *trial* di intervento nei quali la supplementazione con micronutrienti sia standardizzata e il rischio genetico dei soggetti valutato a priori.

In particolare, è sempre più evidente che un corretto stile di vita e una dieta sana e bilanciata, ricca di carotenoidi e luteina/zeaxantina (ad esempio, verdure a foglia verde-scura come gli spinaci e il cavolo o color arancione come le carote e la zucca) e acidi grassi polinsaturi (ad esempio l'olio di pesce, specie di salmone, trota, tonno, aringhe e sardine), migliora la prognosi di soggetti ad alto rischio di sviluppare la DMS.

Tuttavia, è davvero difficile assumere con la sola dieta bilanciata tutti questi principi attivi in modo continuo e costante, a causa dei costi, della disponibilità dei prodotti e della necessità di adattare il modo di cucinare gli alimenti per non impoverirli delle molecole protettive e i pazienti anziani sembrano faticare a cambiare le loro abitudini alimentari [54].

Inoltre, solo dosi veramente elevate, come quelle testate negli studi AREDS [41, 42, 46], hanno mostrato chiaramente di essere efficaci a livello preventivo, mentre un'alimentazione supplementata in modo non specifico difficilmente provvederà le quantità adeguate per una prevenzione efficace.

Tuttavia, anche i grandi *trial* clinici di intervento spesso non consentono di trarre conclusioni univoche e definitive perché ad ora questi hanno selezionato i soggetti arruolati prevalentemente sulla base delle loro caratteristiche, studiando in modo marginale le loro abitudini e necessità dietetiche, fattori potenzialmente confondenti importanti.

È infatti molto probabile che alcuni risultati non particolarmente soddisfacenti, osservati nei grandi *trial* di intervento con nutraceutici ad alto dosaggio, siano stati legati al fatto che la supplementazione possa avere effetti minori in soggetti che abbiano alla base abitudini alimentari estreme (in senso negativo): a titolo di esempio, un recente ampio studio americano ha dimostrato che pazienti con dieta globalmente simile al *pattern* asiatico/mediterraneo (ricco in vegetali e pesce) hanno un ridotto rischio di sviluppare DMS precoce (OR = 0,74; IC 95% 0,59-0,91) e avanzata (OR = 0,38; IC 95% 0,27-0,54) rispetto

a chi è più lontano da questo tipo di alimentazione. Infatti, per chi ha un pattern dietetico più americano (ricco di carni rosse, carni lavorate, uova, latticini, farine raffinate) rispetto a uno più salutare il rischio era drammaticamente aumentato sia per lo sviluppo di DMS precoce (OR = 1,56; IC 95% 1,18-2,06) che avanzata (OR = 3,70, IC 95% 2,31-5,92).<sup>[55]</sup>

Un altro comune errore di valutazione è di stimare l'assunzione di acidi grassi polinsaturi sulla base di questionari dietetici che non diano informazioni sulle modalità di cottura, che possono causare la perdita di acidi grassi polinsaturi non-ossidati o la riduzione della loro biodisponibilità, rendendo quindi la supplementazione dietetica insufficiente a determinare un'influenza significativa sugli *outcome* clinici.

Infine, è importante notare che i fattori di rischio reversibili per la DMS, a partire da quelli dietetici, sono gli stessi coinvolti nello sviluppo delle patologie cardiovascolari e del cancro (Tabella 1); di conseguenza, un intervento educativo per ridurre l'incidenza e la progressione della DMS può avere allo stesso tempo effetti molto positivi sulla salute generale, dato sfruttabile per convincere il paziente a intraprendere una modificazione dello stile di vita e il mantenimento dello stesso nel tempo.

## Conclusioni

Nell'anno di EXPO 2015 dedicato alla dieta e agli alimenti, è necessario rivalutare il ruolo della nutrizione nella prognosi di patologie oculari invalidanti come la DMS con una forte consapevolezza delle sue potenzialità come dei suoi limiti. Infatti, attualmente l'unico approccio possibile per ridurre il rischio genetico della DMS consiste nel modificare i fattori di rischio ambientali: i risultati ottenuti sono incoraggianti, consentendo di prevenire o almeno ritardare l'insorgenza e la progressione della patologia.

Gli studi clinici, e in particolare AREDS2, hanno dimostrato che alti dosaggi di antiossidanti (specie luteina/zeaxantina) favoriscono un miglioramento della prognosi della DMS; inoltre, la vitamina B, la vitamina D, lo zinco e gli acidi grassi polinsaturi omega-3 stanno emergendo come potenziali fattori protettivi. Quindi, nella pratica clinica è necessario fornire ai soggetti con elevato rischio genetico per lo sviluppo della DMS indicazioni adeguate inerenti lo stile di vita e la dieta da integrarsi con supplementi dietetici "evidence-based" adeguatamente dosati al fine di prevenire o ritardare le conseguenze sulla vista di questa patologia.

## Bibliografia

1. Cicero AFG, Tartagni E. Diet, dietary supplements and age-related macular degeneration (AMD). *Nutrafoods* 2014;13(1):5-11.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
4. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728-38.
5. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, et al. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:1092-7.
6. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
7. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-35.
8. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late stage age-related macular degeneration in American whites: systematic re-

- view and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015 Apr;6. Pii: S0002-9394(15)00191-9
9. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1474-85.
  10. Despriet DD, Klaver CC, Witteman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2006;296:301-9.
  11. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
  12. Francis PJ, Zhang H, Dewan A, et al. Joint effects of polymorphisms in the HTRA1, LOC387715/ARMS2, and CFH genes on AMD in a Caucasian population. *Mol Vis* 2008;14:1395-400.
  13. Joachim ND, Mitchell P, Kifley A, Wang JJ. Incidence, progression, and associated risk factors of medium drusen in age-related macular degeneration: findings from the 15-year follow-up of an Australian cohort. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr 2. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0498.
  14. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
  15. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, et al. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:32.
  16. Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45:115-34.
  17. Elliott JG, Williams NS. Nutrients in the battle against age-related eye diseases. *Optometry* 2012;83:47-55.
  18. 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.
  19. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
  20. Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, et al. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993; 100:1009-13.
  21. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:2020-5.
  22. Mares JA, Volland RP, Sondel SA, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011;129:470-80.
  23. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276:1141-6.
  24. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et al. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193-6.
  25. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2007;52:180-95.
  26. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707-15.
  27. Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:18-53.
  28. Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, et al. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:565-9.
  29. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, et al. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:201-3.
  30. Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM, et al. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:344-6.
  31. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.
  32. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR, et al. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology* 2011; 118:1386-94.
  33. Millen AE, Volland R, Sondel SA, et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:481-9.
  34. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125:661-9.
  35. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
  36. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
  37. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:184-9.
  38. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225-32.
  39. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:758-66.
  40. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000253.
  41. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-15.
  42. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):142-9.
  43. Ma L, Dou HL, Wu YQ, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107:350-9.
  44. Sangiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:87-138.

45. Sangiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671-9.
46. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD, et al. Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1601-7.
47. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, et al. Dietary  $\omega$ -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:921-9.
48. Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 2011;52:6004-11.
49. Chua B, Flood V, Rohtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:981-6.
50. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:826-33.
51. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012;10(7):2815.
52. Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci* 2012;8(5):784-93.
53. Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(4):487-93.
54. Gopinath B, Flood VM, Kifley A, et al. Smoking, antioxidant supplementation and dietary intakes among older adults with age-related macular degeneration over 10 years. *PLoS One* 2015;10(3):e0122548.
55. 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.e1.



