

# OCCHIO ALLA RETINA



## IL MAGAZINE ITALIANO SULLE MALATTIE DELLA RETINA

**p.04** NUTRACEUTICI E OFTALMOLOGIA  
Incontri possibili tra due mondi lontani

**p.12** CASO CLINICO 1 – Approccio  
Integrato nel trattamento dell'EMD

**p.19** CASO CLINICO 2 – Approccio  
Integrato nel trattamento dell'EMD

**p.26** CASO CLINICO 3 – Approccio  
Integrato nel trattamento dell'EMD

**p.31** CASO CLINICO 4 – Valutazione ed  
introduzione dei nutraceutici nel  
trattamento della CSC

**p.36** SCIENTIFIC REPORT – Il potenziale  
terapeutico della Curcuma in Oftalmologia

**p.48** SCIENTIFIC REPORT – Meliloto e  
potenzialità terapeutiche in Oftalmologia

**p.60** ESTRATTO ECM – Gestione delle malattie  
croniche: siamo un paese per vecchi?

**p.67** NUTRACEUTICI E MEDICINA  
Un approccio integrato nel percorso di  
cura del paziente

**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi, Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques, Francesco Viola, Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl

# SISTEMA PROIDEMA

## L'APPROCCIO SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'EDEMA

**NOVITÀ**



### FASE DI ATTACCO PROIDEMA URTO

**RAPIDA AZIONE ANTINFIAMMATORIA  
E ANTIEDEMIGENA**

- CurcuWIN™ (CURCUMA)
- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
- PROTEXIL®

**FORMULAZIONE  
BREVETTATA**



### MANTENIMENTO PROIDEMA CRONO

**CONSOLIDA I RISULTATI  
SUPPORTA IL MICROCIRCOLO**

- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
  - OPC (da VITIS V.)
  - TROXERUTINA
- 
- RETINOPATIA DIABETICA
  - MACULOPATIA ESSUDATIVA
  - CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE
  - EDEMA DA OCCLUSIONE VENOSA RETINICA

**SCARICA RCP**

# OCCHIO ALLA RETINA



*«Fa' che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo».*

*Ecco la perfetta sintesi della necessità di coniugare alimentazione e salute, magistralmente incastonata da Ippocrate nel IV secolo A.C.*

*La risposta più moderna a questa esigenza è probabilmente la nascita della "nutraceutica" che ha recentemente restituito quel valore "farmacologico" agli alimenti che Ippocrate tra i primi aveva intuito esistere.*

*E che la linea di confine tra alimenti e farmaci non sia così marcata è cosa ormai assodata: le vitamine ne sono una dimostrazione evidente ma la lista dei principi attivi si allunga negli anni così come le pubblicazioni a riguardo.*

*Molto più banalmente pensiamo anche all'utilizzo comune, in cucina come nel campo medico, di parole come "ricetta".*

*Tuttavia, non sempre il cibo può essere l'unica medicina. Questo non vuole essere un invito all'assunzione irrazionale o al consiglio non ponderato di integratori o nutraceutici che dir si voglia. Soprattutto perché, quando inutili, potrebbero essere addirittura potenzialmente dannosi.....esattamente come un farmaco.*

*Sana alimentazione, difesa del benessere, qualità di vista, integratori nutraceutici e metodo scientifico: questi sono solo alcuni degli spunti che ci portano all'interno dell'[uscita speciale di OCCHIO ALLA RETINA](#), che vuole, con serietà e criticità, toccare il delicato argomento della nutraceutica in campo oculistico, rivalutandone il ruolo in percorsi di cura integrati.*

*Ringraziamo per l'attenzione e lo spazio che [OCCHIO ALLA RETINA](#) ed il suo direttore scientifico ci offrono in questa edizione speciale e vi auguriamo buona lettura.*

*La direzione medica – scientifica  
di INFARMA.*

# OCCHIO ALLA RETINA



## NUTRACEUTICI E OFTALMOLOGIA Incontri possibili tra due mondi lontani

A cura di Redazione scientifica INFARMA

*L'esposizione protratta nel tempo a condizioni ambientali a rischio, sommata alla presenza di altri fattori di rischio endogeni non modificabili, può determinare la prevalenza di molte malattie a carico dell'occhio.*

Stress psico-fisico, fattori ambientali, esposizione a raggi UV, infrarossi e luce blu, regime alimentare, malattie metaboliche, abuso di alcol, fumo, contribuiscono ad aumentare il carico ossidativo fisiologico dell'organismo fino a determinare uno sbilanciamento dell'omeostasi a favore delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).

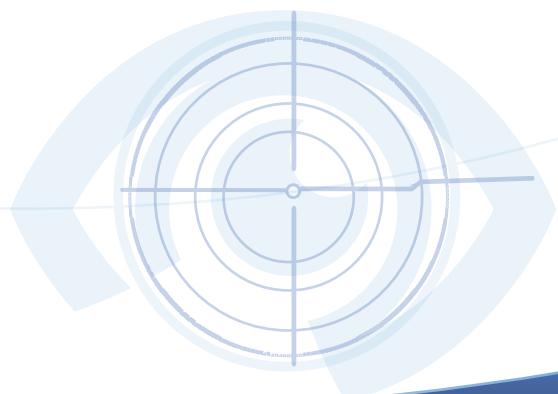
Conseguenza di un elevato carico ossidativo sulle strutture retiniche è una grave perossidazione lipidica, ossidazione delle proteine, danno ossidativo al DNA, induzione dell'infiammazione e sovraregolazione dei fattori di crescita, come il ben noto fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

*L'alto valore antiossidante che offre il mondo della nutraceutica può rappresentare un potenziale punto di incontro con il mondo dell'oftalmologia.*

I nutraceutici esercitano il loro potere antiossidante attraverso svariati meccanismi d'azione: possono indurre l'espressione di enzimi antiossidanti, possono agire in maniera diretta da veri e propri "spazzini" dei ROS o possono possedere attività di "quencing" dell'Ossigeno singoletto, come nel caso dei carotenoidi (3).

I nutraceutici possono anche esercitare effetti antinfiammatori riducendo l'espressione o la traslocazione nucleare del fattore nucleare kappa-B (NF-κB) (4).

I nutraceutici possono essere utilizzati sotto forma di integratori alimentari naturali e pertanto possono essere facilmente somministrati con il vantaggio di assenza di effetti collaterali di rilievo (se, ovviamente, prescritti al dosaggio appropriato) (5).



# OCCHIO ALLA RETINA

*Nell'area oftalmologica le proprietà che possono essere maggiormente sfruttate dai clinici sono senza dubbio: la riduzione (I) dello stress ossidativo; (II) dell'infiammazione; (III) della neurodegenerazione; e (IV) delle alterazioni vascolari (Figura 1).*

## **I. Stress Ossidativo, Nutraceutici e Patologie Oculari**

Lo stress ossidativo è causato da uno squilibrio tra la produzione di ROS e l'attività biologica dei sistemi detossificanti.

A parte la presenza delle fisiologiche difese antiossidanti endogene, molteplici antiossidanti esogeni di origine naturale possono essere utilizzati per preservare l'omeostasi redox. Possono agire direttamente come spazzini dei radicali liberi e/o indirettamente interrompendo il propagarsi delle reazioni radicaliche. Possono anche diminuire il carico ossidativo inducendo l'espressione di enzimi antiossidanti endogeni. Ecco perché l'integrazione con terapie nutraceutiche a carattere antiossidante potrebbe compensare l'inefficacia o l'inadeguatezza delle difese antiossidanti endogene (6).

Un modello esemplificativo dell'azione patologica e cronica dello stress ossidativo è sicuramente quello della Degenerazione Maculare Senile (AMD). Nella AMD il danno ossidativo fotochimico genera la formazione delle drusen, cioè dei depositi di materiale ialino direttamente sotto

l'epitelio pigmentato retinico (EPR), e l'accumulo nelle cellule dell'EPR di lipofusina, che è essenzialmente composta da residui dell'ossidazione di lipidi e proteine, piccoli "sacchi di rifiuti" che la cellula non è più capace di smaltire.

Si riconoscono della AMD due forme: "secca" e "umida".

- La forma secca è la più frequente e rappresenta la maggior parte delle degenerazioni.
- La forma umida è caratterizzata da edema, emorragie, presenza di neovasi e può condurre, in pochi mesi, ad un veloce peggioramento della visione distinta.

Molti studi epidemiologici hanno valutato l'associazione tra AMD e una dieta più o meno adeguata o la supplementazione con integratori alimentari: *Il Beaver Dam Eye Study* ha mostrato un'associazione inversa tra l'assunzione di Vitamina A ed E e l'incidenza delle drusen e tra l'assunzione di zinco e l'incidenza dei cambiamenti nei pigmenti maculari nelle prime fasi della AMD (7); lo studio *Eye Rotterdam* ha invece concluso che un'elevata assunzione di Vitamina C, Vitamina E e Zinco è associata ad una sostanziale riduzione del rischio di AMD nei soggetti anziani (8). Tra gli studi più importanti, riguardanti la AMD, non possiamo non citare gli studi AREDS e AREDS2 (9-13).

# OCCHIO ALLA RETINA



L'AREDS (Age Related Eye Disease Study) è uno studio multicentrico, condotto dal 1995 al 2001, che ha incluso 4757 persone, dai 55 agli 80 anni, suddivise nei seguenti gruppi:

**Categoria 1:** poche o nessuna drusen; nessuna diagnosi di AMD;

**Categoria 2:** molte piccole drusen o alcune medie; AMD precoce;

# OCCHIO ALLA RETINA

**Categoria 3:** molte medie o poche grandi drusen; AMD di media gravità;

**Categoria 4:** AMD allo stato avanzato con atrofia geografica o neovascolarizzazione subretinica.

*In tutti questi studi cross-sectional e longitudinali numerose sostanze antiossidanti e nutrienti sono risultati protettivi:*

- **Acidi grassi omega-3**
- **Licopene**
- **Luteina e Zeaxantina**
- **Vitamine: C, E**
- **Minerali: Zinco, Rame.**

Il *follow-up* medio è stato di 6,3 anni per 3549 partecipanti e i risultati hanno mostrato che con la combinazione di antiossidanti e zinco si ha una riduzione del 25% del rischio di progressione della malattia, il rischio di perdita della visione centrale è risultato ridotto del 19%; con solo zinco si ha una riduzione della progressione di AMD del 21% e del rischio di perdita della visione del 11%; con i soli antiossidanti si ha riduzione di AMD del 17% e di perdita della visione del 10%.

In alcun gruppo ci sono stati effetti sulla progressione della cataratta o reazioni avverse da segnalare.

*Nel complesso si mostra un'efficacia terapeutica dell'utilizzo di alte dosi*

*di antiossidanti e zinco nell'AMD di media o avanzata gravità. Poiché queste dosi elevate di antiossidanti e zinco non sono raggiungibili con la normale alimentazione, dove necessario, deve essere consigliata l'implementazione con appositi integratori alimentari (AREDS report no.8, 2001).*

I risultati positivi ottenuti con lo studio AREDS hanno dato la spinta per portare avanti una nuova ricerca AREDS2 partita nel 2008 con lo scopo di verificare, su un totale di 4203 pazienti, gli effetti di Luteina, Zeaxantina, DHA e Zinco sulla progressione di AMD.

Infatti, risulta ormai abbastanza noto in letteratura che una dieta ricca in Acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie omega-3 possa ridurre il rischio di sviluppare neovascolarizzazioni sottoretiniche. Oltre alle già menzionate sostanze indicate in letteratura nel contrastare la formazione di radicali liberi e stress ossidativo nell'occhio troviamo nella pratica fitoterapica anche droghe vegetali come il Ginkgo biloba, Crocus sativus e Curcuma longa.

Gli effetti di Ginkgo sono soprattutto legati alla sua attività antiossidante (20,21), all'inibizione del fattore di attivazione delle piastrine e al miglioramento del flusso del sangue andando ad aumentare la sua viscosità e la deformazione degli eritrociti (16).

La Crocetina, acido dicarbossilico, carotenoide naturale presente nel

# OCCHIO ALLA RETINA

## APPROFONDIMENTO

Le Xantofille, Luteina e Zeaxantina, rappresentano i principali componenti del pigmento maculare.

- Sono i più importanti carotenoidi maculari contenuti nella dieta
- Concentrati nel segmento esterno della membrana cellulare dei fotorecettori
- Hanno la capacità di filtrare la luce a bassa lunghezza d'onda (fino al 90%) associata sia al danno fotochimico che alla produzione di prodotti di reazione dell'ossigeno.

Queste sostanze svolgono un processo di protezione su tutta la retina, in particolare sull'EPR, andando ad assorbire la luce di breve lunghezza d'onda, riducendo il danno ossidativo e stabilizzando la membrana cellulare (14,15).

fiore dello Zafferano, sembra essere efficace nell'inibire l'attività della caspasi, ridurre lo stress ossidativo e proteggere il tessuto retinico dall'esposizione ai raggi UV in modelli sperimentali (17).

La Curcumina, estratta dal rizoma di *Curcuma longa*, interviene riducendo la perossidazione lipidica e la formazione di ROS in modelli in vitro (18).

La Curcumina agisce anche attraverso un altro meccanismo, modula infatti l'espressione di molti geni che regolano lo stress ossidativo, come il fattore di crescita piastrino-derivato, il fattore di crescita vascolare endoteliale, l'eme ossigenasi ed altri ancora.

Altri principi attivi ad impronta antiossidante da citare sono per esempio i polifenoli non-flavonoidi,

come il Resveratrolo e la numerosa famiglia dei polifenoli flavonoidi come Quercetina, Rutina, Esperidine, Catechine, le Antocianidine e le Proantocianidine oligomeriche.

## II. Infiammazione, Nutraceutici e patologie oculari

L'infiammazione è una risposta aspecifica alla lesione che include una varietà di mediatori funzionali, come citochine, chemochine, proteine della fase acuta e altre molecole pro-infiammatorie. La trascrizione delle proteine infiammatorie è regolata dall'attivazione di fattori di trascrizione proinfiammatori, tra i quali NF- $\kappa$ B gioca un ruolo di primo piano. Questo fattore, una volta attivato, trasloca nel nucleo, si lega al DNA nucleare e funge da interruttore prin-



# OCCHIO ALLA RETINA

principale che promuove l'espressione di citochine pro-infiammatorie come interleuchina 1 (IL-1), interleuchina 6 (IL-6), interleuchina 8 (IL-8) e, almeno in parte, TNF- $\alpha$  (19).

Anche in questo caso, data la stretta correlazione tra infiammazione e stress ossidativo, l'elenco dei principi attivi nutraceutici che potrebbero essere utilizzati vantaggiosamente in supporto nel contrastare l'infiammazione, si ripete simile.

Tra i polifenoli non flavonoidi ritroviamo la curcuma, uno dei piú potenti antinfiammatori naturali, e tra i flavonoidi la quercitina e le catechine.

### III. Neurodegenerazione, Nutraceutici e patologie oculari

I processi neurodegenerativi che si rilevano nelle patologie oculari stress-ossidative correlate, sono probabilmente una combinazione delle vie proinfiammatorie e ossidative iperattivate e della presenza di disregolazioni di fattori neurotrofici.

Diversi composti naturali sono noti per le loro proprietà neuroprotettive e per i loro effetti benefici sul sistema nervoso centrale.

In particolare, si tratta di quei nutraceutici ricchi in flavonoidi, in acido alfa lipoico e in altri composti precursori e attivatori della produzione di glutatione (GSH) intracellulare (20,21).

### IV. Disfunzione vascolare, Nutraceutici e patologie oculari

Le anomalie a carico del plesso vascolare retinico creano un'azione deleteria sulla retina a causa della formazione di edemi, della loro trazione meccanica fino ai distacchi di retina, con conseguente impatto negativo e debilitante sulla acuità visiva. Il VEGF agendo sul suo recettore principale, il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare-2 (VEGFR2), gioca un ruolo prominente in tutte le patologie oculari a carattere essudativo neovascolare. La barriera emato-retinica (BRB) rappresenta un filtro che consente il passaggio selettivo di sostanze dal flusso sanguigno alla retina, regolando così l'equilibrio osmotico, le concentrazioni ioniche e il trasporto dei nutrienti.

Queste funzioni si basano sulla presenza di giunzioni strette e aderenti tra le cellule adiacenti.

Le giunzioni strette sono composte da proteine come Occludina, Claudina e Zonula occludens 1 (ZO-1) che regolano la funzionalità della BRB (22).

In condizioni di stress ossidativo ed infiammazione, si generano complessi cambiamenti sull'equilibrio cellulare che provocano la sovraregolazione delle citochine e dei fattori di crescita, tra i quali, il VEGF, è quello maggiormente implicato nelle disfunzioni della BRB (22). In effetti, la sovraregolazione del

# OCCHIO ALLA RETINA

VEGF è correlata a processi di fosforilazione proteici a carico delle giunzioni strette con conseguente danno e sottoregolazione proteica (in particolare di ZO-1 e Occludina) (23). Altre citochine e chemochine sono implicate nella compromissione della BRB. Ad esempio, la sovraespressione di TNF- $\alpha$  è associata ad una diminuzione di espressione di Occludina, Claudina e ZO-1, mentre la Citochina IL-1 induce una disfunzione di barriera attraverso il reclutamento dei leucociti ed il rilascio di istamina amminica vasoattiva (24,25).

Le possibili proprietà antiangiogeniche dei nutraceutici sono state dimostrate in modelli sperimentali di neoangiogenesi, principalmente roditori con retinopatia indotta da ossigeno (OIR) o neovascolarizzazione coroideale sperimentale (CNV) (26,27).

Molti dei cambiamenti microvascolari e dei processi di angiogenesi che si verificano nelle patologie oculari a carattere vascolare, sono inibiti mediante trattamento con diversi flavonoidi quali Quercitina, Epigallocatechine e Antocianine (28-30). Le saponine, in particolare i Ginsenosidi, hanno dimostrato una forte azione normopermeabilizzante, così come è dimostrata un'azione capillaro trofica anche per estratti naturali di *Melilotus officinalis* e *Centella asiatica* (31). Tra le altre sostanze

sicuramente interessanti gli effetti antiangiogenici riportati per l'Acido acetil-11-cheto- boswellico (AKBA), principio attivo derivato dalla pianta *Boswellia serrata*, e per gli estratti di *Zingiber Officinalis* (32,33).

## CONCLUSIONI

Tutti gli attivi citati possono essere combinati fra loro al fine di migliorare e ottimizzare le azioni antinfiammatoria, antiossidante e antiangiogenica.

*La terapia medica integrativa multitarget così considerata può trovare diverse occasioni d'uso in oftalmologia. Nel paziente giovane i nutraceutici possono prevenire la comparsa di malattia. Nel paziente anziano possono limitarne la progressione. Nel paziente patologico possono avere un effetto adiuvante in corso di terapia intravitreale nelle forme essudative.*

La composizione, quantità e biodisponibilità dei differenti principi attivi nei nutraceutici fa sicuramente la differenza.

È importante sottolineare che se assunti per il ruolo che hanno (34), quindi non curativo ma adiuvante e compensatorio, sotto controllo medico e quindi in sicurezza, possono in certi casi essere un vantaggio tangibile e misurabile nel percorso di cura del paziente.

## REFERENCES

### REFERENCES

1. Brennan LA, Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Exp Eye Res.* 2009;88(2):195–203.
2. Clemons, Milton, Klein, et al., Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005 Apr;112(4):533-9.
3. Milatovic, D.; Zaja-Milatovic, S.; Gupta, R.C. Oxidative Stress and Excitotoxicity: Antioxidants from Nutraceuticals. In *Nutraceuticals*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; pp. 401–413.
4. Aggarwal, B.B.; Van Kuiken, M.E.; Iyer, L.H.; Harikumar, K.B.; Sung, B. Molecular targets of nutraceuticals derived from dietary spices: Potential role in suppression of inflammation and tumorigenesis. *Exp. Biol. Med.* 2009, 234, 825–849.
5. Chauhan, B.; Kumar, G.; Kalam, N.; Ansari, S.H. Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2013, 4, 4.
6. Nimse, S.B.; Pal, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 2015, 5, 27986–28006.
7. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R et al.. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 1998 Jul 15;148(2):204-14.
8. Van Leeuwen, Boekhoorn, Vingerling, et al.. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005 Dec 28;294(24):3101-7.
9. Montgomery MP, Kamel F et al. Overall diet quality and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 Jan-Feb;17(1):58-65.
10. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group1, Chew EY, SanGiovanni JP et al. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Jul;131(7):843-50.
11. 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 Feb;132(2):142-9.
12. Takehiro M., Susumu I. et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18(1):1-7.
13. Elaine W-Tchong, Tien Y Wong, Andreas J Kreis et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Oct 13;335(7623):755.
14. Krinsky NI1, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:171-201.
15. Semba RD, Dagnelie G. Are lutein and zeaxanthin conditionally essential nutrients for eye health? *Med Hypotheses.* 2003 Oct;61(4):465-72.
16. Lamant V, Mauco G, Braquet P, Chap H, Douste-Blazy L. Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether) by three specific antagonists from Ginkgo biloba. *Biochem Pharmacol.* 1987 Sep 1;36(17):2749-52.
17. Maccarone R, Di Marco S, Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Mar;49(3):1254-61.
18. Mandal, Patlolla, Zheng et al., Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free Radic Biol Med.* 2009 Mar 1;46(5):672-9.
19. Liu, T.; Zhang, L.; Joo, D.; Sun, S.C. NF-kappaB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target* 2017, 2, 14.
20. Solanki, I.; Parihar, P.; Mansuri, M.L.; Parihar, M.S. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv. Nutr.* 2015, 6, 64–72.
21. Vauzour, D.; Vafeiadou, K.; Rodriguez-Mateos, A.; Rendeiro, C.; Spencer, J.P. The neuroprotective potential of flavonoids: A multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008, 3, 115–126.
22. Eshaq, R.S.; Aldalati, A.M.Z.; Alexander, J.S.; Harris, N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology* 2017, 24, 229–241.
23. Murakami, T.; Felinski, E.A.; Antonetti, D.A. Occludin Phosphorylation and Ubiquitination Regulate Tight Junction Trafficking and Vascular Endothelial Growth Factor-induced Permeability. *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 21036–21046.
24. Avelaira, C.A.; Lin, C.M.; Abcouwer, S.F.; Ambrosio, A.F.; Antonetti, D.A. TNF-alpha signals through PKCzeta/NF-kappaB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes* 2010, 59, 2872–2882.
25. Bamforth, S.D.; Lightman, S.L.; Greenwood, J. Interleukin-1 beta-induced disruption of the retinal vascular barrier of the central nervous system is mediated through leukocyte recruitment and histamine. *Am. J. Pathol.* 1997, 150, 329–340.
26. Wang, L.L.; Sun, Y.; Huang, K.; Zheng, L. Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 1557–1568.
27. Popescu, M.; Bogdan, C.; Pinteau, A.; Rugina, D.; Ionescu, C. Antiangiogenic cytokines as potential new therapeutic targets for resveratrol in diabetic retinopathy. *Drug Des. Dev.* 2018, 12, 1985–1996.
28. Kim, J.; Kim, C.S.; Lee, Y.M.; Sohn, E.; Jo, K.; Kim, J.S. Vaccinium myrtillus extract prevents or delays the onset of diabetes-induced blood-retinal barrier breakdown. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2015, 66, 236–242.
29. Lee, H.S.; Jun, J.H.; Jung, E.H.; Koo, B.A.; Kim, Y.S. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Ocular Neovascularization and Vascular Permeability in Human Retinal Pigment Epithelial and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells via Suppression of MMP-9 and VEGF Activation. *Molecules* 2014, 19, 12150–12172.
30. Li, F.T.; Bai, Y.J.; Zhao, M.; Huang, L.Z.; Li, S.S.; Li, X.X.; Chen, Y. Quercetin Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Choroidal and Retinal Angiogenesis in vitro. *Ophthalmic Res.* 2015, 53, 109–116.
31. Forte R, Cennamo G, Bonavolontà P, Pascotto A, de Crecchio G, Cennamo G. Long-term follow-up of oral administration of flavonoids, Centella asiatica and Melilotus, for diabetic cystoid macular edema without macular thickening. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Oct;29(8):733-7.
32. Lulli, M.; Cammalleri, M.; Fornaciari, I.; Casini, G.; Dal Monte, M. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid reduces retinal angiogenesis in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Exp. Eye Res.* 2015, 135, 67–80.
33. Hong, T.Y.; Tzeng, T.F.; Liou, S.S.; Liu, I.M. The ethanol extract of Zingiber zerumbet rhizomes mitigates vascular lesions in the diabetic retina. *Vasc. Pharmacol.* 2016, 76, 18–27.
34. Maurizio Battaglia Parodi, Ilaria Zucchiatti, Maria Vittoria Cicinelli et al. NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina.* 2016 Jun;36(6):1119-25.

### 1 Approccio Integrato nel trattamento dell'edema maculare diabetico (EMD)

A cura di Massimo Nicolò

Clinica Oculistica -DINOGMI, Università di Genova, Ospedale Policlinico San Martino.

Il 17 Aprile del 2019 si presenta alla nostra attenzione una donna, di 63 anni, affetta da diabete tipo II da 20 anni.

L'anamnesi generale riferisce un ciclo di 6 iniezioni intravitreali di anti-VEGF nel 2016.

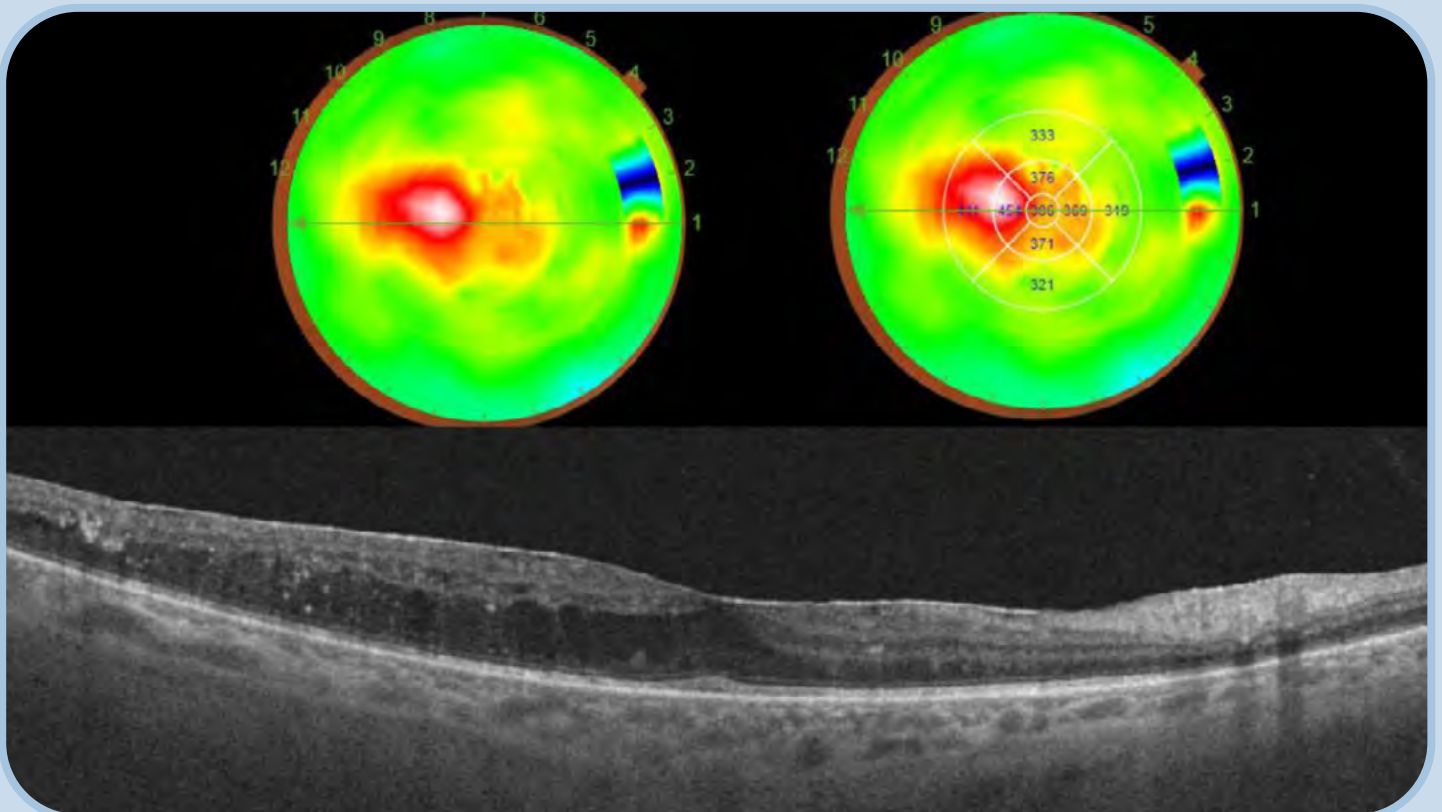
L'obiettività oftalmologica rivela una ODV di 5/10.

Si procede con l'esecuzione di scansioni OCT che mostrano un

edema con componente trazionale e vasogenica.

Le immagini rivelano uno spessore maculare di 454 micron. **(Figura 1)**

Alla visita le viene indicato un trattamento integrativo con un preparato nutraceutico a base di Curcuma, cumarina ed enzimi proteolitici, alla dose di 2 compresse al giorno da assumere in due somministrazioni separate (mattino e sera).

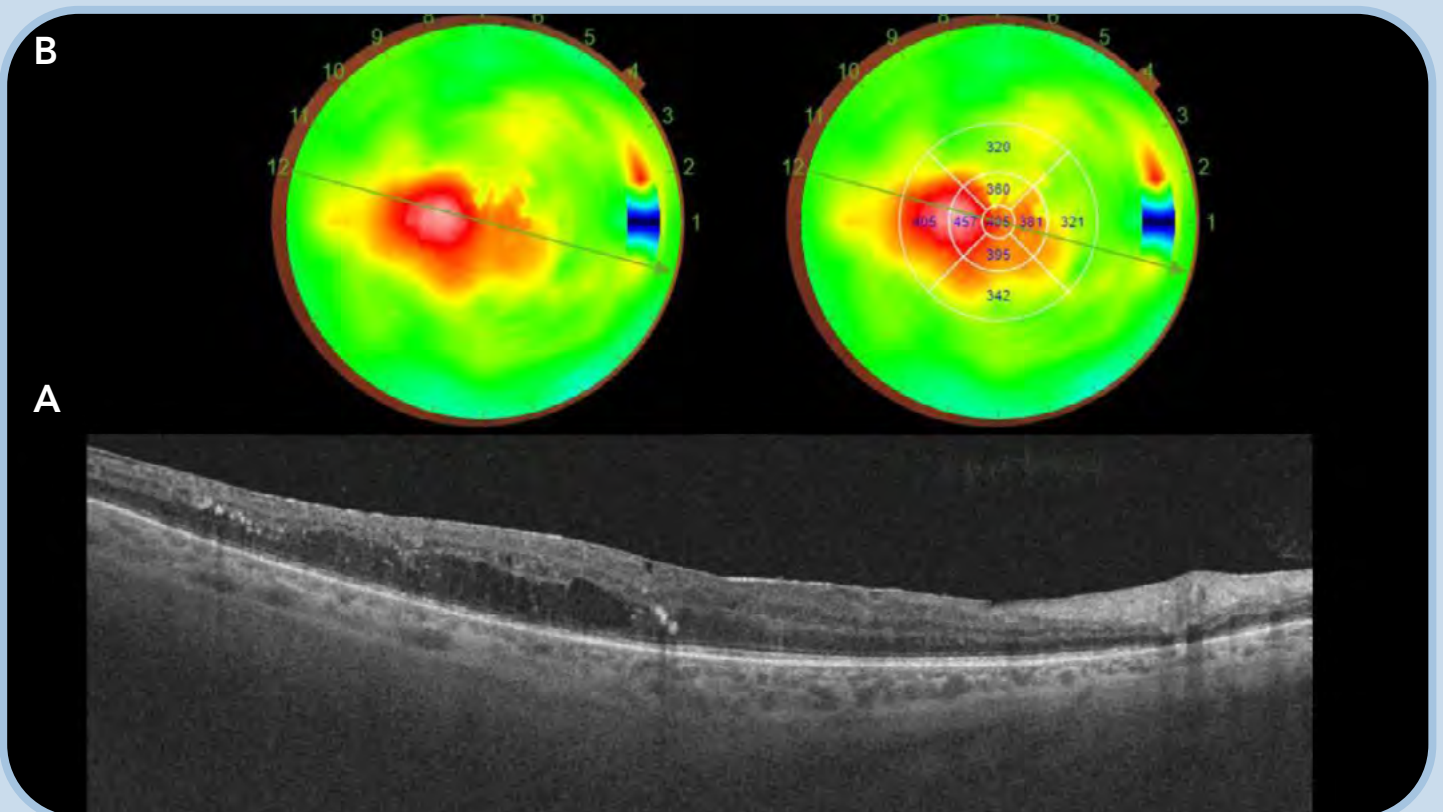


**Figura 1** - OCT-scan. Franco edema maculare con componente vasogenica e danno trazionale. Presenza di sottile membrana iperriflettente aderente alla parte interna della retina.

In data **3 Maggio 2019** la paziente torna in osservazione come da visita di monitoraggio programmata. Viene eseguito OCT-scan che mostra un quadro clinico sostanzialmente invariato (**Figura 2A**). Le immagini della mappa colorimetrica (**Figura 2B**), suggeriscono, tuttavia, un

andamento con una tendenza al controllo della componente vasogenica dell'edema maculare, non sicuramente all'aumento.

Si prosegue con la terapia integrativa descritta, sempre alla dose di 2 compresse al giorno.



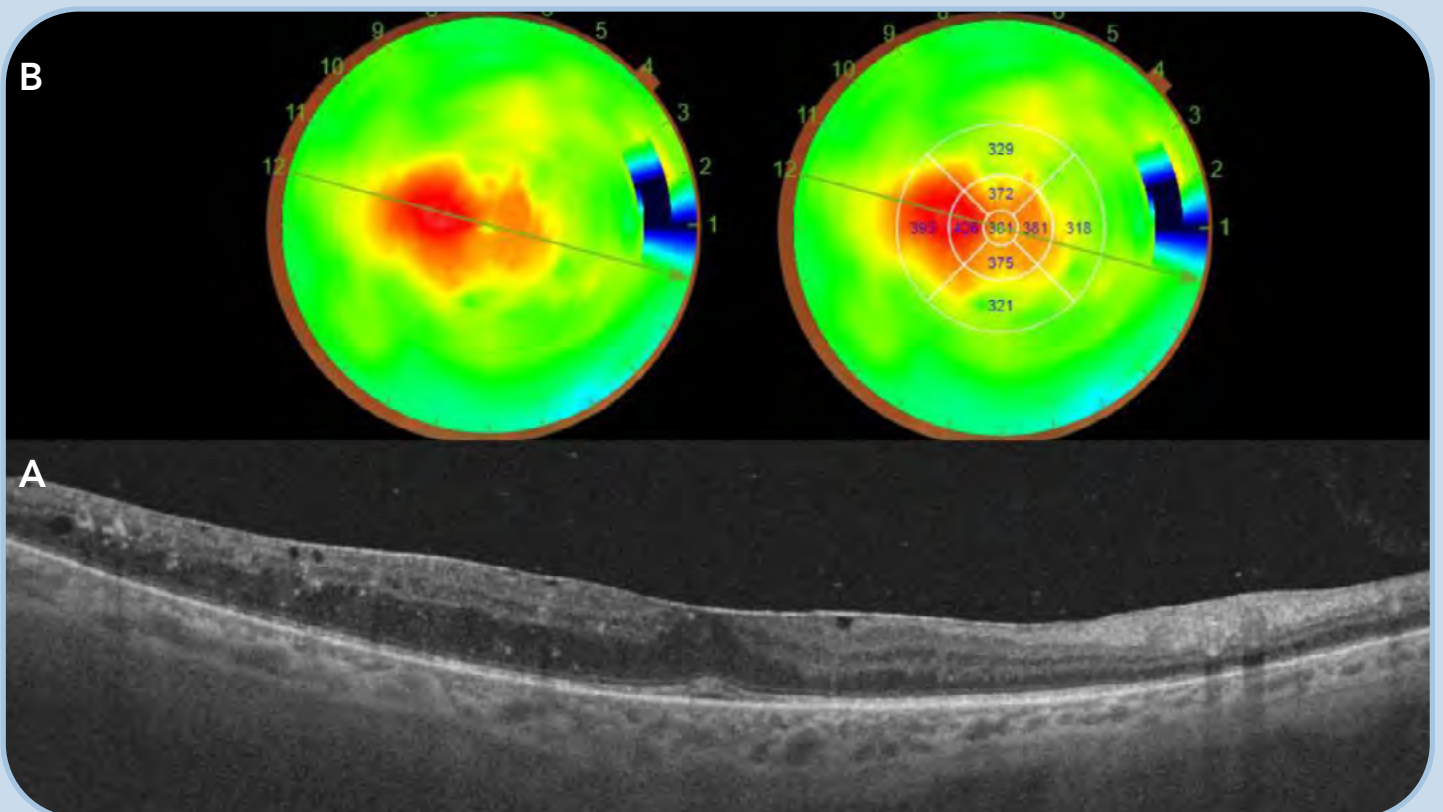
**Figura 2 - A.** OCT-scan. Permane la presenza di edema maculare diabetico. **B.** Mappa colorimetrica. Si rileva un controllo positivo della componente vasogenica.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Il 22 Maggio 2019 la paziente viene sottoposta ad una seconda visita di controllo. Mentre le immagini OCT confermano la stabilità del quadro clinico e la

persistenza dell'edema maculare, la mappa colorimetrica rivela invece una tendenza al miglioramento in termini di componente vasogena dell'edema maculare (**Figura 3A-3B**).

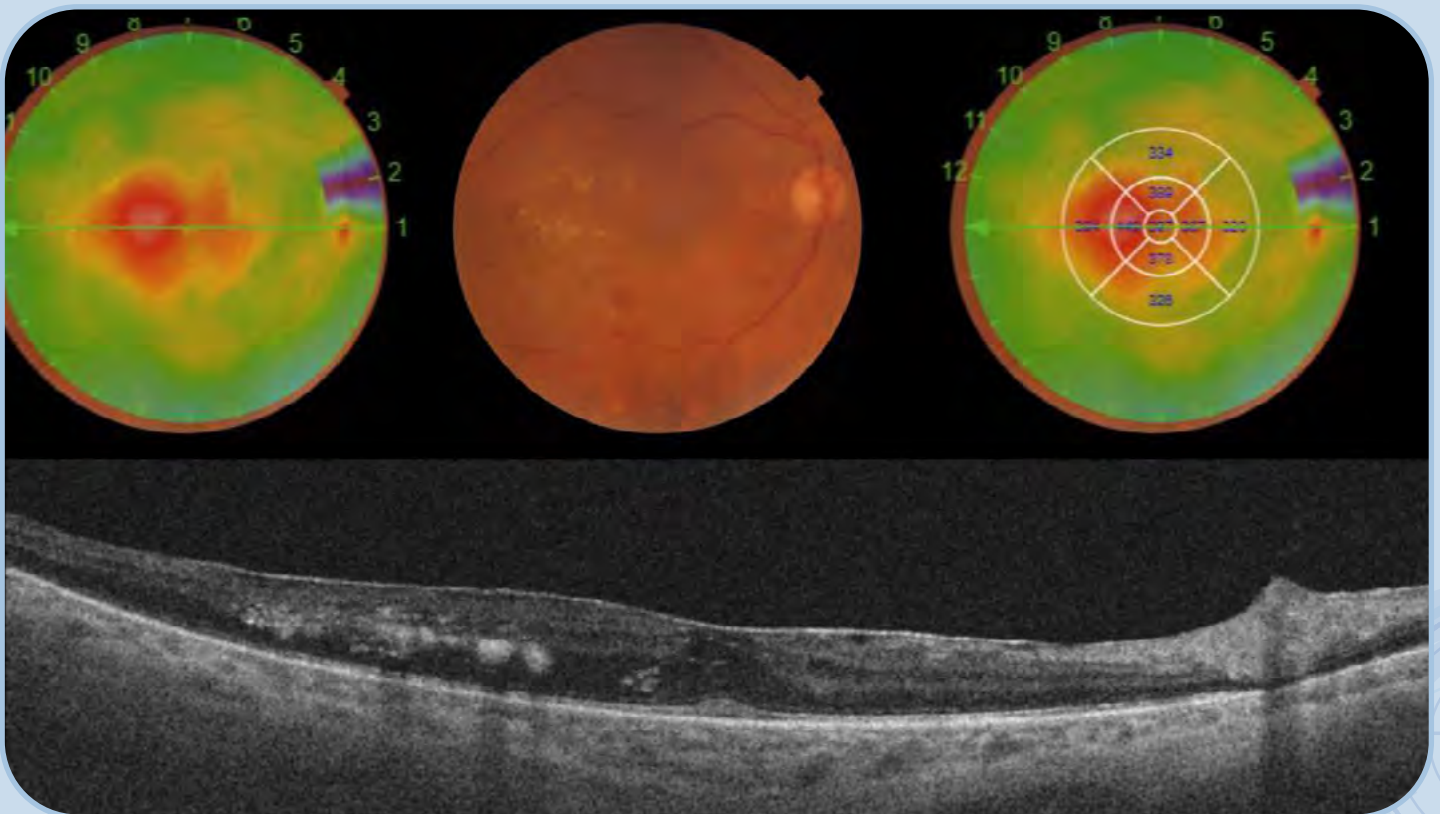


**Figura 3 - A.** OCT-scan. Permane la presenza di edema maculare diabetico. **B.** Mappa colorimetrica. Si rileva un miglioramento della componente vasogena.

Nonostante il miglioramento, vista la persistenza dell'edema, si decide a procedere con **iniezione intravitreale di desametasone** effettuata in data **27 Maggio 2019**. Dato il mantenimento della situazione visiva e morfologica, nonché il buon controllo sulla componente vasogena, **si decide comunque di non sospendere la terapia a base di Curcuma, cumarina ed enzimi proteolitici** ma di proseguirla ad integrazione della terapia farmacologica. La paziente prosegue con la medesima posologia di 2 compresse al giorno.

Il **25 Giugno del 2019** la paziente ritorna per la visita di monitoraggio

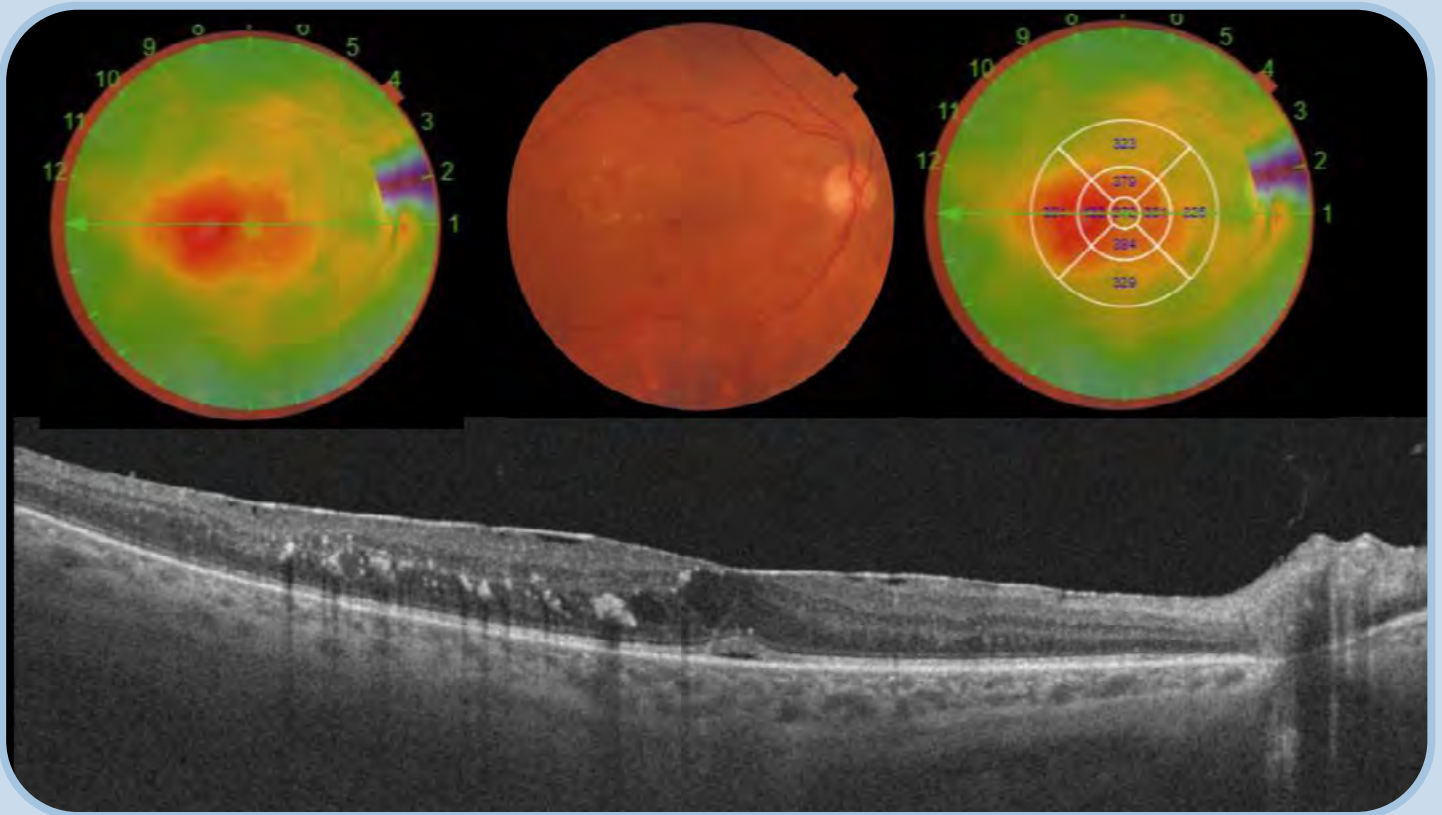
programmata. Le immagini acquisite in sede di visita dimostrano un leggero miglioramento dello spessore (**Figura 4**). Appaiono per la prima volta essudati duri, verosimilmente come conseguenza della privazione della parte liquida dell'edema che comporta la precipitazione della parte corpuscolata residua. Ricordiamo che il percorso terapeutico della paziente prevede un approccio integrato tra iniezione intravitreale di desametasone (effettuata 1 mese fa) e terapia integrativa a base di Curcuma, cumarina ed enzimi proteolitici (alla visita in oggetto sono circa 2 mesi di trattamento continuato).



**Figura 4** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Lieve miglioramento dell'edema maculare diabetico. Presenza dei primi essudati duri.

Il **17 Ottobre** del **2019**, alla visita di controllo, a distanza di oltre 4 mesi dall'iniezione intravitreale, l'effetto del desametasone è verosimilmente terminato. Non è raro, in questi casi, la ricomparsa dell'EMD. Tuttavia, in questo particolare caso clinico,

la paziente, ancora in terapia con il preparato nutraceutico (oltre 5 mesi di trattamento continuato) mostra una buona stabilità morfologica, con addirittura un leggero miglioramento anche sugli essudati duri come visibile dalla scansione (**Figura 5**).



**Figura 5** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Stabilità morfologica e lieve miglioramento sugli essudati duri.

La successiva visita di controllo avviene a distanza di oltre un anno rispetto al primo accesso della paziente, per l'esattezza in data **26 Giugno 2020**.

Nel frattempo, durante il lockdown imposto dalla pandemia per COVID-19, la paziente non ha mai

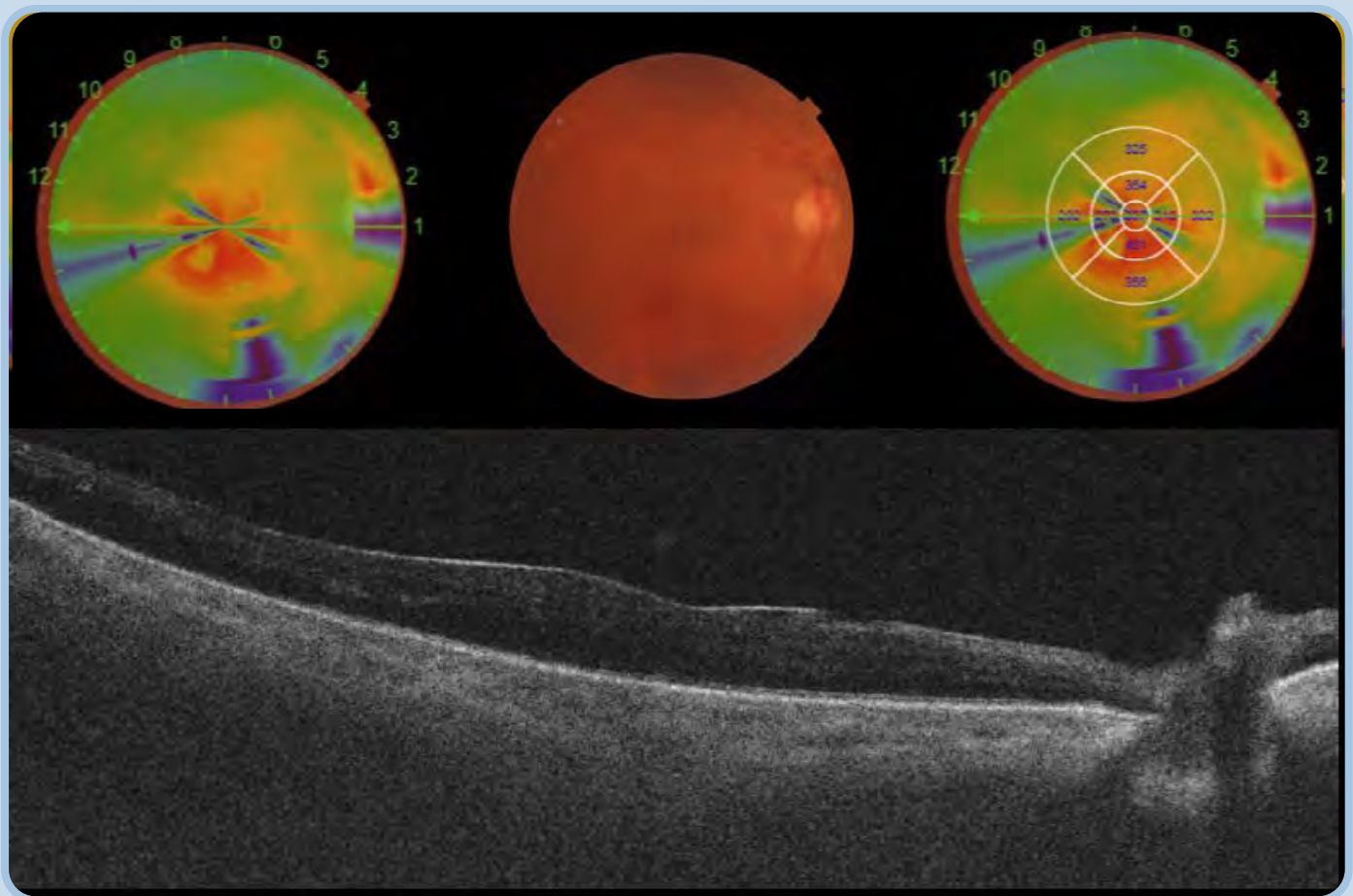
sospeso la terapia integrativa con il preparato nutraceutico (siamo ad un anno di trattamento alla dose di 2 compresse al giorno) e non è più stata sottoposta a terapie farmacologiche di alcun tipo. È certo che l'effetto del desametasone iniettato a **Maggio del 2019** è ampiamente esaurito già



da diversi mesi. Purtroppo, come evidente dalle immagini, interviene un fattore confondente, la cataratta, non al punto però da non consentire una buona visualizzazione della

scansione OCT (**Figura 6**).

Quello che si può sottolineare è il riassorbimento degli essudati duri ed un miglioramento delle cisti intraretiniche.



**Figura 6** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Stabilità morfologica confermata nel follow-up ad un anno, riassorbimento degli essudati duri e miglioramento delle cisti intraretiniche.

### Take home message

Un approccio di cura integrato potrebbe essere valutabile in determinati pazienti e in specifiche occasioni d'uso. Nel caso descritto, sicuramente aneddótico ma ben documentato, in presenza di un franco EMD non è certo pensabile mantenere la terapia integrativa come unica scelta ma, in presenza di segnali positivi, è valutabile la strada dell'associazione di questa terapia con il trattamento farmacologico d'elezione in quanto ci potrebbe essere il vantaggio di prolungare l'effetto della stessa terapia farmacologica.

Il messaggio viene supportato dal grafico dell'andamento dello spessore maculare (**Figura 7**). Nella curva in discesa, a partire da **Giugno**

**2019**, c'è sicuramente l'effetto del farmaco intravitreale desametasone, prolungato e sostenuto dal nutraceutico.



Figura 7 - Andamento dello spessore maculare e terapie attuate.

### 2 Approccio Integrato nel trattamento dell'edema maculare diabetico (EMD)

A cura di Massimo Nicolò

*Clinica Oculistica -DINOGMI, Università di Genova, Ospedale Policlinico San Martino.*

Il 17 Aprile del 2019 si presenta alla nostra attenzione una donna, di 63 anni, affetta da diabete di tipo II da 20 anni.

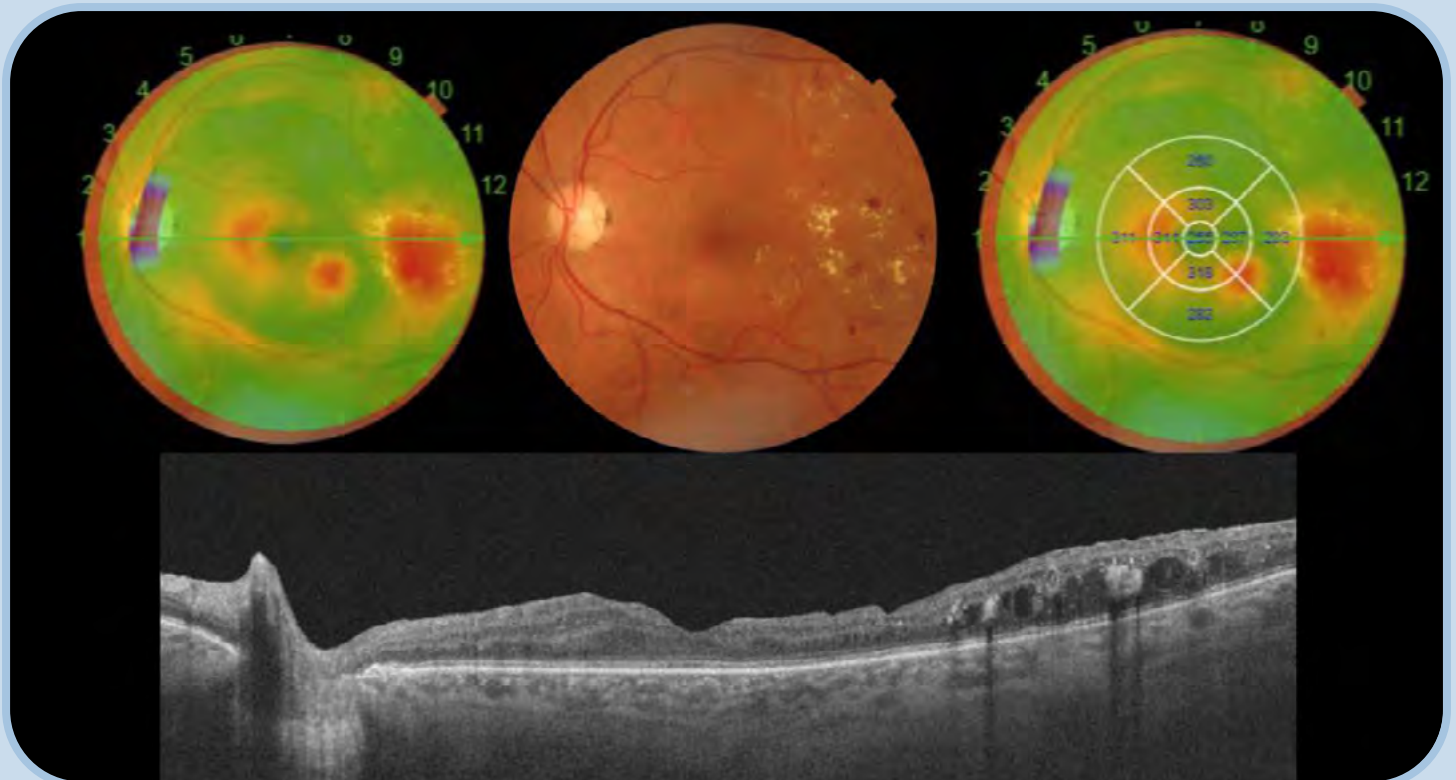
L'obiettività oftalmologica rivela una OSV di 5/10.

La paziente è stata sottoposta ad un importante ciclo terapeutico con anti-VEGF e corticosteroidi a partire dal 2014 fino al 2016.

In particolare, è stata trattata con 3

iniezioni di anti-VEGF e 2 impianti di desametasone a lento rilascio.

Si procede con l'esecuzione di scansioni OCT dove si rilevano presenza di franco edema maculare, numerosi essudati duri e petecchie emorragiche. La fovea ha un'alterata morfologia perché sottoposta a vitrectomia e peeling della membrana limitante interna. Per cui c'è una attesa depressione foveale asimmetrica (**Figura 1**).



**Figura 1** - OCT-scan. Temporalmente alla macula sono presenti numerosi essudati duri e petecchie emorragiche. La scansione OCT mostra inoltre edema intraretinico.

# OCCHIO ALLA RETINA

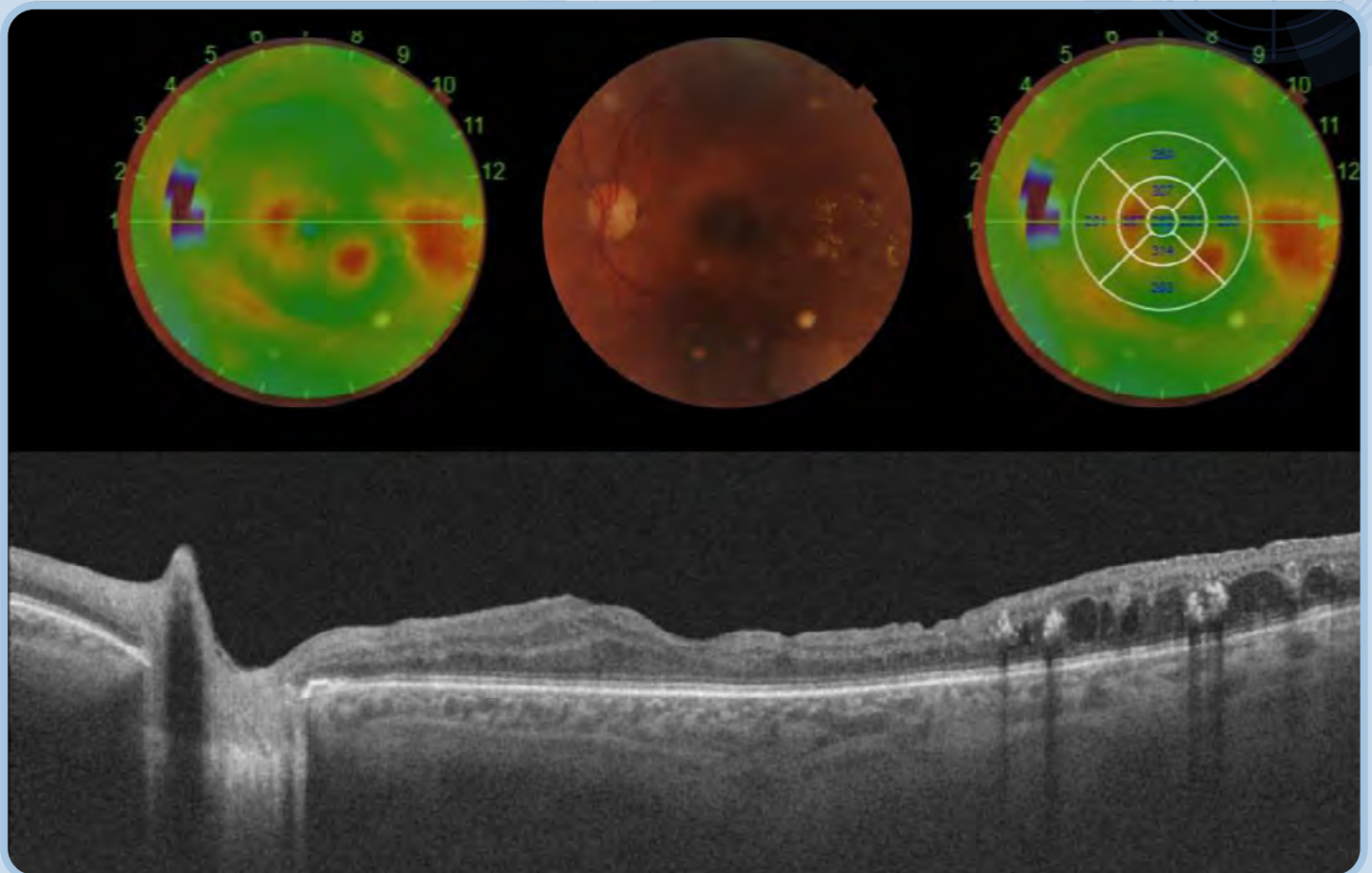
## CASO CLINICO

Alla visita le viene indicato un trattamento integrativo con un preparato nutraceutico a base di Curcuma, Cumarina ed enzimi proteolitici, alla dose di 2 compresse al giorno da assumere in due somministrazioni separate (mattino e sera).

In data **3 Maggio 2019** la paziente torna in osservazione come da visita di monitoraggio programmata.

Viene eseguito OCT-scan che mostra un quadro clinico in miglioramento, con una tendenza alla riduzione dell'edema (**Figura 2**). Si prosegue pertanto con la terapia integrativa descritta, sempre alla dose di 2 compresse al giorno.

Il **22 Maggio 2019** la paziente viene sottoposta ad una seconda visita di controllo. Le immagini OCT confermano l'andamento positivo in



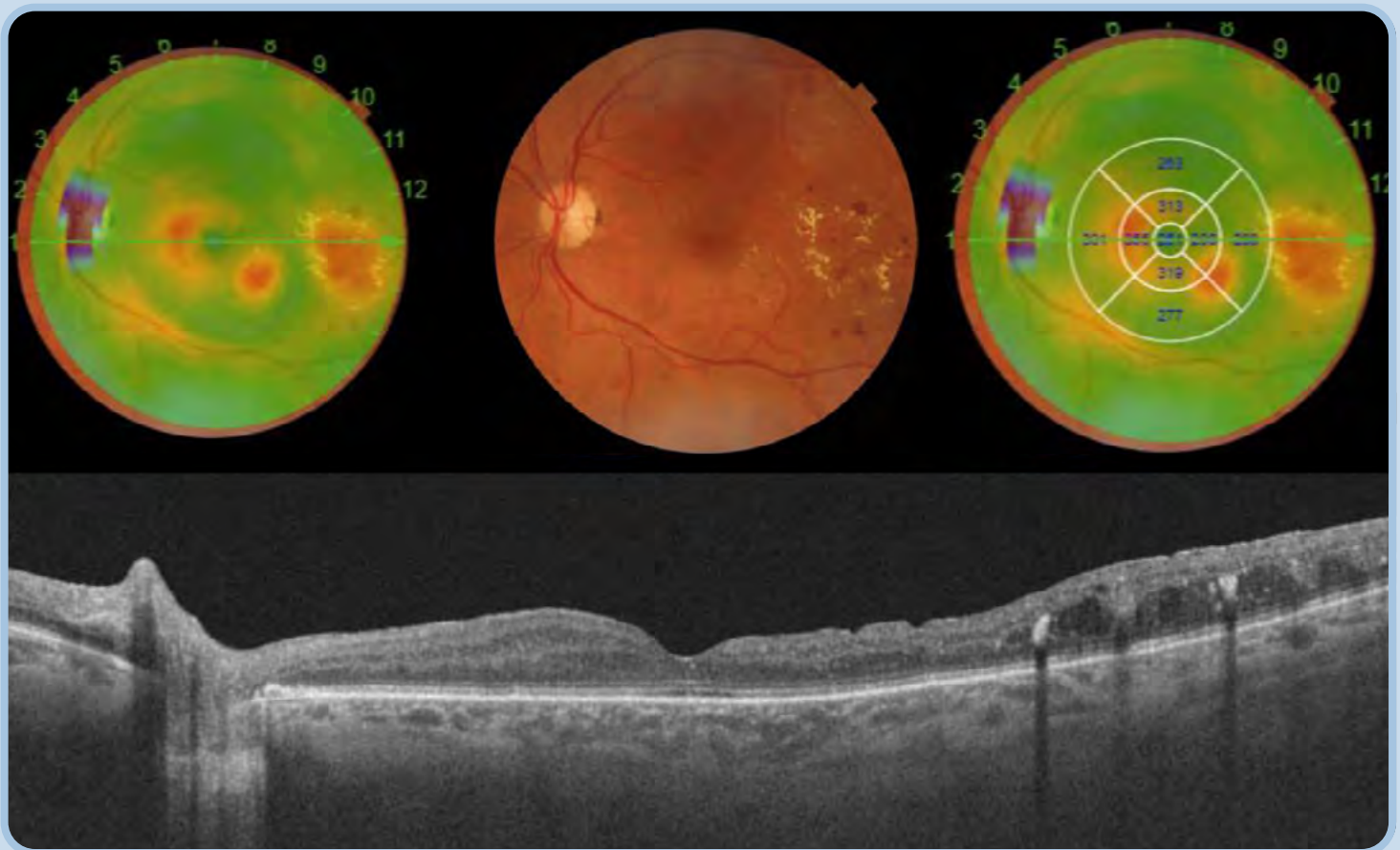
**Figura 2** - OCT-scan. Tendenza al miglioramento dell'edema.

termini di riassorbimento dell'edema. Anche in questo caso è la mappa colorimetrica che ne evidenzia l'evoluzione in senso positivo (**Figura 3**). Dato il mantenimento della situazione visiva e morfologica, nonché il buon controllo sull'edema, si decide di proseguire la terapia a base di Curcuma, cumarina ed enzimi proteolitici. La paziente prosegue con la medesima posologia di 2 compresse al giorno.

Il **25 Giugno** del **2019** la paziente

ritorna per la visita di monitoraggio programmata. Le immagini acquisite in sede di visita conferma il trend positivo. Anche le altre zone nella mappa mostrano il medesimo andamento migliorativo (**Figura 4**).

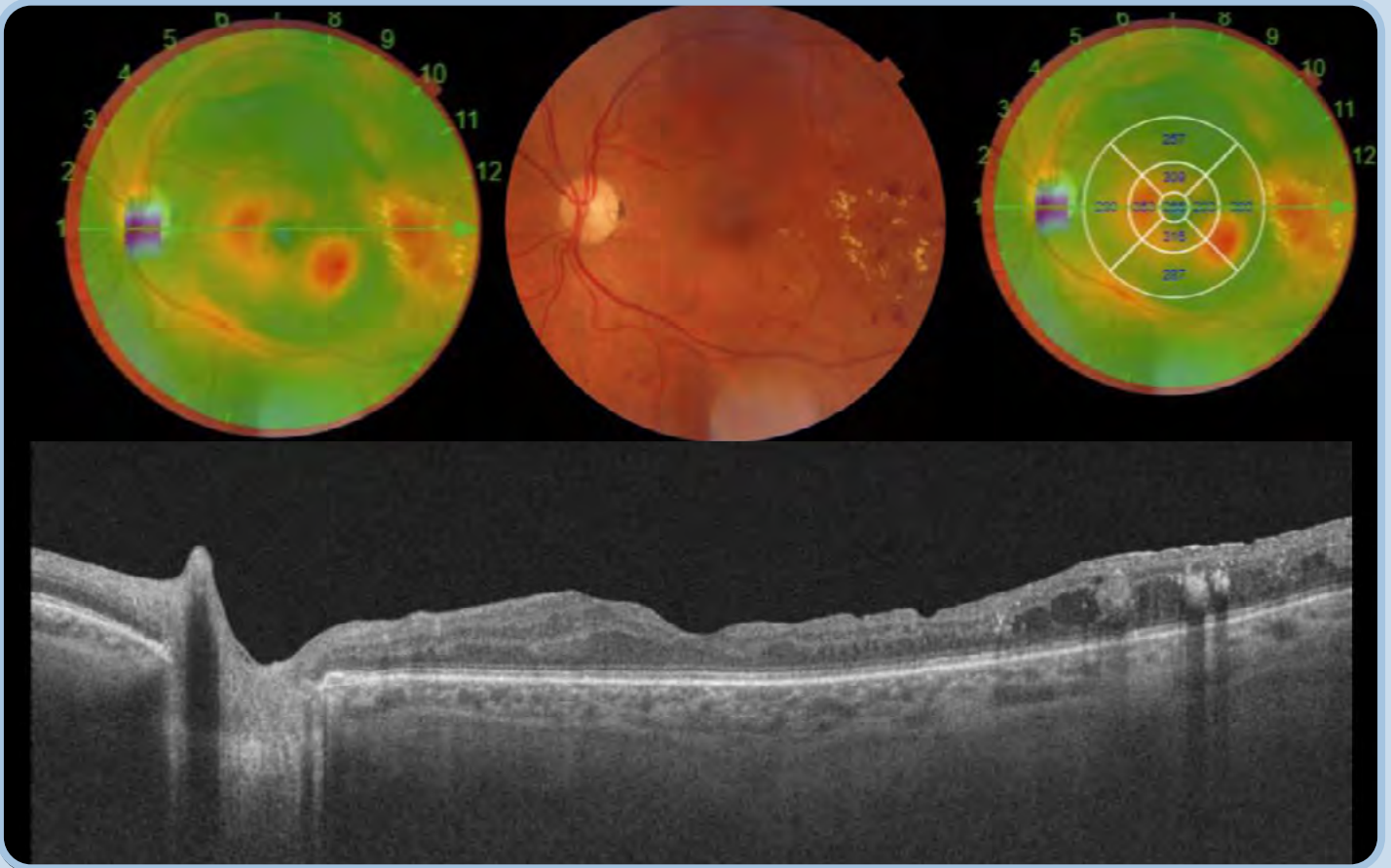
Ricordiamo che il percorso terapeutico della paziente prevede una terapia integrativa a base di Curcuma, Cumarina ed enzimi proteolitici (alla visita in oggetto sono circa 2 mesi di trattamento continuato).



**Figura 3 - A.** OCT-scan e mappa colorimetrica. Si rileva un miglioramento in termini di riassorbimento dell'edema.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO



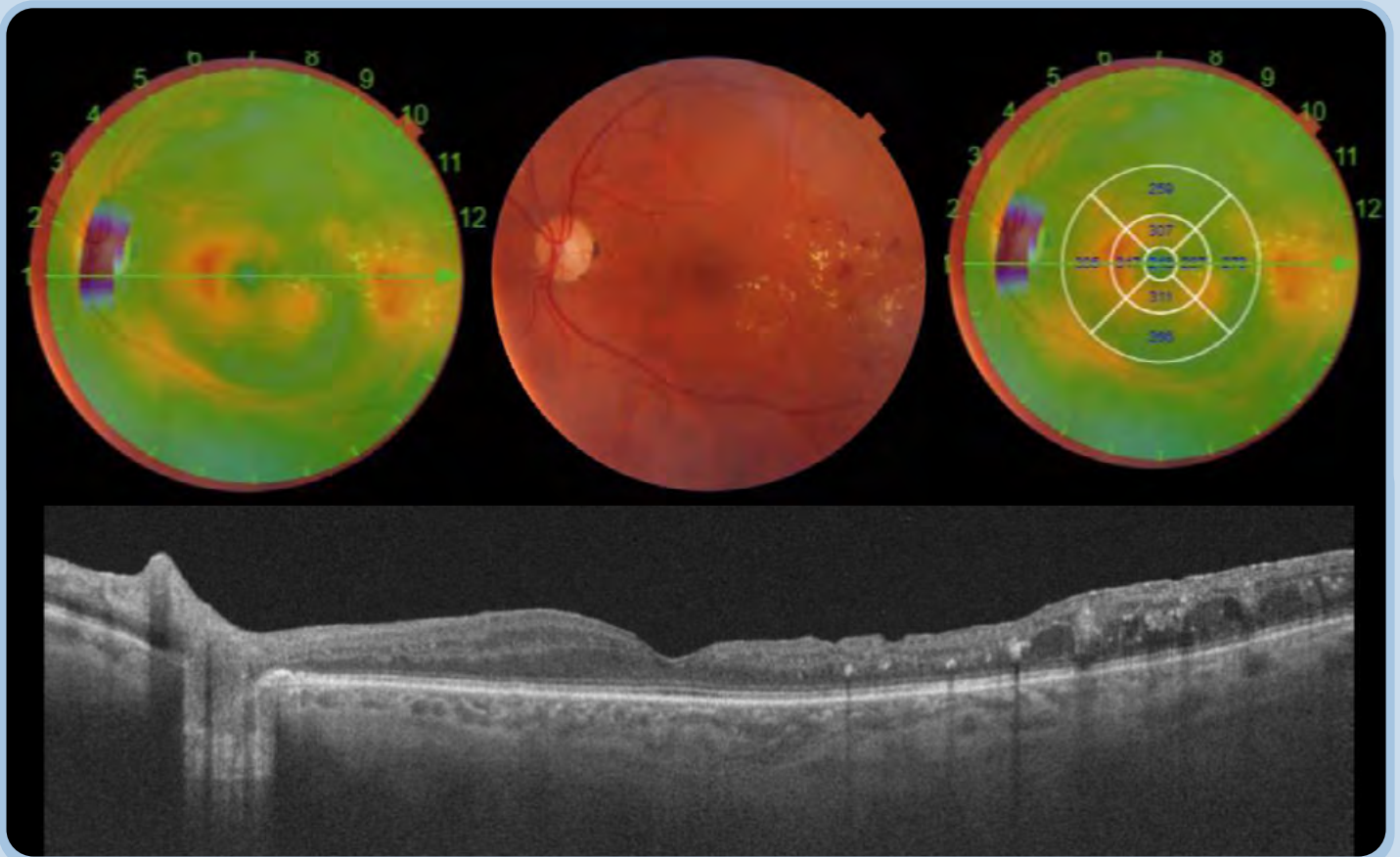
**Figura 4** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Ulteriore conferma del miglioramento dell'edema.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Il **17 Ottobre** del **2019**, alla visita di controllo, la paziente, ancora in terapia con il preparato nutraceutico (oltre 5 mesi di trattamento continuato) mostra

una buona stabilità morfologica, con un ulteriore miglioramento. A questo punto è evidente come l'edema si stia riassorbendo (**Figura 5**).



**Figura 5** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Ulteriore conferma del miglioramento dell'edema.

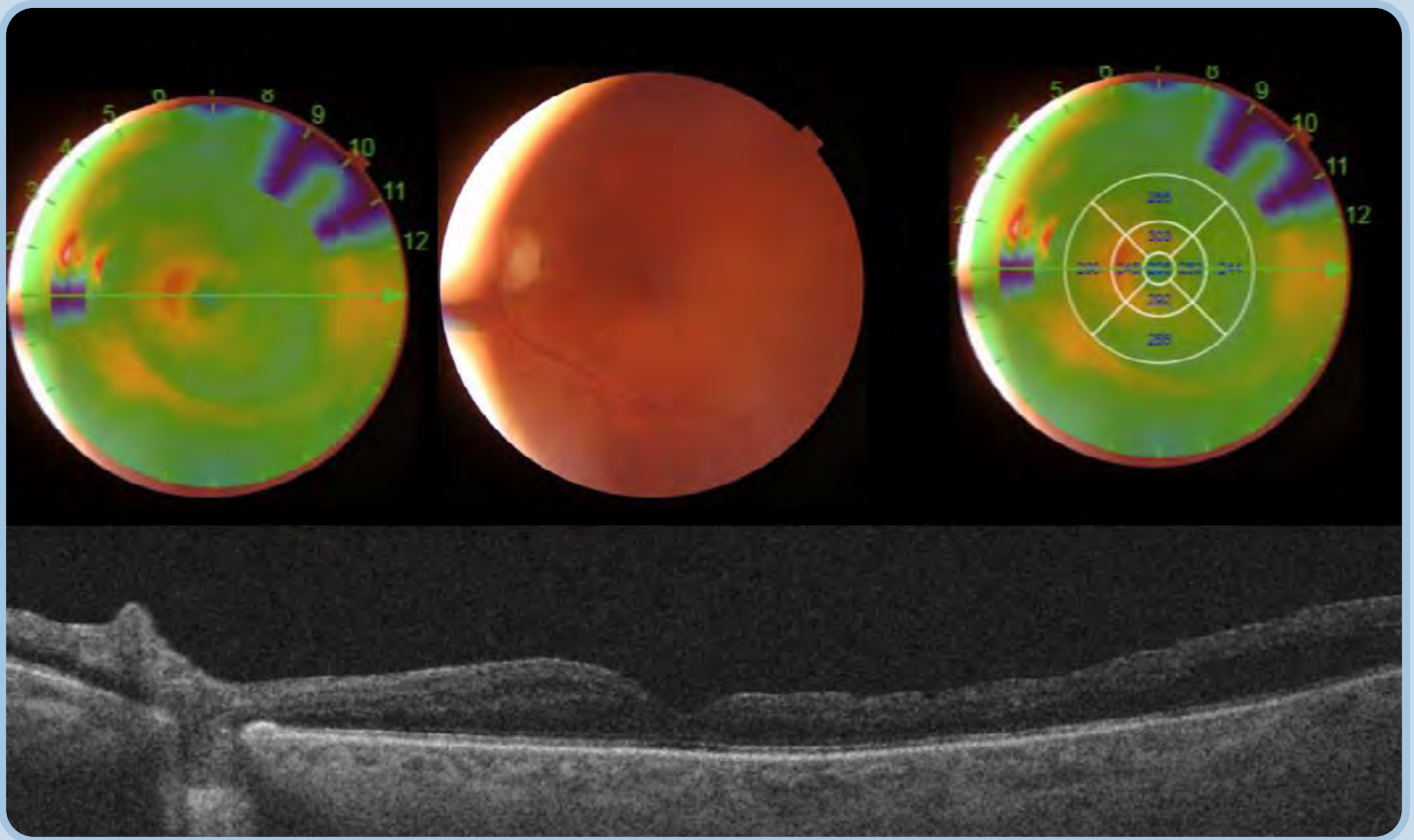
La successiva visita di controllo avviene a distanza di oltre un anno rispetto al primo accesso della paziente, per l'esattezza in data **26 Giugno 2020**.

Nel frattempo, durante il *lockdown* imposto dalla pandemia per COVID-19, la paziente non ha mai sospeso la terapia integrativa con il preparato nutraceutico (siamo ad un

anno di trattamento alla dose di 2 compresse al giorno).

Alla visita del **26 Giugno**, la presenza di cataratta secondaria comporta una scarsa qualità dell'imaging, ma non impedisce alla mappa colorimetrica

la visualizzazione del completo riassorbimento dell'edema. Potrebbe anche essere che l'assenza di vitreo e la presenza di acqua possa aver in qualche modo favorito la biodisponibilità degli attivi presente nel nutraceutico (**Figura 6**).



**Figura 6** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Riassorbimento dell'edema a confermato nel follow-up ad un anno. E' presente opacità dei mezzi per l'insorgenza di cataratta secondaria

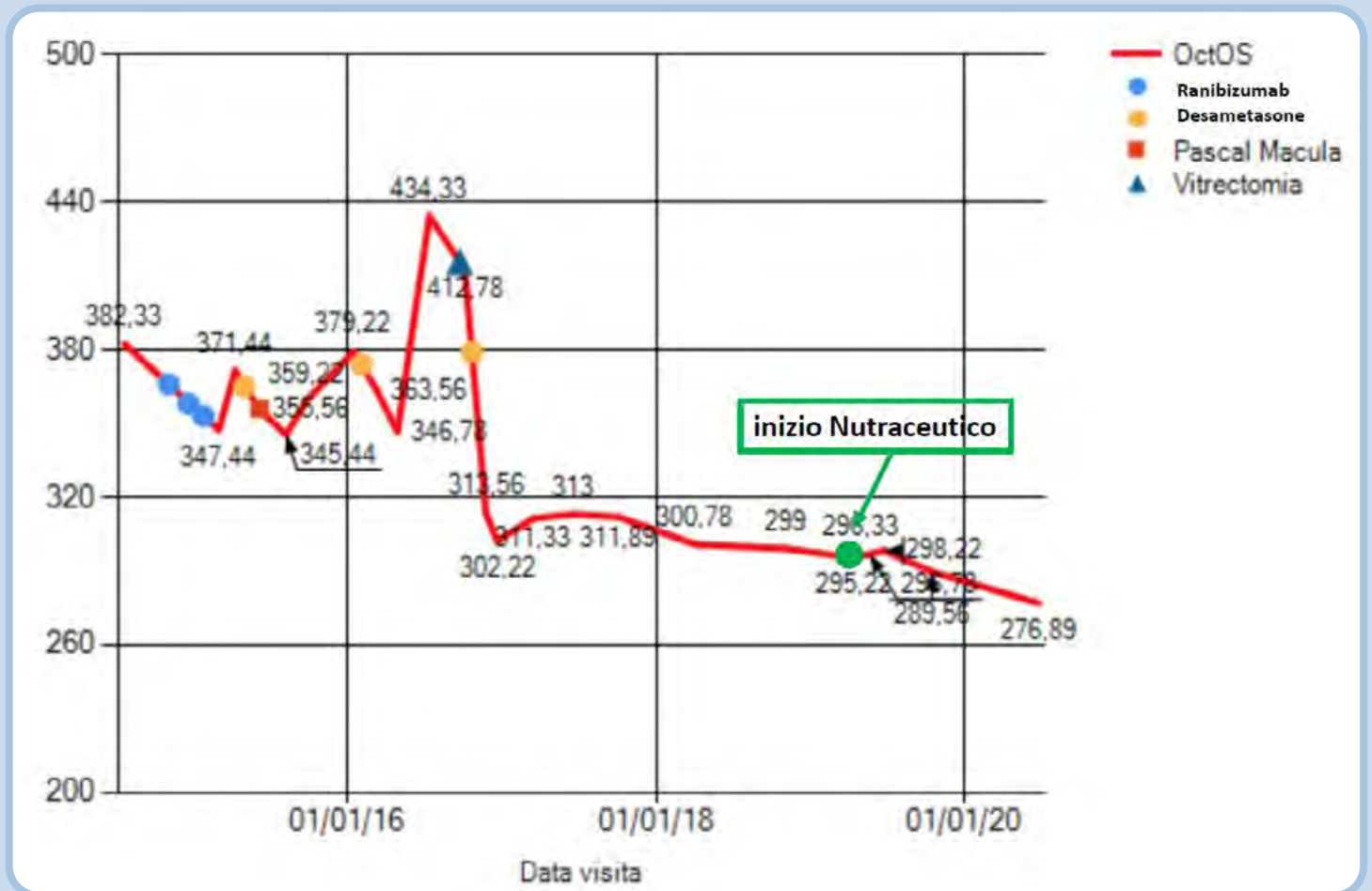


# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Il grafico sottostante viene riportato l'andamento dello spessore retinico

e le terapie attuate durante l'intero percorso terapeutico (**Figura 7**).



**Figura 7** - Andamento dello spessore retinico e terapie attuate.

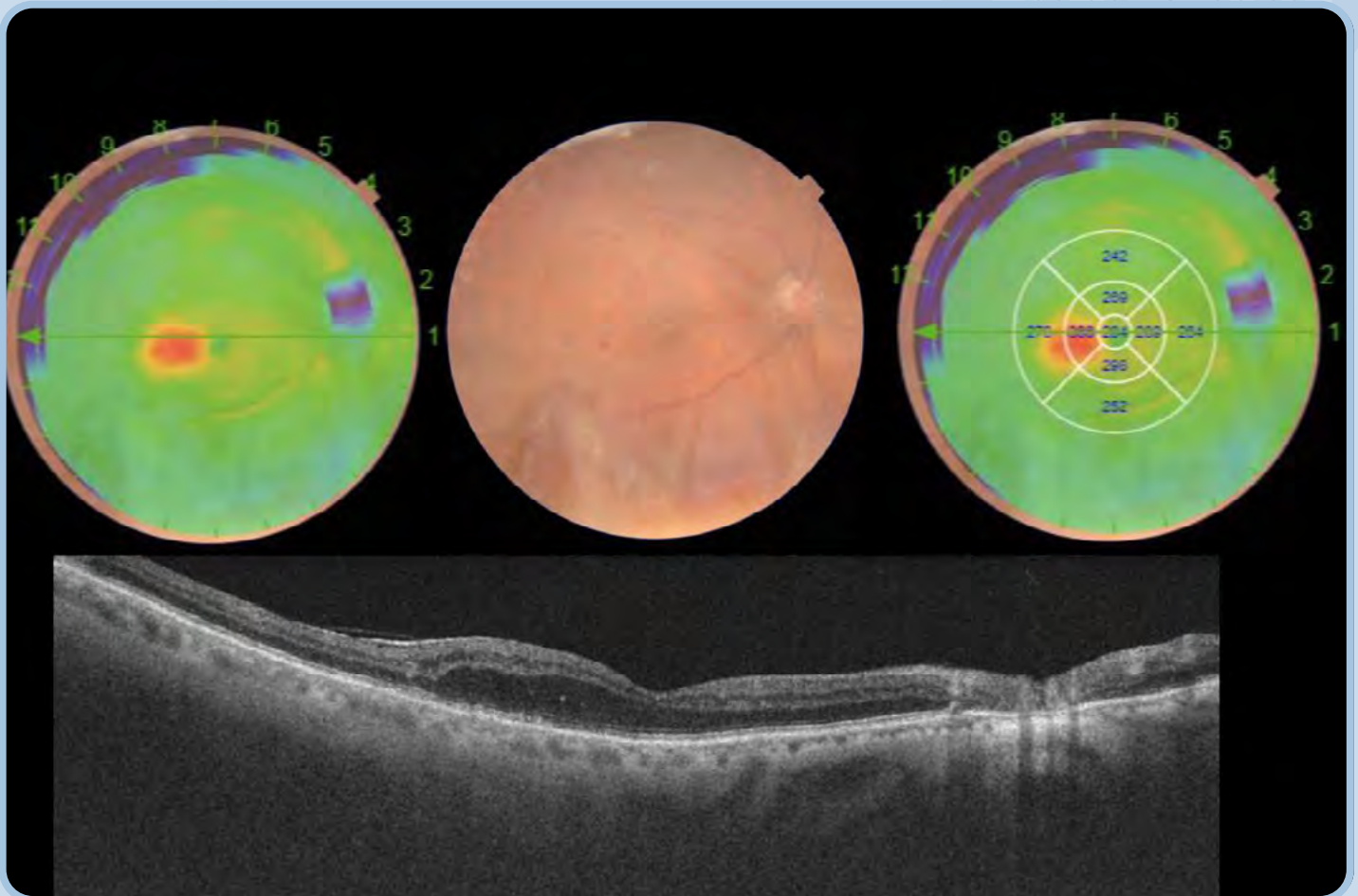
### 3 Approccio Integrato nel trattamento dell'edema maculare diabetico (EMD)

A cura di Massimo Nicolò

*Clinica Oculistica -DINOGMI, Università di Genova,  
Ospedale Policlinico San Martino.*

Il **13 Marzo** del **2019** si presenta alla nostra attenzione un uomo, di 69 anni, affetto da diabete di tipo II da 25 anni. L'obiettività oftalmologica rivela una ODV di 5/10.

Si procede con l'esecuzione di scansioni OCT dove si rilevano presenza di franco edema maculare diabetico (**Figura 1**).



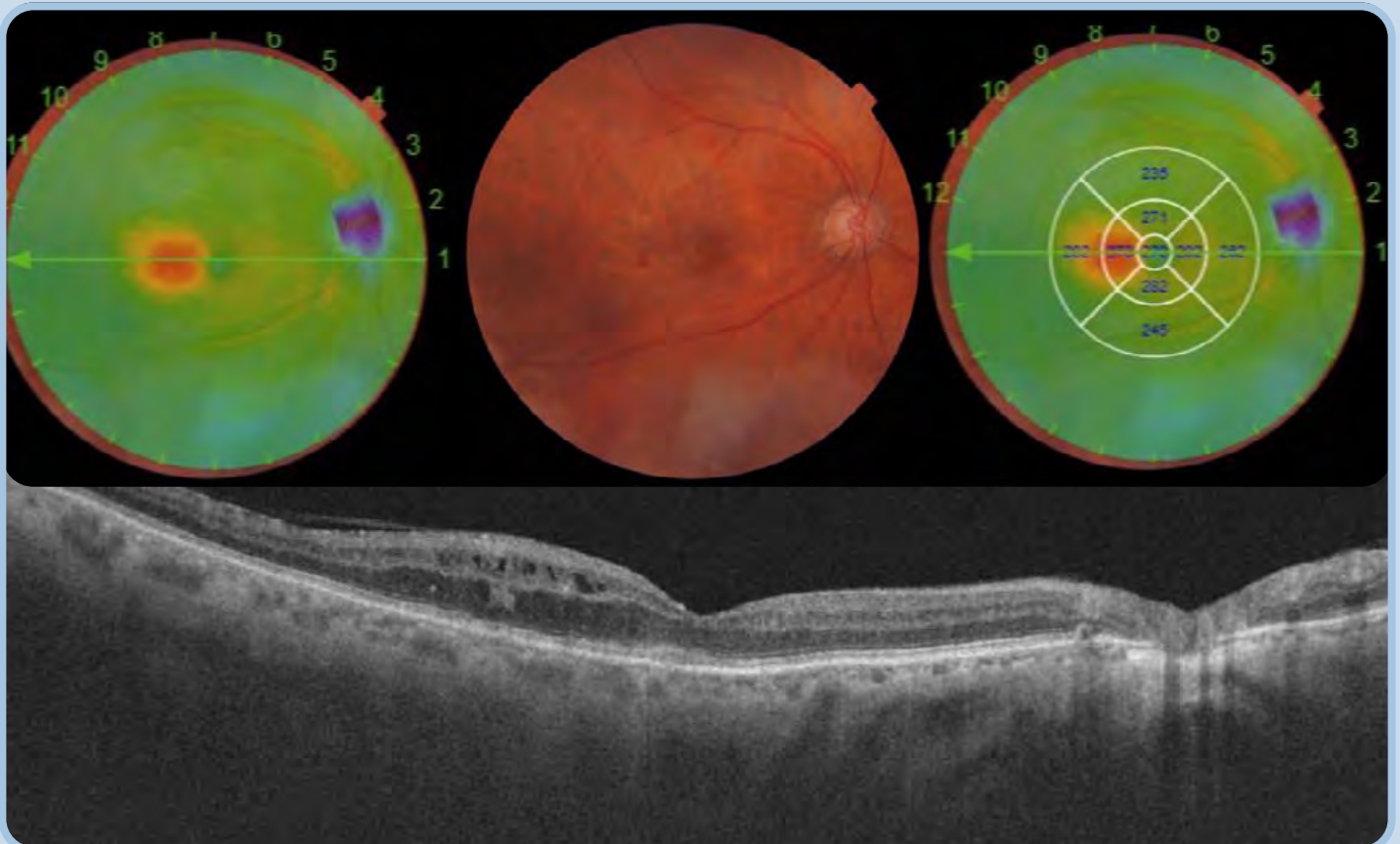
**Figura 1** - OCT-scan. La scansione OCT mostra edema maculare diabetico.

Successivamente alla visita del 13 Marzo, in data **3 Aprile 2019**, il paziente viene sottoposto a impianto intravitreale di desametasone a lento rilascio.

Rivisto in data **12 Giugno 2019** a distanza di 2 mesi dall'impianto. Le immagini OCT dimostrano l'assenza dei miglioramenti morfologici attesi dopo 2 mesi dall'impianto di desametasone, di regola, tempo

sufficiente al farmaco per esercitare la sua azione (**Figura 2**).

Per questo motivo si decide di procedere con un approccio integrato di cura, aggiungendo un trattamento integrativo con un preparato nutraceutico a base di Curcuma, Cumarina ed enzimi proteolitici, alla dose di 2 compresse al giorno da assumere in due somministrazioni separate (mattino e sera).



**Figura 2** - OCT-scan. Modesta risposta all'impianto di desametasone nel riassorbimento dell'edema maculare.

# OCCHIO ALLA RETINA

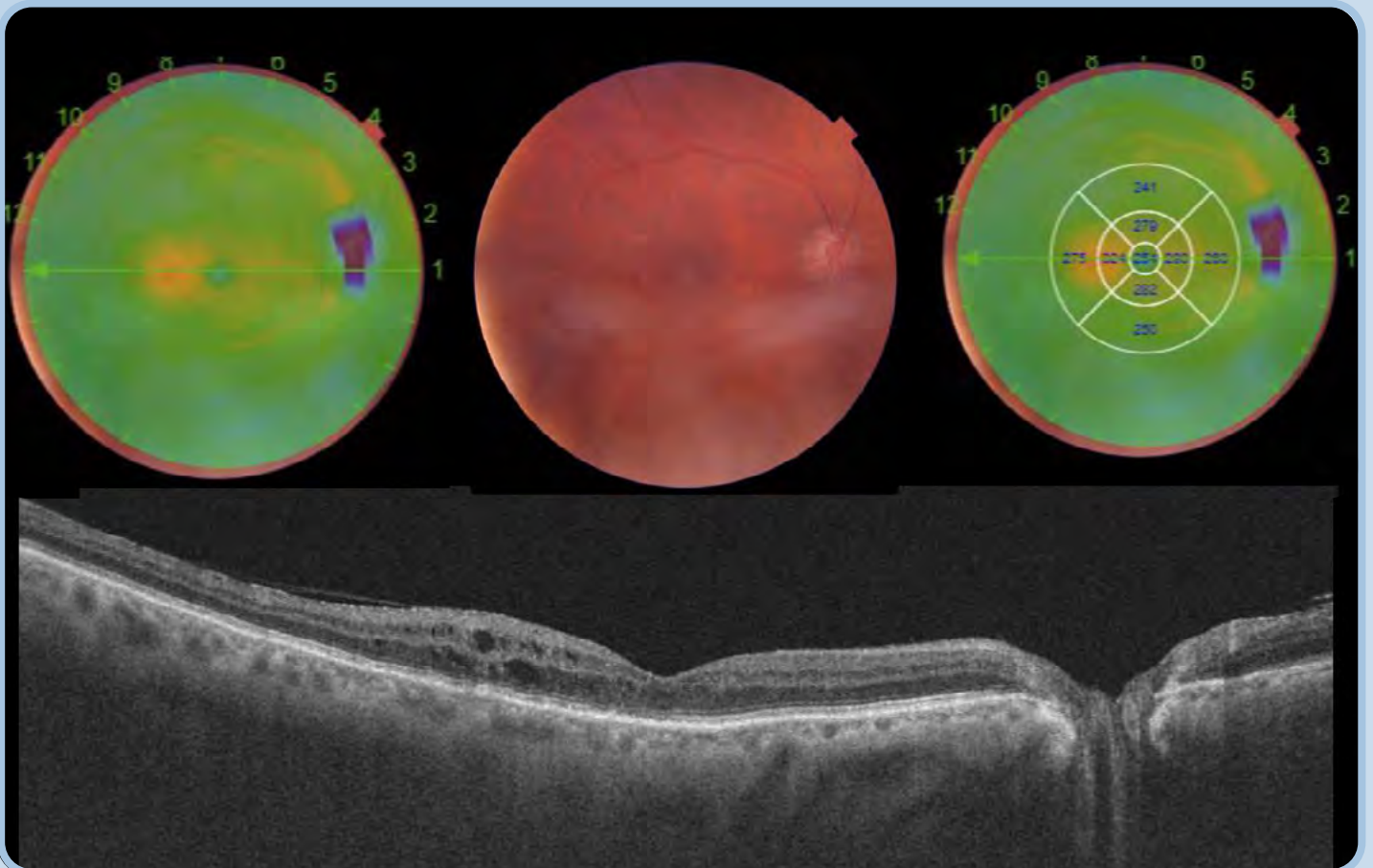
## CASO CLINICO

Si decide di programmare una visita di monitoraggio in data **4 Settembre 2019** dopo poco meno di 3 mesi di trattamento con il nutraceutico indicato e a distanza ormai di quasi 6 mesi dall'impianto di desametasone.

L'aggiunta della terapia integrativa

a base di Curcuma, Cumarina e proteolitico è probabilmente adiuvante nel favorire il riassorbimento dell'edema (**Figura 3**).

Alla luce dei risultati si prosegue con la terapia integrativa indicata, sempre alla dose di 2 compresse al giorno.



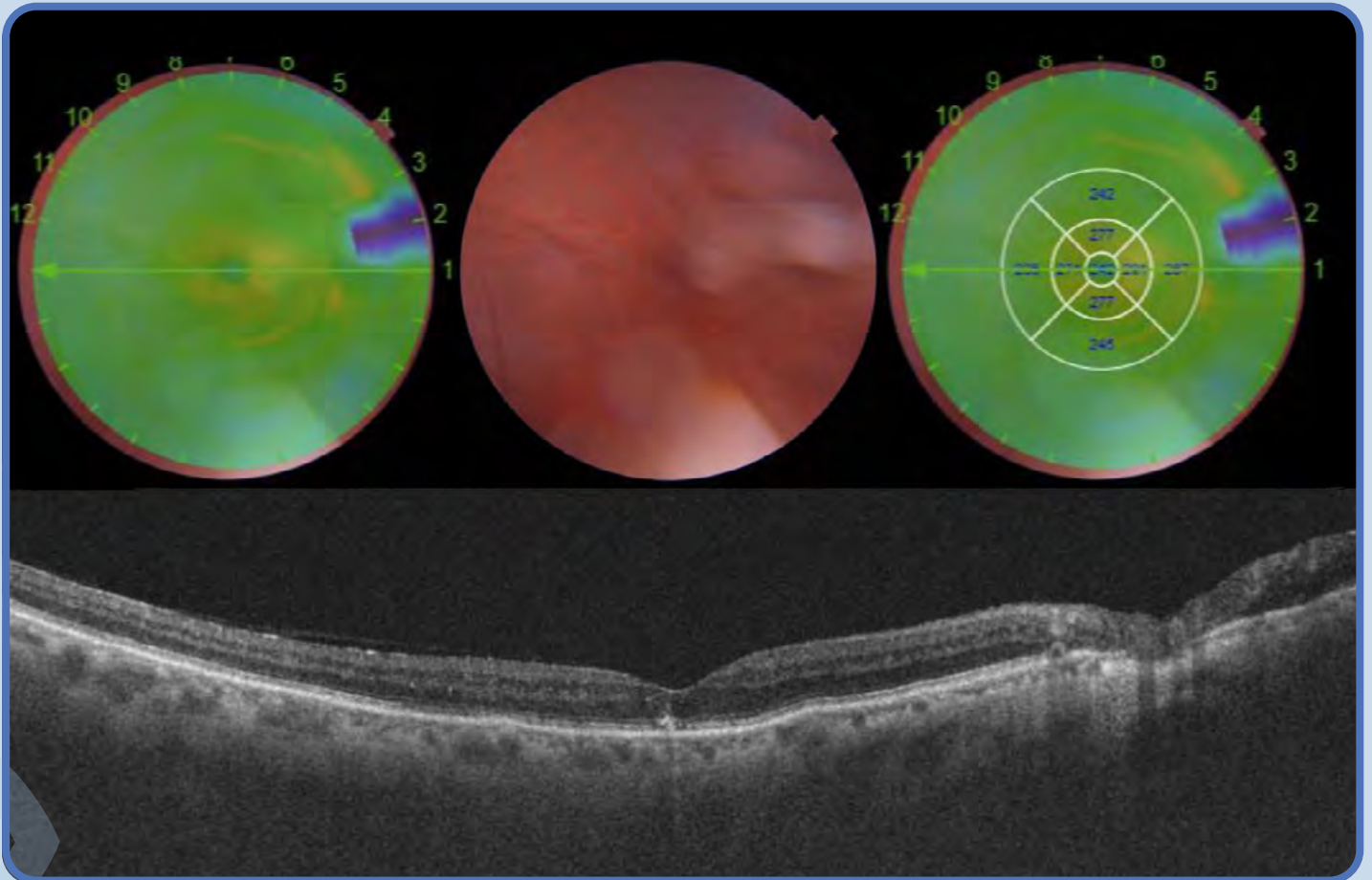
**Figura 3** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Inizia la risoluzione dell'edema maculare

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Alla visita successiva, il **12 febbraio 2020**, dopo 10 mesi dall'impianto di desametasone, quindi con effetto del corticosteroideo sicuramente

esaurito, il proseguimento con il preparato nutraceutico consente al paziente di mantenere il risultato (**Figura 4**).



**Figura 4** - OCT-scan e mappa colorimetrica. Completa risoluzione dell'edema maculare.

Non è infrequente in questi pazienti la necessità di effettuare una seconda iniezione di corticosteroideo a distanza di 5 mesi. Nel caso descritto

il quadro morfologico alla data riportata, non richiede la ripetizione dell'impianto.

### Take home message

L'approccio integrato intrapreso può essere senz'altro oggetto di valutazione, nelle forme di edema maculare diabetico, non particolarmente importanti, come coadiuvante nel contribuire ad allungare di molto l'effetto del desametasone intravitreale.

### 4 Valutazione ed introduzione dei nutraceutici nel trattamento della Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC) A cura di Elisa Tosco

*Studio Oculistico Associato Dottori Claudio e Elisa Tosco,  
Specialisti in Oculistica, Via XX Settembre, 58, 24122 Bergamo*

Il **05 Maggio del 2020** giunge alla nostra attenzione un paziente di sesso maschile di anni 47 per calo visivo con visione offuscata in OD da circa 15 giorni.

L'anamnesi generale riporta un quadro clinico di buona salute e l'assenza di patologie oculari pregresse.

L'obiettività oftalmologica rivela una BCVA in OD di 9/10 con presenza di annebbiamento centrale e metamorfopsie; il segmento anteriore appare nella norma, mentre l'esame del fundus oculi mostra un quadro di CSC. Il test di Amsler appare chiaramente positivo.

Nella stessa giornata si procede con l'esecuzione di scansioni OCT che confermano la diagnosi di CSC mostrando un distacco fluido del neuroepitelio e focali sollevamenti dell'epitelio pigmentato retinico in sede paramaculare inferiore. Lo spessore maculare medio raggiunge i 500 microns (**Figura 1**).

Viene quindi consigliata terapia topica con Bromfenac collirio, 1 goccia 2 volta al giorno (mattina e sera) associata ad un trattamento integrativo con un preparato nutraceutico a base di Curcuma,

Cumarina ed enzimi proteolitici, alla dose di 1 compressa al giorno.

In data **5 Giugno 2020**, trascorsi quindi 30 giorni dalla prima diagnosi e dall'inizio del trattamento, il paziente torna in osservazione come da visita di controllo programmata.

Lo stesso paziente riferisce la completa scomparsa dei sintomi con netto miglioramento della qualità visiva.

Il miglioramento sintomatologico trova riscontro nell'obiettività oftalmologica: la BCVA dell'OD risale a 10/10 con scomparsa dell'annebbiamento, il test di Amsler risulta negativo.

A livello strutturale, eseguendo un OCT di controllo, si nota la completa risoluzione del sollevamento sieroso del neuroepitelio e solo lievi alterazioni e irregolarità dell'epitelio pigmentato retinico (**Figura 2**). Lo spessore maculare medio risulta di 276 micron (-224).

Si decide quindi di non procedere con un approfondimento fluorangiografico e si consiglia di proseguire la terapia topica con Bromfenac collirio, riducendo ad 1 volta al giorno la sua somministrazione.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

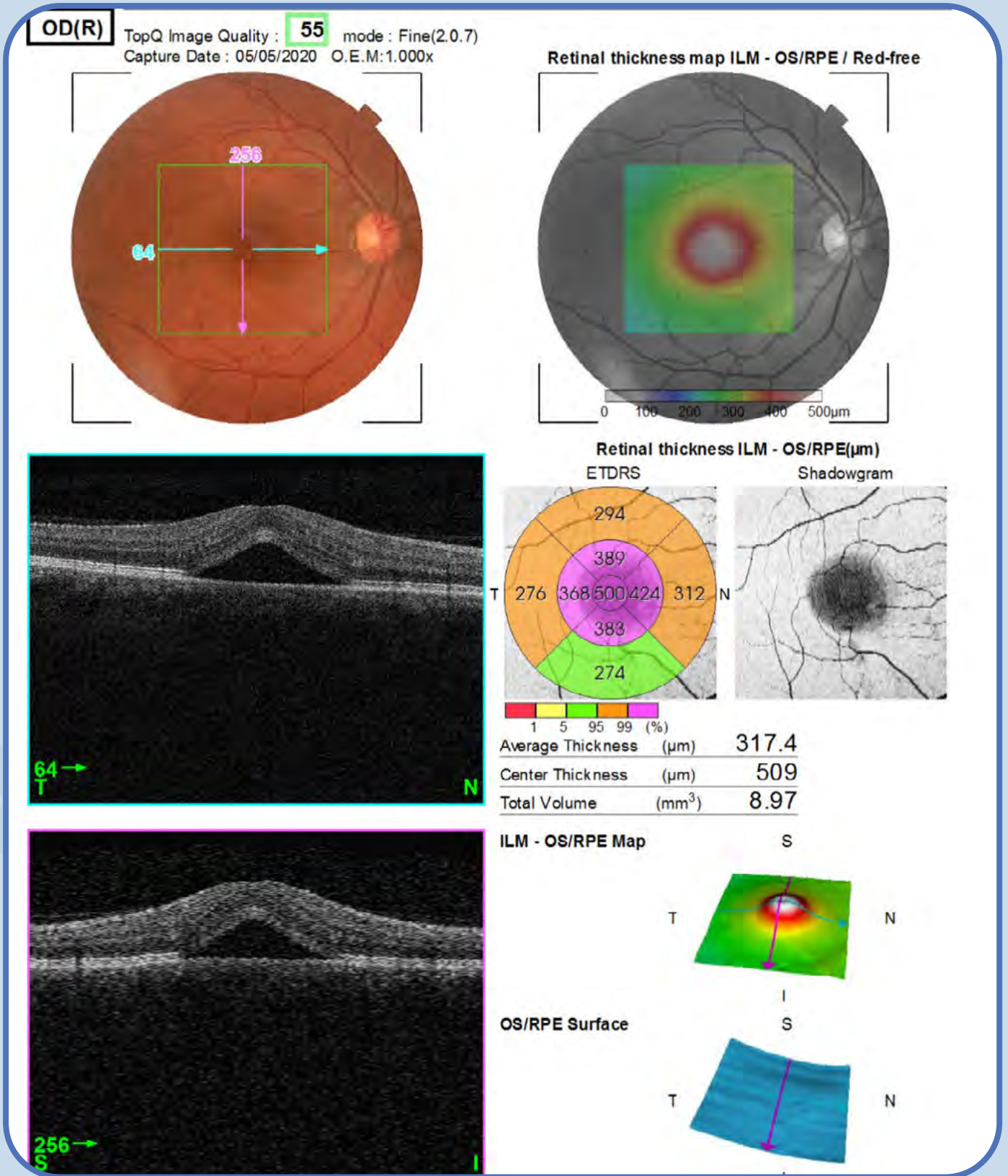


Figura 1 - OCT-scan: CRSC con sollevamento fluido del NE.



# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

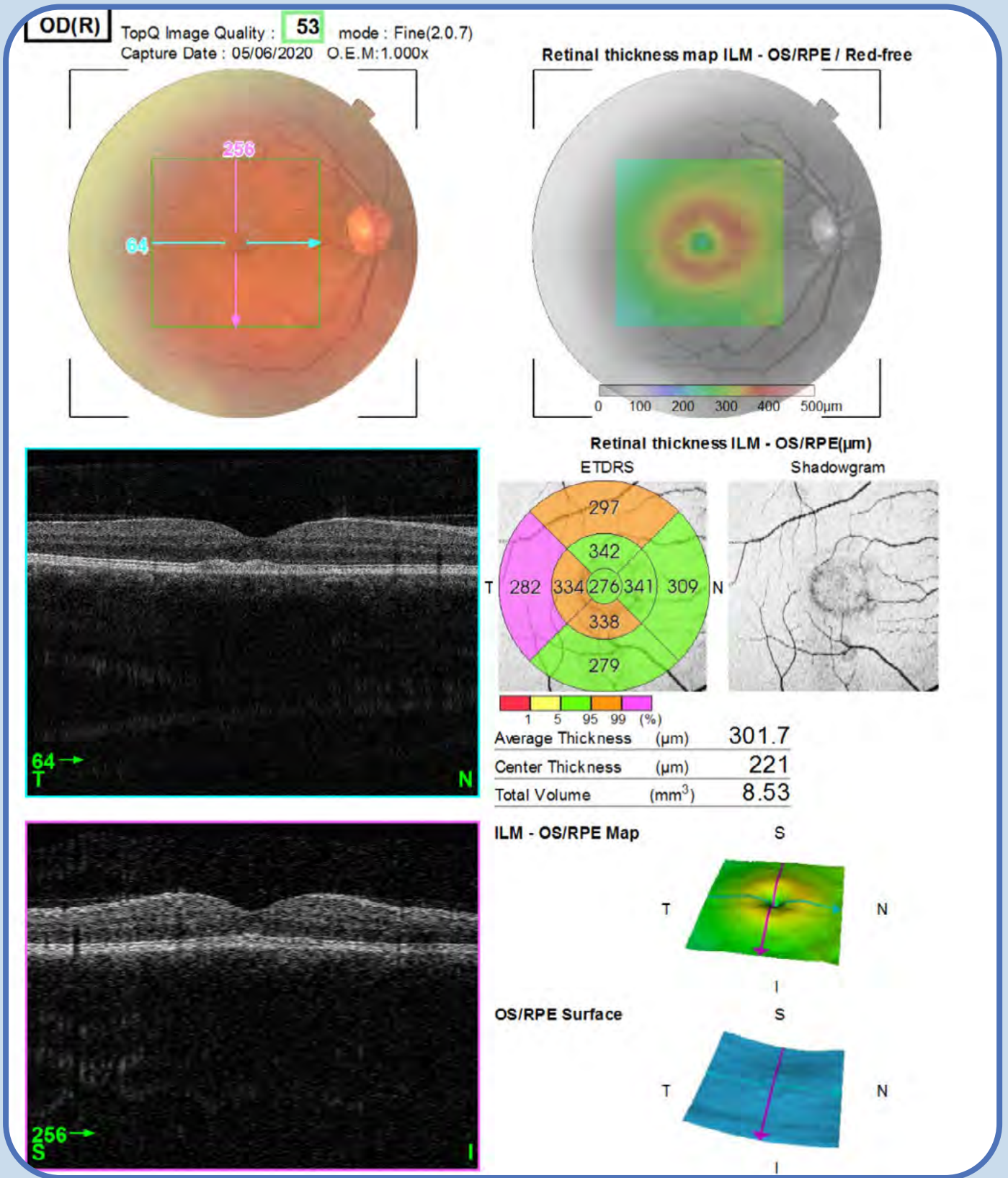


Figura 2 - OCT-scan: completa scomparsa del sollevamento fluido del NE in esiti di CRSC.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Per quanto concerne l'approccio integrato si passa dal primo trattamento della fase in acuto, al nutraceutico indicato per trattamenti prolungati sempre a base di Cumarina, arricchito con Troxerutina e Bioflavonoidi ad alto titolo, alla

dose di 1 compressa al giorno per 6 mesi.

In data **07 Settembre 2020** viene eseguito OCT di controllo che conferma la completa stabilizzazione del risultato verificato nella visita precedente (**Figura 3**).

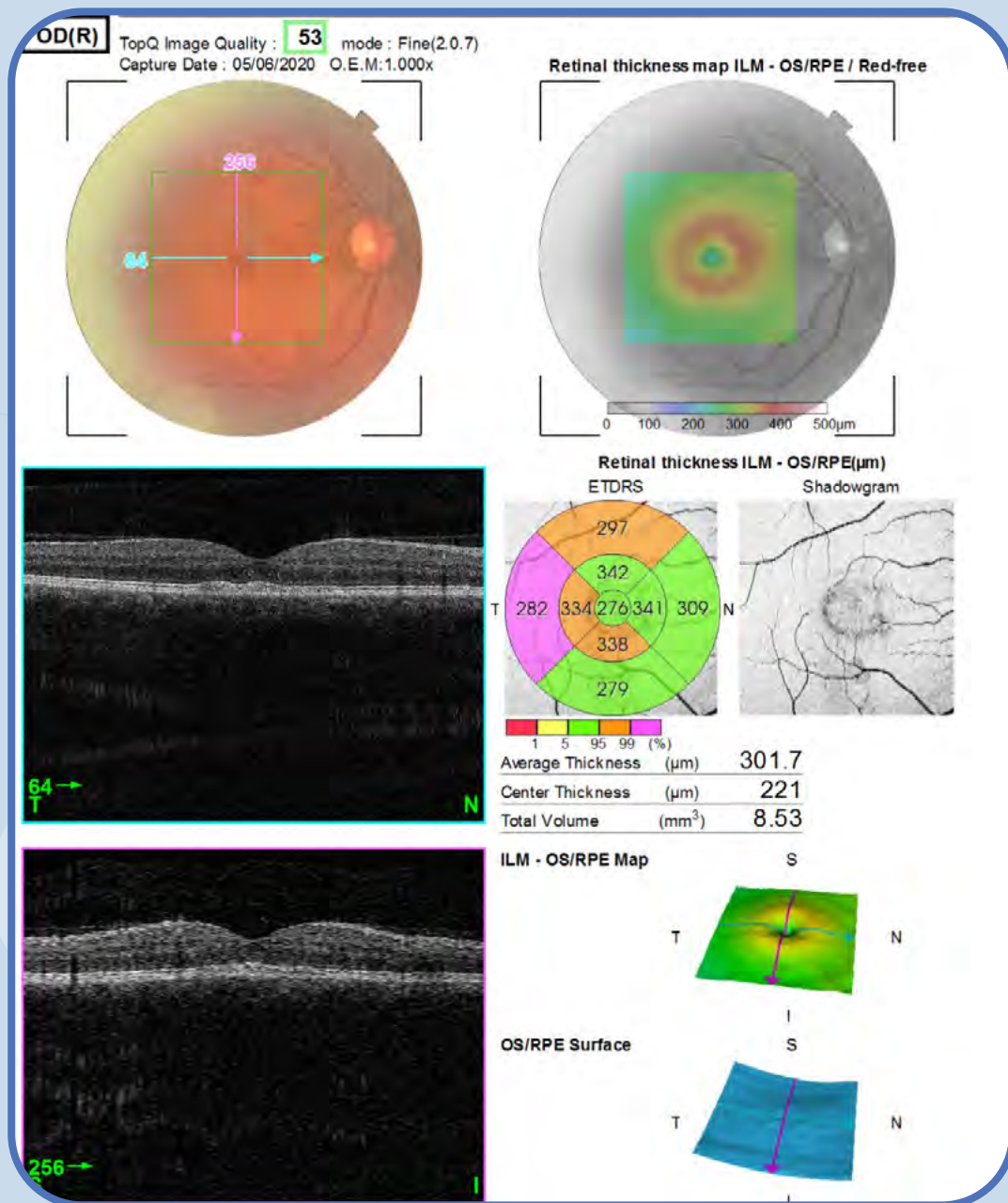


Figura 3 - OCT-scan: stabilizzazione del quadro clinico.

### Take home message

In una patologia come la CSC, in cui non esiste un trattamento farmacologico standardizzato, l'utilizzo di preparati nutraceutici può essere un valido supporto per la gestione della fase acuta nella quale l'obiettivo finale è l'eliminazione nel più breve tempo possibile del distacco sieroso del neuroepitelio e il danno irreversibile dei fotorecettori.

## IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

La *Curcuma*, nell'odierna fitoterapia, risulta la pianta medicinale più studiata al mondo. Il motivo di questo crescente interesse deriva dal fatto che i principali attivi biologici in essa contenuti, i curcuminoidi, interagiscono con molti target molecolari a monte di vie di modulazione implicate in funzioni biologiche complesse. La sfida, sempre attuale, è quella di cercare di dare riscontro clinico alla farmacologia sperimentale <sup>(1)</sup>.

La *Curcuma* (*Curcuma longa* L.) appartiene alla famiglia delle Zingiberacee ed è caratterizzata da un grosso rizoma, cioè un fusto sotterraneo allungato, e un fusto

epigeo erbaceo alto 50-120 cm dotato di picciolo allungato e ampie foglie. Il fiore ha un bel colore bianco-giallo pallido (**Figura 1**).

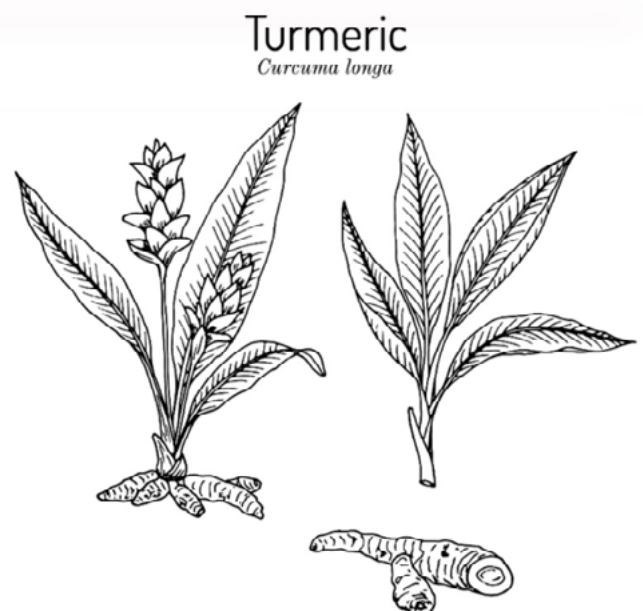


Fig.1 - Fotografia e rappresentazione botanica di *Curcuma Longa* L.

La droga della Curcuma è rappresentata dal rizoma. La polvere che si ottiene è ricca dei principi attivi che conferiscono alla Curcuma tutte le proprietà biologiche ben note: i curcuminoidi <sup>(2)</sup>.

La farmacologia sperimentale più recente ha messo in luce come i curcuminoidi, se adeguatamente assorbiti, sono particolarmente attivi nel modulare la risposta infiammatoria, agendo come "*on demand FANS*", cioè antinfiammatori non steroidei che intervengono a livello della trascrizione genica in caso di iperattivazione immunitaria.

I curcuminoidi inibiscono le lipossigenasi (LOX), le ciclossigenasi (COX), le fosfolipasi e di conseguenza la sintesi di leucotrieni, prostaglandine e trombossani <sup>(3,4)</sup>.

## LE NUOVE ACQUISIZIONI SULLA CURCUMA IN CAMPO OFTALMOLOGICO

La retina è decisamente un tessuto complesso, composto da vari tipi di cellule neuronali, gliali ed endoteliali <sup>(5)</sup>. Per sua stessa struttura e funzione, essa è continuamente esposta ai radicali liberi (ROS). E proprio perché le vie dello stress infiammatorio e ossidativo sono alla base delle patologie della retina, composti con riconosciute proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, come la Curcuma, meritano attenzione. È presente in letteratura una mole discreta di lavori svolti per valutare il potenziale della Curcuma nelle patologie oculari; i più significativi sono riportati nella **Tabella 1**.



# IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

Patologia o Linea cellulare	Formulazione utilizzata	Dosaggio/via di somministrazione	Modello	Target	Ref
Retinopatia Diabetica	Curcumina	5% dieta/orale	Topi	GSH, VEGF	20
Retinopatia Diabetica	Curcumina	1 g/Kg/orale	Topi	GSH, enzimi antiossidanti	21
Malattia Ischemica retinica	Curcumina	0,01/0,05/02,5% dieta/orale	Topi	NF-κB, MCP-1	22
Degenerazione Maculare Senile	Curcumina	0,2% dieta/orale	Topi	NF-κB, espressione genica infiammazione e stress ossidativo	23
Degenerazioni retiniche	Curcumina	2,5/10 μM/iniezione intravitreale	Topi	Morte cellulare	24
Retinite Pigmentosa	Curcumina	100 mg/Kg/intraperitoneale	Topi	Fotorecettori	25
Glaucoma	Curcumina	10 mg/Kg/die	In vitro	Caspasi 3, BAX, citocromo C, BCL2	26
Cellule umane endoteliali retiniche	Curcumina	30 μM	In vitro	CXCR4, p-AKT, p-PI3K, eNOS	27
Cellule umane endoteliali retiniche	Curcumina	10 μM	In vitro	ROS, VEGF, traslocazione proteina chinasi Cβ2	28
Cellule umane endoteliali retiniche	Curcumina	10/20 μM/mL	In vitro	Fase G2/M	29
Cellule umane endoteliali retiniche	Curcumina	10/15/20 μM/mL	In vitro	Concentrazioni di Ca <sup>++</sup>	30
Cellule umane endoteliali retiniche	Curcumina	15 μM	In vitro	NR2A, Ca <sup>++</sup> , p-NR1	31
Cellule retiniche ganglionari	Curcumina	50/100 μM	In vitro	Inibizione morte cellulare	26
Cellule epiteliali pigmentate retiniche umane	Curcumina	15 μM	In vitro	HO-1, ROS	32
Retinite pigmentosa	Curcumina	100 μM	In vitro	BIP, CHOP	25
Corioretinopatia Serosa Centrale	Curcuma fitosomiale	1000 mg/die/orale	Clinico	Acuità visiva e spessore retinico	33
Retinopatia Diabetica	Curcuma fitosomiale	1000 mg/die/orale	Clinico	Acuità visiva e edema maculare diabetico	34

Tabella 1 - Studi preclinici e clinici sull'utilizzo della Curcumina nelle patologie oculari. GSH: glutatione; VEGF: fattore di crescita endoteliale vascolare; NF-κB: fattore nucleare κB; MCP-1: proteina monocitaria chemoattrattiva 1; BAX: oncogene proapoptotico; BCL2: oncogene antiapoptotico; CXCR4: recettore chemochinico di tipo 4; p-AKT: protein chinasi B fosforilata; p-PI3K: fosfatidilinositolo 3 chinasi; eNOS: Ossido nitrico sintasi endoteliale; NR2A: gene per recettori glutammatergici; p-NR1: fosforilazione del recettore N-metil-D-aspartato 1; HO-1: emeossigenasi 1; BIP e CHOP: geni di stress endoplasmico reticolare.

Un'approfondita review di Pescosolido e collaboratori <sup>(21)</sup>, analizza molti aspetti a supporto dell'utilizzo della Curcuma come agente terapeutico adiuvante nel trattamento di patologie oculari infiammatorie, autoimmuni, congenite e degenerative sia del segmento anteriore (sindrome dell'occhio secco, uveiti e cataratta) che posteriore [Degenerazione Maculare legata all'Età (AMD) Retinopatia Diabetica (RD) Retinite Pigmentosa (RP) e vitroretinopatia proliferativa]; una ancora più recente, di Peddada e collaboratori, conferma le potenzialità della Curcuma in oftalmologia <sup>(22)</sup>.

## CURCUMA, STRESS OSSIDATIVO e INFIAMMAZIONE

La Curcumina dimostra importanti attività di modulazione sulla risposta infiammatoria <sup>(23)</sup> principalmente attraverso l'inibizione del fattore nucleare NF- $\kappa$ B e quindi delle differenti vie proinfiammatorie ad esso correlate.

Una serie rilevante di studi in vitro ed in vivo hanno confermato queste proprietà anche in ambito oftalmologico.

L'esposizione ad elevati livelli

di glucosio di cellule endoteliali retiniche umane (HREC), trattate con 10 M di Curcumina, ha dimostrato una significativa riduzione della produzione di ROS intracellulari e risultati simili sono stati ottenuti con una linea di cellule epiteliali pigmentate retiniche ARPE-19 <sup>(18, 24, 25)</sup>. La diminuzione dei livelli di ROS è concomitante ad una maggiore espressione di eme ossigenasi-1 (HO-1), una proteina redox-sensibile che, una volta attivata, protegge la cellula da diversi tipi di stress. Questa osservazione suggerisce che la Curcumina non solo generi un'attività antiossidante diretta, ma possa anche agire indirettamente potenziandola attraverso l'espressione di enzimi antiossidanti.

È probabile che questo effetto sia indotto dall'attivazione del fattore trascrizionale nucleare eritroide-2 (Nrf2). Una volta attivato, Nrf2 si trasloca nel nucleo e promuove la trascrizione di geni che codificano per enzimi antiossidanti (noti come enzimi antiossidanti di fase II), compreso HO-1 <sup>(18)</sup>. Un'altra recente indagine su linee cellulari ARPE-19 sottoposte a stress da glucosio, ha mostrato che l'inibizione della formazione di ROS indotta dalla Curcumina previene le alterazioni dell'attività della DNA-metiltransferasi <sup>(26)</sup>.

# IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

Studi in vivo su ratti con diabete indotto da streptozotocina (STZ), hanno dimostrato che la Curcumina è in grado di prevenire l'aumento retinico della Malondialdeide (un marker di stress ossidativo) e la diminuzione del GSH <sup>(27)</sup>. Nello stesso modello, è stato inoltre riportato come la Curcumina sia in grado di contrastare la diminuzione della capacità antiossidante totale aumentando i livelli di SOD, CAT e GSH e di prevenire un aumento dei livelli di Nitrotirosina retinica, un marker di danno ossidativo proteico, e di 8-idrossi-20-Deossiguanosina, un marker di danno ossidativo specifico sul DNA <sup>(6,7)</sup>.

## CURCUMA, VASOPROTEZIONE e ANGIOGENESI

Il potenziale vasoprotettivo della Curcumina a livello retinico, è stato testato sia in vitro che in vivo. Il trattamento con la Curcumina previene l'aumento dell'espressione di VEGF indotta dal glucosio e la proliferazione cellulare in HREC <sup>(14)</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che il pretrattamento con Curcumina

previene la degenerazione dei capillari nelle retine di ratto dopo lesione ischemica da riperfusione <sup>(8)</sup>. Nei roditori diabetici è stato anche osservato che la Curcumina è in grado di proteggere i periciti dalla degenerazione strutturale e di ridurre l'espressione del VEGF, la perdita vascolare retinica, l'ispessimento della membrana basale, il diametro dei vasi e la loro tortuosità <sup>(27-29)</sup>. Infine, è stato riportato che la Curcumina è in grado di sopprimere la neovascolarizzazione coroidale (CNV) e l'attivazione del Fattore 1 indotto dall'ipossia (HIF-1, un fattore di trascrizione che promuove sia l'espressione che il rilascio di VEGF) in un modello sperimentale di topi <sup>(30)</sup>.

Inoltre, la Curcumina è in grado di modulare indirettamente l'angiogenesi attraverso la capacità di regolare le molecole di adesione cellulare, come la molecola di Adesione Leucocitaria-1 (ELAM-1), la molecola di Adesione-1 Intracellulare (ICAM-1), la molecola di adesione-1 vascolare (VCAM-1) e le proteine della superficie cellulare coinvolte nell'angiogenesi e nelle metastasi tumorali <sup>(31)</sup>.



# IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

Alla luce del suo profilo antiossidante e antinfiammatorio, di protezione vascolare e modulazione dell'angiogenesi, la Curcumina ha

interessanti potenzialità di sinergia nel trattamento delle malattie proliferative della retina a carattere infiammatorio e neovascolare.

## Distribuzione a livello della retina della Curcumina: evidenze

Le applicazioni terapeutiche della Curcumina in ambito oftalmologico possono essere limitate dalla sua scarsa solubilità in acqua, dalla rapida idrolisi in mezzi alcalini e fotodegradazione, con conseguente scarso ADME (adsorbimento, degradazione, metabolismo ed escrezione).

Sebbene la Curcumina sia ampiamente disponibile sul mercato e usata come integratore nutraceutico per proteggere la funzione visiva, la sua biodisponibilità nel tessuto retinico, dopo somministrazione orale, rimane un aspetto critico.

La biodisponibilità retinica delle tre principali forme farmaceutiche della Curcuma (Curcuma con carrier idrofilo, Curcuma fitosomiale e Curcuma con piperina) dopo assunzione orale, è stata recentemente testata in vivo su un modello animale.

Tra le formulazioni testate, solo quella contenente il carrier idrofilo (CurcuWin™) ha dimostrato di raggiungere livelli terapeutici di Curcumina nella retina di coniglio con il picco massimo di concentrazione a 6 ore dall'assunzione.

Ref. Chiara B. M. Platania, Annamaria Fidilio, Francesca Lazzara, Cateno Piazza, Federica Geraci, Giovanni Giurdanella, Gian Marco Leggio, Salvatore Salomone, Filippo Drago and Claudio Bucolo. Retinal Protection and Distribution of Curcumin in Vitro and in Vivo. *Front. Pharmacol.* 9:670, 2018.



# IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

## CURCUMA E DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ

*La Curcumina è in grado di ridurre la trascrizione, la traduzione e l'espressione dei geni che aumentano l'infiammazione nell'AMD.*

Uno studio che ha riprodotto l'invecchiamento cellulare dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) attraverso l'esposizione pulsata di perossido d'idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ha dimostrato che la Curcumina porta a una diminuzione dell'apoptosi e quindi ad una maggiore vitalità cellulare anche in condizioni di stress. Inoltre, la Curcumina aumenta l'espressione e l'attività di enzimi che fungono da meccanismi di difesa cellulare nell'AMD, come HO-1<sup>(18)</sup> e le proteine citoprotettive come Nrf2<sup>(25)</sup>.

*Tutte queste proprietà sono state rilevate in diversi modelli di sperimentali di AMD e da diversi autori, confermando così la consistenza dei risultati descritti.*

Mandal e collaboratori hanno riscontrato differenze significative nell'espressione di geni infiammatori nelle retine di ratti Wistar alimentati con Curcumina (2000 ppm).

In particolare, è stata rilevata un'importante soppressione di NF- $\kappa$ B ed ipotizzata come fonte di protezione delle cellule retiniche. Gli autori hanno anche studiato l'effetto protettivo della Curcumina contro il danno mediato dallo stress ossidativo in vitro utilizzando le linee cellulari retiniche 661W e ARPE-19. I risultati descritti sono stati una diminuzione dell'espressione della proteina 1 di risposta alla crescita precoce (EGR1) e di ICAM1 l'induzione dell'espressione di HO-1, tioredossina (Trx-1) e Nrf2, tutti elementi che confermano la protezione Curcumina-mediata in condizioni patologiche come nell'AMD<sup>(9)</sup>.

Anche Bhattacharjee e collaboratori hanno riportato effetti antinfiammatori da parte della Curcumina su tessuti retinici umani e coltura di cellule microgliali C8B4<sup>(31)</sup>.

*La Curcumina, riducendo l'espressione genica, la traslocazione di proteine e la regolazione di particolari fattori con riduzione dell'apoptosi delle cellule dell'EPR e dell'infiammazione generale, si candida, sotto forma di integratori nutraceutici opportunamente dosati, come un interessante coadiuvante nella gestione generale del paziente con AMD.*

## CURCUMA e RETINOPATIA DIABETICA

*L'azione antiossidante ed antinfiammatoria della Curcumina è stata ampiamente valutata per rallentare l'insorgenza degli stadi iniziali della vasculopatia diabetica e controllarne la progressione in fasi avanzate.*

Partiamo da uno studio condotto da un gruppo di ricercatori italiani e recentemente pubblicato<sup>(33)</sup>. La ricerca ha mostrato come la Curcumina sia in grado di svolgere un ruolo protettivo verso le cellule dell'EPR esposte ad alte concentrazioni di glucosio.

Nello specifico la Curcumina è stata in grado di diminuire in maniera significativa la concentrazione dei ROS, di abbassare i livelli della Lattato deidrogenasi (LDH), noto indicatore di danno tissutale sia acuto che cronico, e infine, di ridurre i livelli delle citochine coinvolte nei processi infiammatori. Questi dati suggeriscono, dunque, come la Curcumina possa avere un ruolo terapeutico nel trattamento della DR.

Gupta e collaboratori<sup>(7)</sup> hanno scoperto che la Curcumina previene la degenerazione degli organelli cellulari e aumenta lo spessore della membrana basale capillare nella

retina. Il meccanismo d'azione della Curcumina si esercita attraverso la diminuzione del TNF- $\alpha$ , la diminuzione del VEGF e l'aumento dei livelli degli enzimi antiossidanti SOD e CAT. Recentemente, Yang e collaboratori<sup>(28)</sup>, hanno valutato il potenziale terapeutico degli effetti della Curcumina sulla DR in un modello animale.

Nello studio è stato indotto il diabete utilizzando una bassa dose di streptozotocina (STZ) combinata con una dieta ad alto contenuto energetico. Gli animali diabetici sono stati quindi divisi in tre gruppi, ratti senza trattamento, ratti trattati con 100 mg / kg di Curcumina e ratti trattati con 200 mg / kg di Curcumina per 16 settimane.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che la Curcumina era in grado di ridurre sia i livelli di glucosio nel sangue dei ratti diabetici che l'indice di massa corporea. Hanno inoltre dimostrato che la Curcumina era in grado di prevenire il deterioramento della retina nei ratti diabetici e di migliorare le alterazioni ultrastrutturali indotte dal diabete (cioè, l'apoptosi delle cellule gangliari della retina, l'assottigliamento della retina, la rottura del disco membranoso della cellula fotorecetttrice e l'ispessimento della membrana basale del capillare

# IL POTENZIALE TERAPEUTICO della CURCUMA in OFTALMOLOGIA

retinico) sulla retina.

Gli autori hanno indicato inoltre una forte attività antiossidante ed una ridotta espressione di VEGF nei ratti trattati con Curcumina.

Infine, l'attuale studio ha rilevato che la Curcumina mostra attività antiapoptotiche attraverso la sovraregolazione di BCL2 e la sottoregolazione di BAX nella retina dei ratti diabetici.

*In sintesi, diversi studi in vitro e sperimentali in vivo, hanno dimostrato i benefici della Curcumina sulla normalizzazione o prevenzione dei cambiamenti indotti dal diabete sulla retina.*

*Queste alterazioni includono modifiche strutturali nei capillari, nelle cellule endoteliali, negli organelli e nella produzione di matrice extracellulare. La Curcumina agisce sia sul danno neuronale tossico che sulla vasculopatia, entrambi processi alla base della DR. I meccanismi della Curcumina sono molto diversi tra loro e coprono un ampio spettro di azioni che vanno dal controllo glicemico all'attività antinfiammatoria ad antiangiogenica.*

Sono sicuramente necessari studi sull'uomo per proseguire ad investigare questi meccanismi e le possibilità di uso terapeutico della Curcumina.

## Turmeric



## CONCLUSIONI

Le malattie retiniche sono un insieme di patologie che si manifestano e progrediscono attraverso i danni che generano a livello del tessuto retinico.

Tra i vari componenti naturali, *la Curcuma e nello specifico l'attivo in essa contenuto, la Curcumina, possiede vari effetti terapeutici tra cui quelli antinfiammatori, antitumorali, antiangiogenesi e antiossidanti che ben possono essere sfruttati come opzione adiuvante nel trattamento delle malattie retiniche.*

Molteplici prove hanno indicato che la Curcumina esercita i suoi effetti terapeutici su pazienti con disturbi retinici tramite l'inibizione e l'attivazione di numerose vie molecolari che sono direttamente coinvolte sia nell'esordio che nella progressione delle patologie della retina.

Pertanto, la Curcumina può essere impiegata nelle primissime fasi come primo supporto, ma anche in fasi più avanzate in combinazione con i farmaci dedicati.

Il principale problema dell'impiego orale della Curcumina è la sua scarsa biodisponibilità causata da un basso assorbimento gastrointestinale e da un rapido metabolismo epatico e intestinale.

Per ovviare a questo limite i ricercatori hanno sviluppato formulazioni all'avanguardia per proteggere la Curcumina dall'idrolisi e renderla attiva più a lungo.

*Può essere integrata nella dieta dei pazienti sotto forma di integratori nutraceutici, preferibilmente in compresse che ne consentono una migliore farmacocinetica.*

*È inoltre un prodotto naturale ben tollerato, considerato sicuro e privo di effetti collaterali importanti.*

Scarica l'estratto completo dello  
**Scientific Report**

# BIBLIOGRAFIA

1. Raghavendhar R, Kotha and Devanand L, Luthria. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S (2013): A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des* 19: 2032-2046.
2. Douglass BJ, Clouatre DL. Beyond Yellow Curry: Assessing Commercial Curcumin Absorption Technologies. *J Am Coll Nutr.* 2015, 34(4): 347-358.
3. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Alt Complement Med.* 2003, 9(1): 161-168.
4. <https://www.federsalus.it/wp-content/uploads/2020/03/Relazione-sicurezza-Curcuma-longa.pdf>
5. Reese BE. Development of the retina and optic pathway. *Vision Res.* 2011;51(7):613-632.
6. Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr Metab.* 2007;4:8.
7. Gupta SK, Kumar B, Nag TC, et al. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic and anti-inflammatory mechanisms. *J Ocul Pharmacol Therap.* 2011;27(2):123-130.
8. Wang L, Li C, Guo H, Kern TS, Huang K, Zheng L. Curcumin inhibits neuronal and vascular degeneration in retina after ischemia and reperfusion injury. *PLOS One.* 2011;6(8):e23194.
9. Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, et al. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free Rad Biol Med.* 2009;46(5):672-679.
10. Burugula B, Ganesh BS, Chintala SK. Curcumin attenuates staurosporine-mediated death of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4263-4273.
11. Vasireddy V, Chavali VRM, Joseph VT, et al. Rescue of photoreceptor degeneration by curcumin in transgenic rats with P23H rhodopsin mutation. *PLOS One.* 2011;6(6):e21193.
12. Yue YK, Mo B, Zhao J, et al. Neuroprotective effect of curcumin against oxidative damage in BV-2 microglia and high intraocular pressure animal model. *J Ocul Pharmacol Therap.* 2014; 30(8):657-664.
13. Sameermahmood Z, Balasubramanyam M, Saravanan T, Rema M. Curcumin modulates SDF-1alpha/CXCR4-induced migration of human retinal endothelial cells (HRECs). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(8):3305-3311.
14. Premanand C, Rema M, Sameer MZ, Sujatha M, Balasubramanyam M. Effect of curcumin on proliferation of human retinal endothelial cells under in vitro conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5):2179-2184.
15. Gong L, Jiang D, Zhu X, Guo L. Curcumin inhibits the proliferation of cultured human fetal retinal pigment epithelium cell. *Yan ke xue bao Eye Sci.* 2004;20(4):246-248. 58.
16. An JB, Ma JX, Liu DY, et al. The effect of curcumin on DNA content, mitochondrial transmembrane potential and calcium of rabbit cultured retinal pigment epithelial cells. *Zhonghua yan ke za zhi Chin J Ophthalmol.* 2009;45(3):210-215.
17. Matteucci A, Frank C, Domenici MR, et al. Curcumin treatment protects rat retinal neurons against excitotoxicity: effect on N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca(2+) increase. *Exp Brain Res.* 2005;167(4):641-648.
18. Woo JM, Shin DY, Lee SJ, et al. Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen. *Mol Vision.* 2012;18:901-908.
19. Mazzolani F, Togni S. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:939-45.
20. Mazzolani F, Togni S, Giacomelli L, Eggenhoffner R, Franceschi F. Oral administration of a curcumin-phospholipid formulation (Meriva) for treatment of chronic diabetic macular edema: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(11):3617-3625.
21. Pescosolido N, Giannotti R, Plateroti AM, Pascarella A, Nebbioso M. Curcumin: therapeutical potential in ophthalmology. *Planta Med.* 2014 Mar;80(4):249-54.
22. Peddada KV, Brown A, Verma V, Nebbioso M. Therapeutic potential of curcumin in major retinal pathologies. *Int Ophthalmol.* 2019 Mar;39(3):725-734.
23. Menon, VP, Sudheer AR (2007): Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 595: 105-125.

24. Platania, C.B.M.; Fidilio, A.; Lazzara, F.; Piazza, C.; Geraci, F.; Giurdanella, G.; Leggio, G.M.; Salomone, S.; Drago, F.; Bucolo, C. Retinal Protection and Distribution of Curcumin in Vitro and in Vivo. *Front. Pharm.* 2018, 9.
25. Li, Y.; Zou, X.; Cao, K.; Xu, J.; Yue, T.; Dai, F.; Zhou, B.; Lu, W.; Feng, Z.; Liu, J. Curcumin analog 1, 5-bis (2-trifluoromethylphenyl)-1, 4-pentadien-3-one exhibits enhanced ability on Nrf2 activation and protection against acrolein-induced ARPE-19 cell toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013, 272, 726–735.
26. Maugeri, A.; Mazzone, M.G.; Giuliano, F.; Vinciguerra, M.; Basile, G.; Barchitta, M.; Agodi, A. Curcumin Modulates DNA Methyltransferase Functions in a Cellular Model of Diabetic Retinopathy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2.
27. Parsamanesh, N.; Moossavi, M.; Bahrami, A.; Butler, A.E.; Sahebkar, A. Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications. *Pharmacol. Res.* 2018.
28. Yang, F.; Yu, J.; Ke, F.; Lan, M.; Li, D.; Tan, K.; Ling, J.; Wang, Y.; Wu, K. Curcumin Alleviates Diabetic Retinopathy in Experimental Diabetic Rats. *Ophthalmic Res.* 2018, 60, 43–54.
29. Mrudula, T.; Suryanarayana, P.; Srinivas, P.N.B.S.; Reddy, G.B. Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 361, 528–532.
30. Xie, P.; Zhang, W.; Yuan, S.; Chen, Z.; Yang, Q.; Yuan, D.; Wang, F.; Liu, Q. Suppression of experimental choroidal neovascularization by curcumin in mice. *PLoS ONE* 2012, 7, 28.
31. Bhandarkar SS, Arbiser JL (2007): Curcumin as an inhibitor of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* 595: 185-195.
32. Bhattacharjee, S.; Zhao, Y.; Dua, P.; Rogaev, E.I.; Lukiw, W.J. MicroRNA-34 -mediated down-regulation of the microglial-enriched triggering receptor and phagocytosis-sensor TREM2 in age-related macular degeneration. *PLoS ONE* 2016, 11, e0150211.
33. Claudio Bucolo, Filippo Drago, Rosa Maisto. Curcumin prevents high glucose damage in retinal pigment epithelial cells through ERK1/2-mediated activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *J Cell Physiol.* 2019 Aug;234(10):17295-17304.

# MELILOTO e POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE in OFTALMOLOGIA

*Il Melilotus Officinalis (Trifoglio giallo dolce) appartiene alla famiglia delle Fabaceae. Queste piante producono un complesso pool di metaboliti secondari, costituiti principalmente da alcaloidi e ammine, glicosidi cianogeni, flavonoidi, cumarine e altri fenoli, oligomeri di flavanolo noti come tannini condensati, saponine triterpeniche, peptidi di lectina e altri peptidi. Dato che queste piante sono generalmente diffuse in tutto il mondo ed estesamente coltivate, sembrano rappresentare una risorsa sottoutilizzata importante per l'estrazione di nutraceutici e principi farmacologicamente attivi.*

Il Meliloto (*Melilotus Officinalis* (L.)) è una pianta biennale dalle foglie allungate e trifogliate, finemente dentate. I fiori sono pedunculati, gialli, disposti sulla sommità di uno stelo allungato (**Figura 1**).

*Il nome del genere è dovuto all'odore dolce della pianta, che deriva dalla presenza della Cumarina.*

La specie è originaria dell'Eurasia e naturalizzata in Nord America, Africa e Australia.

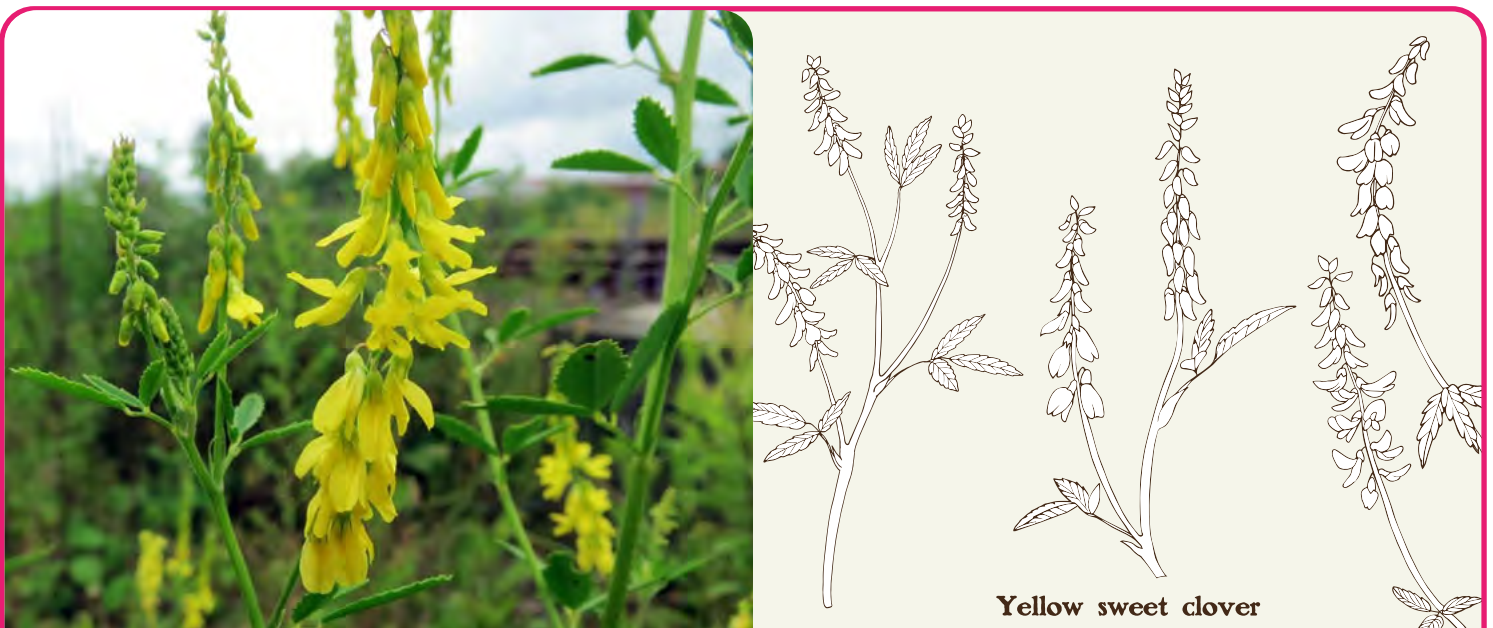


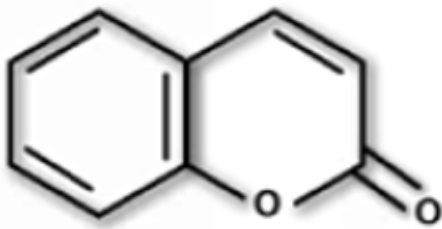
Fig.1 - Fotografia e rappresentazione botanica di *Melilotus Officinalis* L.



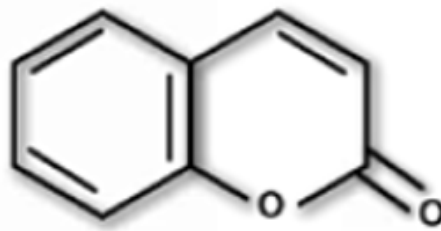
# MELIOTO e POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE in OFTALMOLOGIA

I costituenti principali del Meliloto sono i glicosidi cumarinici (Melilotoside, Umbelliferone, Scopoletina), i Flavonoidi (Kaempferolo, Quercetina), e gli Acidi fenolici (Acido caffeico e derivati). Vi sono poi saponine (Melilotosaponina, Soya saponina,

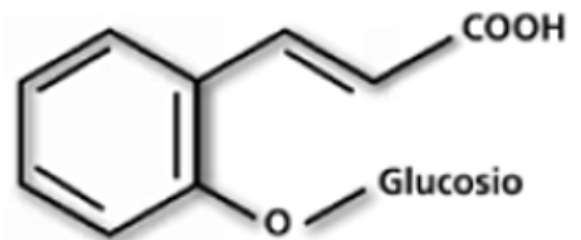
Astragolosite VIII) e tannini. Tutte le cumarine presenti in natura derivano dal 5,6-Benzo- $\alpha$ -pirone (**Figura 2**), detto anche Cumarina semplice, e sono presenti sia in forma libera che glicosidica (eterosidi).



**Cumarina**



**Melilotina**



**Melilotoside**

Fig.2 - Struttura chimica della Cumarina e dei suoi derivati glicosidici.

*Erroneamente si attribuisce alla Cumarina semplice l'azione anticoagulante ampiamente nota ed utilizzata in farmacologia, del Dicumarolo.*

Di per sé la Cumarina semplice che si trova naturalmente nelle sommità della pianta *Melilotus O.* non agisce assolutamente come anticoagulante; durante i processi di essiccazione la Cumarina viene ossidata a 4-Idrossicumarina e, se reagisce con la formaldeide, si lega con una seconda molecola di 4-Idrossicumarina in un processo di fermentazione mediato da funghi del genere *Aspergillus*, portando così al Dicumarolo, sostanza chimica dalla forte azione anticoagulante, che agisce come antagonista della Vitamina K.

La struttura chimica della Cumarina semplice è profondamente differente da quella delle molecole ad azione anticoagulante; ecco perché *la Cumarina naturalmente contenuta nell'estratto botanico di Meliloto non influenza la coagulazione del sangue e dunque non è da considerare un anticoagulante vegetale e nemmeno un succedaneo degli anticoagulanti.*

## FARMACOLOGIA SPERIMENTALE DELLA CUMARINA e BIODISPONIBILITÀ

*La Cumarina semplice ha mostrato spiccate proprietà flebotoniche ed antiedematose.*

I glicosidi cumarinici presentano azioni antiedemigene e antinfiammatorie che ne fanno un rimedio efficace contro edemi ad alto contenuto proteico, come nel caso del linfedema e delle ustioni <sup>(1,2)</sup>.

Il meccanismo d'azione sembra essere legato ad una attivazione dei macrofagi, cellule in grado di degradare le proteine presenti negli spazi extracellulari e favorire il riassorbimento del liquido essudato.

I glicosidi cumarinici, inoltre, sono in grado di determinare costrizione degli sfinteri precapillari e dilatazione delle giunzioni artero-venose, determinando, come effetto generale, un aumento del flusso ematico ai tessuti danneggiati, favorendo nel contempo il drenaggio linfatico <sup>(3)</sup>.

*Pur non essendo un parametro di interesse regolatorio, la biodisponibilità orale di un nutraceutico è invece un parametro fondamentale per l'effetto di un nutraceutico. La Cumarina ha una biodisponibilità assoluta molto ridotta nell'uomo (inferiore al 5%) a causa di un massivo metabolismo epatico di primo passaggio. Ciò significa che il 95% della quota di Cumarina assunta oralmente viene rapidamente metabolizzata attraverso una reazione di ossidazione prima e, inattivata mediante glucuronazione, immediatamente dopo.*

Il rilascio prolungato, o *slow-release*, è una tecnica applicata solitamente ai farmaci che consente però di migliorare un valore di biodisponibilità orale decisamente basso.

Questo tipo di tecnologia farmaceutica, opportunamente applicata all'estratto secco di *Melilotus Officinalis*, titolato in Cumarina, consente di ottenere una **Cumarina cronoide** altamente biodisponibile (**brevetto 1374240 dal titolo: "composizione erboristica a rilascio prolungato contenente estratti vegetali, titolare del brevetto: INFARMA srl).**

*Quando la forma a rilascio prolungato è stata paragonata alla normale*

*somministrazione orale la misura della biodisponibilità orale della Cumarina saliva al 35% <sup>(4)</sup>.*

Inoltre, la liberazione della Cumarina cronoide dalle compresse a rilascio prolungato segue una cinetica di primo ordine, con un profilo di dissoluzione completo che dura 8 ore.

## GLI EFFETTI FISIOLOGICI E GLI EFFETTI COLLATERALI

*Da più di dieci anni la Cumarina viene utilizzata per ridurre la permeabilità vascolare e conseguentemente inibire la formazione di liquido sottocutaneo.*

Evidenze scientifiche concordano sull'effetto inotropo, cronotropo, e batmotropo positivo della Cumarina sui vasi linfatici, che si traduce in un'attività proinfocinetica <sup>(5-7)</sup>.

La sua attività farmacologica si esercita inoltre, attraverso un meccanismo recettoriale mediato, a livello dei macrofagi, potenziando la loro azione di lisi proteica con conseguente riduzione di tessuto fibrotico <sup>(7-10)</sup>.

In uno studio clinico in doppio cieco 46 pazienti, sottoposti a rinoplastica e blefaroplastica, sono stati monitorati in termini di entità dell'edema

postoperatorio e di ecchimosi a livello della palpebra superiore, inferiore e dell'area paranasale, nei successivi 7 giorni post-operatori.

Un gruppo di 16 pazienti ha ricevuto un preparato a base di estratto di Meliloto contenente l'1% di Cumarina in compresse, 3 volte al giorno; un secondo gruppo di 6 pazienti ha ricevuto Desametasone orale in dosi giornaliere ridotte da 6 mg a 1,5 mg e, un terzo gruppo di controllo di 14 pazienti, non ha ricevuto alcun trattamento. L'edema a livello paranasale ha dimostrato, nel gruppo trattato con Meliloto, una riduzione significativa, paragonabile al gruppo trattato con Desametasone <sup>(11)</sup>.

La capacità della pianta di migliorare l'edema è stata attribuita dagli autori all'effetto stimolante della Cumarina sulla proteolisi dei macrofagi, che rimuoverebbe la pressione osmotica e consentirebbe il drenaggio dei tessuti.

La Cumarina riduce anche il catabolismo dell'Epinefrina, migliorando così la contrattilità dei vasi <sup>(12,13)</sup>.

Inoltre, si ritiene che i flavonoidi della pianta supportino la Cumarina nel suo effetto antiedemigeno rafforzando le pareti dei capillari, stabilizzando la membrana degli eritrociti ed aumentando così l'ossigenazione dei tessuti grazie ad un miglioramento generale del microcircolo <sup>(14)</sup>.

Infine, diversi studi hanno dimostrato il potenziale ruolo delle cumarine nel trattamento delle patologie tumorali in virtù delle loro azioni pleiotropiche sulla modulazione della crescita, sull'infiammazione e sull'ossidazione <sup>(9,15-19)</sup>.

A dosi terapeutiche, il Meliloto non genera alcun effetto collaterale; ad ogni modo, la sua assunzione è sconsigliata in caso di ipersensibilità accertata o presunta ad uno o più costituenti chimici presenti nel fitocomplesso. Quando si abusa dell'estratto di Meliloto, il paziente può lamentare disturbi gastrointestinali o reazioni allergiche; per la via di somministrazione orale o topica, non sono mai state riportate reazioni avverse serie <sup>(20,21)</sup>.

## CUMARINA in OFTALMOLOGIA:

**"Le patologie oculari ad impronta emorragico/essudativa: sinergia tra le attuali terapie e nuove opportunità nutraceutiche."**

*L'integrità e la fisiologica funzionalità retinica sono mantenute quando è presente un relativo stato di deidratazione e trasparenza,*

*compatibile con l'ottimale trasmissione della luce* <sup>(22)</sup>.

L'accumulo di fluidi e quindi la formazione di edema a livello oculare, risulta dalla rottura dell'equilibrio tra i processi responsabili dell'ingresso e dell'uscita dei liquidi e, in assenza o impedimento funzionale delle barriere emato-retiniche interne o esterne, è governato dalle forze di Starling (**Figura 5**).

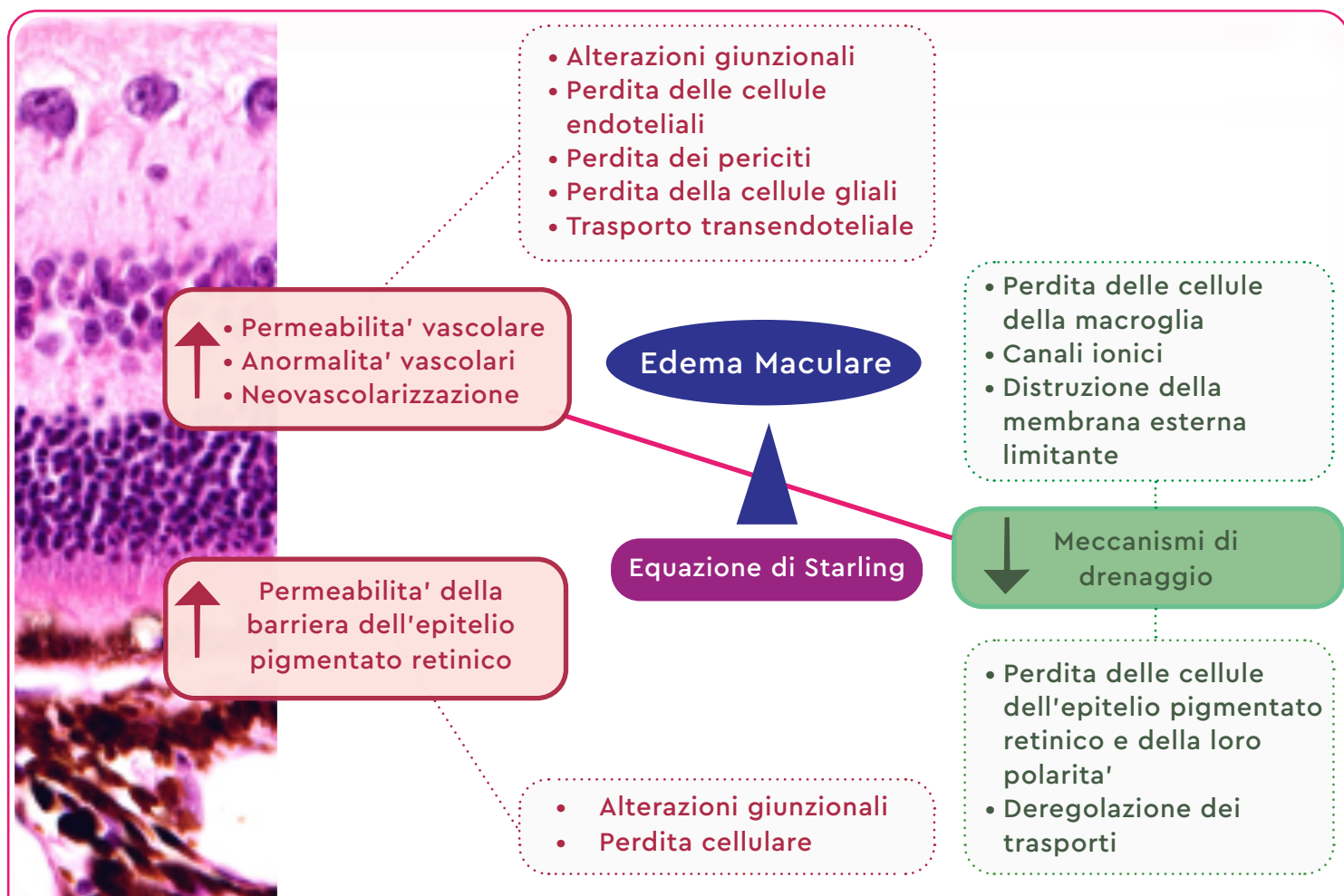


Fig.5 - Meccanismi pato-fisiologici alla base della formazione dell'edema maculare.

I danni da edema sono profondamente correlati ai tempi di permanenza dello stesso.

Le conseguenze visive dipendono in gran parte dalle alterazioni strutturali indotte dall'accumulo dei fluidi intraretinici o subretinici. La riduzione dell'edema ha quindi sempre valenza positiva per il trofismo dei tessuti, tanto più per quello retinico che ha un peculiare sistema vascolare. Lo stesso Campochiaro, in una review sulle patologie vascolari retiniche e coroidali, sottolinea, tra le necessità non ancora soddisfatte per il trattamento delle neovascolarizzazioni subretiniche, la possibilità di eliminare in maniera tempestiva l'edema maculare e/o di controllarlo a lungo termine <sup>(23)</sup>.

***Avere a disposizione sostanze naturali che abbiano una riconosciuta attività antiedemigena, capillaro-protettrice ed antinfiammatoria, può essere pertanto di supporto nella difficile gestione delle malattie dell'apparato visivo.***

Essendo una delle proprietà del Meliloto, l'azione antinfiammatoria, un'ipotesi su cui ragionare è il ruolo eziopatogenico dei fenomeni ossidativi insieme alla infiammazione nello sviluppo delle disfunzioni

endoteliali alla base delle complicanze oculari, ruolo che dovrebbe essere tenuto in maggior conto in presenza di pazienti diabetici. In questi casi la prescrizione diretta o il gemellaggio fra preparati che sfruttano principi attivi naturali e/o fitoterapici e le terapie tradizionali, potrebbe risultare in un meccanismo sinergico a favore del controllo dell'evoluzione della patologia, soprattutto là dove sia implicato l'equilibrio e l'efficacia del sistema immunitario o dove vi siano alla base disfunzioni microvascolari su base infiammatoria cronica.

Ad oggi sono presenti due studi clinici che hanno valutato con successo l'attività antiedemigena e antinfiammatoria del Meliloto, associato ad altri flavonoidi, in pazienti con edema maculare cistoide <sup>(24,25)</sup>.

In un modello sperimentale di coniglio, è stata riportata la capacità della Cumarina di incrementare in maniera altamente significativa il flusso sanguigno oculare a tutti i livelli testati (iride, radice del corpo ciliare dell'iride, retina e coroide) già dopo un'ora dalla somministrazione (via infusione arteriosa), con il picco massimo di attività registrato a 120 minuti dall'infusione <sup>(26)</sup>.

Diversi studi sottolineano la peculiarità dell'azione della

Cumarina sulle proteine plasmatiche e sull'attivazione macrofagica, che si traduce in un'importante attività proteolitica <sup>(7,9,27)</sup>.

Tale meccanismo, recettoriale-mediato, raggiunge la massima attività dopo 24 ore dall'esposizione alla Cumarina, pertanto, l'evidenza clinica dei benzo-pironi, si ottiene solo con un trattamento prolungato e veicolato attraverso forme farmaceutiche con biodisponibilità implementata <sup>(4)</sup>. Proprio questa azione proteolitica tissutale permette la riduzione della concentrazione delle proteine tissutali e, conseguentemente per gradiente chimico, anche della componente liquida dell'edema iperproteico, elemento fondamentale in condizioni di assenza o impedimento funzionale del sistema linfatico.

In riferimento a quest'ultimo aspetto tuttavia, non sono da sottovalutare le più recenti acquisizioni che evidenziano un ruolo della componente immunitaria e linfatica anche nel distretto retinico.

Dick, in una recente pubblicazione, afferma che il dogma del privilegio immunitario a livello dei tessuti dell'occhio, comprendente la mancanza di cellule linfatiche e immunocompetenti, è ormai superato <sup>(28)</sup>.

Ma ancora più interessante sarà approfondire il ruolo (e se di ruolo

si può davvero parlare) di un sistema simil-linfatico a livello del segmento posteriore.

La retina manca sicuramente di un complesso e diffuso sistema di drenaggio linfatico.

Tuttavia, Koina e collaboratori, sfruttando la disponibilità di marcatori linfatici sempre più specifici <sup>(29)</sup> e l'interesse crescente in patologia verso i meccanismi cellulari e molecolari della linfoangiogenesi <sup>(30,31)</sup>, hanno riesaminato in maniera estremamente accurata le evidenze della presenza di strutture linfatiche nella corioide umana sia in via di sviluppo che nell'adulto. Utilizzando gli studi sulla formazione dei vasi sanguigni coroidali umani <sup>(32)</sup> come base di partenza, hanno applicato lo stesso modello sperimentale nel contesto dell'analisi della formazione delle strutture linfatiche rispetto alla formazione vascolare. Gli autori hanno concluso che la somiglianza di alcune strutture linfatiche a quelle dei vasi sanguigni, combinata alla relativa bassa frequenza delle stesse, potrebbe spiegare il fallimento dei precedenti investigatori nell'identificare in modo chiaro e definitivo la presenza dei linfatici nella corioide umana.

Gli autori riportano nello studio la scoperta di un sistema di canali con caratteristiche ultrastrutturali coeren-

ti con canali linfatici iniziali (appena esterni alla coriocapillare), linfatici precollettori e collettori (nello strato di Haller), collocandoli in una posizione ideale per assolvere, nella corioide umana, a funzioni di omeostasi dei fluidi, assorbimento delle macromolecole e sorveglianza immunitaria.

Aspetto che merita attenzione scientifica è che i modelli maggiormente utilizzati riflettono esperienze ed osservazioni inerenti il segmento anteriore dell'occhio, che chiaramente differisce da quello posteriore. Inoltre, i modelli corneali, spesso utilizzati per lo studio dei linfatici, rappresentano un contesto patologico in quanto la cornea è avascolare e non presenta linfatici in condizioni fisiologiche.

La formazione dei linfatici e l'angiogenesi nella cornea, riflette, in questi paradigmi, una risposta immunitaria indotta da insulto tossico o provocata da corpi estranei. Ecco, una grande differenza nello studio di

Koina e collaboratori è che tutte le evidenze pubblicate e osservate per le strutture simil-linfatiche nella corioide umana, riflettono invece condizioni fisiologiche.

Diverse pubblicazioni hanno esplorato e/o commentato il ruolo del sistema linfatico nella patogenesi delle malattie umane che coinvolgono infiammazione e modulazione delle risposte infiammatorie <sup>(28,33,34)</sup> e, la presenza di un sistema linfatico corioideale può essere rilevante per le malattie degli occhi del segmento posteriore tra cui uveite, neovascolarizzazione corioideale, retinopatia diabetica, occlusione della vena retinica ed edema maculare.

Tutte queste speculazioni ed evidenze, potrebbero rendere ragionevole l'utilizzo di sostanze come la Cumarina ad attività promacrofagica e prolinfocinetica in affiancamento ai percorsi di cura per le patologie retiniche a carattere emorragico-essudativo.





## CONCLUSIONI

Sebbene siano ancora scarse le evidenze cliniche sull'utilizzo del Meliloto e della Cumarina in esso contenuta in campo oftalmologico, più per mancanza di studi clinici rigorosi che per inappropriatezza del principio attivo, *il fitocomplesso e la Cumarina evidenziano peculiarità biologiche di grande interesse* in un contesto patogenetico rappresentato da processi degenerativi vascolari, infiammatori ed essudativi a carico delle strutture retiniche.

*Le specifiche proprietà antiedemigene e proteolitiche della Cumarina associate alle caratteristiche antinfiammatorie e antiossidanti del Meliloto, potrebbero infatti rappresentare una concreta opportunità terapeutica adiuvante i percorsi di cura dei pazienti.*

Infine, una riflessione sull'aspetto della compliance del paziente verso

questi percorsi di cura integrati. Ad avere un peso determinante su questo punto sono sicuramente le modalità di prescrizione: quanto più il medico accompagna il consiglio con informazioni sui meccanismi di prevenzione o di azione e indicazioni precise sull'assunzione, tanto più i pazienti saranno costanti nel tempo ed otterranno i benefici desiderati. Il rapporto beneficio/rischio è sostanzialmente elevato per tutti i nutraceutici, i quali sono in genere privi di effetti collaterali gravi. Non bisogna però dimenticare che un ruolo significativo può essere giocato dalle interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, specialmente nei pazienti in politerapia. In alcuni di questi casi l'utilizzo di nutraceutici può essere esplicitamente controindicato, in altri dovrà essere invece sempre condotto sotto stretto controllo del medico, il quale avrà anche il compito di segnalare eventuali interazioni o eventi avversi al competente sistema di fitovigilanza e farmacovigilanza.



Scarica l'estratto completo dello  
**Scientific Report**

# BIBLIOGRAFIA

1. Casley-Smith JR, Földi-Böröcsök E, Földi M. Fine structural aspects of lymphoedema in various tissues and the effects of treatment with coumarin and troxerutin. *Br J Exp Pathol* 1974;55:88-93.
2. Piller NB. An integration of the modes of action of coumarin. An explanation of its effectiveness as a therapy for thermally injured tissue. *Arzneimittelforschung* 1977;27:1135-8.
3. Bartos V, Brzek V. Effect of Esberiven forte on lymph flow in the human thoracic duct. *Med Klin* 1970;65:1701-3.
4. W. A. Ritschel, K. A. Hoffmann - Pilot Study on Bioavailability of Coumarin and 7-Hydroxycoumarin upon Peroral Administration of Coumarin in a Sustained-Release Dosage Form - *J C/in Pharmacol.* 1981; 21:294-300.
5. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1158-1163.
6. Vanscheidt, Rabe, Naser-Hijazi, Ramelet, Partsch, Diehm, Schultz-Ehrenburg, Spengel, Wirsching, Götz, Schnitker, Henneicke-von Zepelin. The efficacy and safety of a coumarin/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa.* 2002 Aug;31(3):185-90.
7. Scondotto G, Aloisi D. Coumarine naturali nel trattamento dell'edema linfatico. *Linfologia oggi.* 2002. 1; 16-21.
8. Casley-Smith JR, Jamal S, Casley-Smith J. Reduction of filaritic lymphoedema and elephantiasis by 5,6 benzo-alpha-pyrone (coumarin), and the effects of diethylcarbamazine (DEC). *Ann Trop Med Parasitol.* 1993 Jun;87(3):247-58.
9. Rohini K and Srikumar PS. Therapeutic Role of Coumarins and Coumarin-Related Compounds. *J Thermodyn Catal* 2014, 5:2.
10. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR (1997) Coumarin in the Treatment of Lymphoedema and Other High-Protein Oedemas. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action.* Chichester, John Wiley & Sons, pp. 143-184.
11. Xu, F., Zeng, W., Mao, X., Fan, G.K. (2008). The efficacy of melilotus extract in the management of postoperative ecchymosis and edema after simultaneous rhinoplasty and blepharoplasty. *Aesthetic Plast. Surg.* 32:599-603.
12. Houlst, J.R. and Paya, M. (1996). Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen. Pharmacol.* 27:713-722.
13. Piller, N.B. (1980). Lymphoedema, macrophages and benzopyrones. *Lymphology* 13:109-119.
14. Marshall ME, Mohler JL, Edmonds K, Williams B, Butler K, Ryles M, Weiss L, Urban D, Bueschen A, Markiewicz M, et al. An updated review of the clinical development of coumarin (1,2-benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120 Suppl:S39-42
15. Lacy A, O'Kennedy R (2004) Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 10: 3797-3811.
16. Gui-cun Zhaoa, Yan-ling Yuana, Feng-rong Chaib, Fa-jing Jic. Effect of Melilotus officinalis extract on the apoptosis of brain tissues by altering cerebral thrombosis and inflammatory mediators in acute cerebral ischemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89 (2017) 1346–1352.
17. Yu-Ting Liu, Pei-Han Gong, Feng-Qin Xiao, et al. Chemical Constituents and Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities of Melilotus officinalis (Linn.) Pall. *Molecules* 2018, 23, 271.
18. Luminită Plesca-Manea, Alina Elena Pașruv, M. Pașruv et al. Effects of Melilotus officinalis on Acute Inflammation. *Phytother. Res.* 16, 316–319 (2002).
19. Pier Carlo Braga, Monica Dal Sasso, Norma Lattuada et al. Antioxidant activity of Melilotus officinalis extract investigated by means of the radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 7(7), pp. 358-365, 17 February, 2013.
20. Assessment report on Melilotus officinalis (L.) Lam., herba. 28 March 2017. EMA/HMPC/44165/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
21. The EFSA Journal (2008) 793, 1-15.
22. Alejandra Daruicha, Alexandre Matet, Alexandre Moulin et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface - *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar;63:20-68.
23. Peter A. Campochiaro. Molecular Pathogenesis of Retinal and Choroidal Vascular Diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2015 November ; 49: 67–81.5.

24. Raimondo Forte, Gilda Cennamo, Maria Luisa Finelli, Paola Bonavolontà, Giuseppe de Crecchio, and Giovanni Maria Greco. Combination of Flavonoids with Centella asiatica and Melilotus for Diabetic Cystoid Macular Edema Without Macular Thickening. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* Volume 00, Number 0, 2011.
25. Forte R, Cennamo G, Bonavolontà P, Pascotto A, de Crecchio G, Cennamo G. Long-term follow-up of oral administration of flavonoids, Centella asiatica and Melilotus, for diabetic cystoid macular edema without macular thickening. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Oct;29(8):733-7.
26. Shirley X.L. Liu, C.H. Chiang, Q.S. Yao, and George C.Y. Chiou. Increase of Ocular Blood Flow by Some Phytogenic Compounds. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* Volume 12, Number 2, 1996 Mary Ann Liebert, Inc.
27. Vanscheidt, Rabe, Naser-Hijazi, Ramelet, Partsch, Diehm, Schultz-Ehrenburg, Spengel, Wirsching, Götz, Schnitker, Henneicke-von Zepelin. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa.* 2002 Aug;31(3):185-90.
28. Dick AD. Doyne lecture 2016: intraocular health and the many faces of inflammation. *Eye (Lond).* 2016 Sep 16.
29. Mark E. Koina, Louise Baxter, Samuel J. Adamson. Evidence for Lymphatics in the Developing and Adult Human Choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1310–1327.
30. Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:367–397.
31. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med.* 2011;17:1371–1380.
32. Chan-Ling T, Dahlstrom JE, Koina ME, et al. Evidence of hematopoietic differentiation, vasculogenesis and angiogenesis in the formation of human choroidal blood vessels. *Exp Eye Res.* 2011;92:361–376.
33. Yeni H. Yücela, Fang Chenga, Kirsten Cardinella et al. Age-related decline of lymphatic drainage from the eye: A noninvasive in vivo photoacoustic tomography study. *Exp Eye Res.* 2020 May;194:108029.
34. Jurisic G, Detmar M. Lymphatic endothelium in health and disease. *Cell Tissue Res.* 2009;335:97–108.

Gentile Dottore,

consapevole dell'importanza della formazione e dell'aggiornamento scientifico, Proidema, desidera informarla che ha contribuito in maniera non condizionante a sponsorizzare il percorso formativo a distanza organizzato dal Provider:

## ECM Sanitanova

“Gestione delle malattie croniche: siamo un paese per vecchi?”

Al superamento del corso verranno riconosciuti

**21  
CREDITI  
ECM**



**Clicca Qui** per ottenere il CODICE OMAGGIO e le istruzioni per accedere al sito del Provider ECM Sanitanova che ha accreditato la FAD

*Un'opportunità di formazione realizzata grazie al supporto incondizionato di: INFARMA*



### PROGRAMMA SCIENTIFICO:

- MALATTIE CRONICHE E ASPETTATIVE DI VITA
- INVECCHIAMENTO, SALUTE E GEROSCIENZA
- GESTIONE DELLA CRONICITÀ: ELEMENTI CHIAVE E MODELLI DI SOSTENIBILITÀ
- CRONICITÀ IN AMBITO VASCOLARE-SENESCENZA E PROCESSI DEGENERATIVI DELL'ENDOTELIO
- CRONICITÀ IN OCULISTICA: EZIOPATOGENESI E GESTIONE DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (DMLE)

### RESPONSABILE SCIENTIFICO:

**Prof. MASSIMO NICOLÓ**

Centro Retina Medica e Maculopatie - Clinica Oculistica, Università di Genova, DINO GMI, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS

**Prof. MASSIMO MEARDI**

Medico di Medicina Generale, Specialista in Chirurgia Vascolare, Genova.

*Cronicità in oculistica: eziopatogenesi e gestione della Degenerazione Maculare legata all'età (DMLE).*

### APPROCCI TERAPEUTICI NELLA DMLE

**KEYWORDS:** laser, sottosoglia, regime terapeutico, iniezioni intravitreali, anti-VEGF, integratori alimentari.

**KEYPOINT:** nella terapia come in prevenzione si dovrebbe partire dall'*Evidence Based Medicine* per passare poi ad evidenze cliniche supportate che interessano non solo le molecole, ma anche lo stile di vita. Nei soggetti con degenerazione maculare legata all'età, il complesso formato da neovasi coroideali e tessuto fibroso può distruggere i fotorecettori entro un periodo di 3-24 mesi quindi, se non trattata, la patologia conduce ad una ridotta visione centrale entro 2 anni (nelle forme più aggressive si arriva a valori sotto la cecità legale nel giro di pochi mesi), oltre ad avere il 50% delle probabilità che la AMD diventi bilaterale entro 5 anni (1). La terapia fotodinamica, la fotocoagulazione laser e la terapia farmacologica con iniezioni intravitreali di anti-VEGF sono approcci indicati nella cura della **DMLE** neovascolare. Le iniezioni intravitreali con anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab, e ranibizumab), rappresentano la terapia di prima linea della **DMLE**

neovascolare grazie alla loro elevata efficacia dimostrata nella gestione di questa malattia (2).

### Gestione del paziente con DMLE: difficoltà e possibili soluzioni

Il miglioramento della qualità delle cure rappresenta un obiettivo prioritario da raggiungere in tutti i settori della Sanità, soprattutto in ambiti complessi come quello della disabilità visiva.

Il progetto *Value of Blindness Care* è stato condotto con l'obiettivo di studiare l'applicazione della VBH nei processi di gestione delle patologie oculari che portano a ipovisione e cecità. In particolare, nel progetto si è fatto particolare riferimento alla **DMLE**, alle attuali difficoltà gestionali di questa patologia (ritardo nella diagnosi che causa ritardo nell'avvio al trattamento, mancata integrazione dei servizi ecc ...) e ai costi a essa correlati. Un altro obiettivo dello studio è stato quello di diffondere nella comunità degli oftalmologi la cultura dell'integrazione delle competenze della Sanità Pubblica e della Medicina Clinica, facilitando così l'applicazione del real world data, o Medicina di Popolazione. È stata condotta un'analisi di popolazione a partire

# OCCHIO ALLA RETINA

CORSO  
FAD  
**21**  
CREDITI  
ECM

dai dati di database amministrativi della Regione Friuli Venezia Giulia, relativi agli anni 2007-2016, ed è stato costruito un dataset basato sui seguenti snodi fondamentali del percorso di cura: anagrafe regionale degli assistiti; schede di dimissione ospedaliera (SDO); esenzioni per patologia. I dati provenienti dall'analisi di popolazione sono stati, successivamente, sottoposti ad un pannello di esperti provenienti da diversi settori della sanità pubblica: oculisti, medici legali, economisti sanitari, referenti regionali, clinical manager, ingegneri gestionali e decision-maker. Le principali difficoltà presenti nella gestione della **DMLE**, emerse dallo studio, sono state l'importante variabilità nel percorso

diagnostico-terapeutico dei suoi pazienti, un problema di codifica della patologia oggetto di studio, oltre a limiti oggettivi di tracciabilità del dato tramite i soli flussi amministrativi regionali. La *Value-Based Health care* (VBH) prevede il passaggio da un sistema sanitario che eroga servizi in base all'attività clinica ad una sanità centrata sulle necessità del paziente, dall'attenzione al volume e redditività dei servizi offerti verso gli esiti dei pazienti raggiunti. Nell'analisi *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), utile alla pianificazione strategica di intervento per conseguire l'obiettivo VBH nella gestione della **DMLE**, sono stati confermati alcuni dei punti critici dell'attuale organizzazione sanitaria, in particolare (3):

## Debolezze (Weaknesses)

- Limitata disponibilità di dati epidemiologici nazionali e di esiti di salute.
- Accesso al sistema di cure "multiplo" e frammentato con diversi attori e approcci alla patologia;
- Assistenza di primo livello frammentata o assente con difficoltà a garantire accesso tempestivo alla diagnosi/terapia, con conseguenze irreversibili per la visione;
- Codifica dei trattamenti non sempre appropriata e/o capace di riflettere accuratamente le diverse opzioni assistenziali a cui il paziente può avere accesso;
- Liste di attesa e difficoltà di accesso al sistema (visite oculistiche ed esami strumentali) secondo quanto previsto da linee guida;
- Assenza di supporto psicologico (es. counseling) nella gestione dell'impatto delle malattie;
- Elevati costi dei trattamenti farmacologici.

## Minacce (Threats)

- Trend epidemiologico dell'insorgenza di nuovi casi in aumento;
- Aumento della complessità assistenziale per pazienti con comorbidità.
- Paziente disorientato nel sistema;
- La compliance del paziente ai trattamenti (es. somministrazioni farmacologiche intravitreali) incide direttamente sui risultati di salute;
- Elevati costi sociali (es. pensioni di invalidità; depressione; incapacità produttiva);
- Elevato impatto sociale dei trattamenti (cfr. terapia intravitreale) che spesso conduce il paziente all'abbandono del percorso;
- Incremento delle diseguaglianze sociali per incapacità di accesso tempestivo alle cure;
- Incapacità di follow-up dei pazienti con conseguenze anche sulla Ricerca & Sviluppo (impossibilità di completare trial o di produrre evidenze scientifiche robuste);
- Variabilità regionale nella valutazione dell'impatto economico/ organizzativo dei trattamenti intravitreali (es. nella selezione di corticosteroidi vs anti-VEFG alcune regioni selezionano il farmaco con il maggior rapporto costo/beneficio e altre il farmaco a costo minore).

È tempo di attuare una nuova strategia di cura che ruoti intorno alla massimizzazione del valore per i pazienti, cioè raggiungere i migliori esiti di salute con il minimo dei costi a carico del SSN. Il sistema attuale frammentato e dispersivo, dove ciascun ente ospedaliero locale offre un'ampia serie di servizi, deve essere

sostituito con un sistema in cui i servizi per una particolare condizione medica siano concentrati in strutture sanitarie appropriatamente allocate per fornire cure di alto valore. Il cambiamento promosso dalla VBH richiederà tempo e impegno da parte di tutti i professionisti nell'ambito della salute.

# OCCHIO ALLA RETINA

CORSO  
FAD  
**21**  
CREDITI  
ECM

Solo i medici possono mettere in pratica tutti i passaggi interconnessi della value agenda necessari ad accrescere il valore per i pazienti, perché il valore alla fine viene determinato da come viene praticata la Medicina.

Grazie alla VBH oggi abbiamo tutti gli strumenti necessari per aumentare il valore di cura per i pazienti e riscattare la sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali, non resta quindi che partire alla volta del cambiamento.

## IL PDTA PER IL TRATTAMENTO INTRAVITREALE DELLE MACULOPATIE ESSUDATIVE

**KEYWORDS:** appropriatezza di cura, accesso alla diagnosi, Centri Retina, piattaforma web.

**KEYPOINT:** l'obiettivo del PDTA è consentire a tutti i pazienti che ne hanno bisogno di ricevere una diagnosi e un trattamento tempestivo e duraturo nel tempo, che porti a risultati funzionali e anatomici il più possibile simili a quelli che si ottengono negli studi clinici randomizzati.

La **DMLE** neovascolare rappresenta una vera e propria "malattia sociale", di grande impatto economico. Un ritardo diagnostico e terapeutico si ripercuote negativamente sulla funzione visiva dei pazienti affetti,

determinando gravi deficit funzionali e disturbi invalidanti quali depressione e aumento dell'incidenza di cadute che inesorabilmente hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente sotto vari punti di vista (sociale, personale, lavorativo).

Il precoce invio dallo specialista e una tempestiva diagnosi, nonché l'immediato ed appropriato accesso alle terapie farmacologiche, rappresentano pertanto un aspetto fondamentale della gestione di questa malattia. Il trattamento con farmaci intravitreali, particolarmente con gli inibitori VEGF, ha profondamente modificato la prognosi visiva dei pazienti affetti da tali condizioni.

A fronte del progressivo aumento dell'incidenza della **DMLE** neovascolare nella popolazione italiana l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale dovrebbe rendersi adeguatamente responsiva alle esigenze dei pazienti sia in termini di accesso al trattamento intravitreale sia di rispetto dei tempi di somministrazione dello stesso, al fine di non ridurne e vanificarne i potenziali benefici. Qui ritorniamo al concetto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA). La realizzazione di un PDTA per i trattamenti intravitreali nasce quindi dalla necessità di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, terapia e assistenza dei pazienti affetti da **DMLE** neovascolare.



## Accesso al trattamento

Dato che l'accesso alla cura è strettamente dipendente dall'accesso alla diagnosi è evidente che anche questa fase presenta molti aspetti lacunosi che spesso dipendono dall'enorme ritardo con il quale si arriva alla diagnosi. Anche nel caso dell'accesso alla cura dovranno essere i Centri Retina Medica e Maculopatia a doversi fare carico dell'indicazione terapeutica e della programmazione della terapia intravitreale. In materia di terapia intravitreale è fondamentale fare qualche premessa. Si tratta di una procedura che ha un elevato profilo di sicurezza locale con un rischio stimato di endoftalmite che, a seconda delle casistiche, è compreso tra lo 0,04%-0,05% dei casi (4-5 casi ogni 10.000 iniezioni). Per avere un termine di paragone si pensi che l'incidenza di endoftalmite dopo intervento di cataratta è compreso tra lo 0,1% e lo 0,7% (1-7 casi ogni 1000 interventi di cataratta). Non esiste una linea comune a livello di comunità scientifica su quale sia la sede migliore dove eseguire le iniezioni. Un recente lavoro ha confrontato l'incidenza di endoftalmite in due grosse serie di iniezioni intravitreali eseguite o in sala operatoria (realtà italiana) o direttamente nell'ambulatorio medico (realtà statunitense).

Gli autori non hanno riscontrato differenze statisticamente significative nel numero di endoftalmiti. In Italia, le uniche direttive derivano dalla

Società Oftalmologica Italiana (SOI) che definisce l'iniezione intravitreale un ".....atto chirurgico maggiore." e che "Per ridurre al minimo il rischio di endoftalmite è necessario che questa procedura chirurgica sia eseguita in una sala operatoria con requisiti idonei all'attività di chirurgia endobulbare: una sala operatoria o ambulatorio chirurgico ospedalieri, o una sala operatoria o ambulatorio chirurgico di struttura extraospedaliera autorizzati dalla competente autorità sanitaria regionale". Si tratta di una direttiva molto restrittiva soprattutto se si pensa che negli Stati Uniti le iniezioni vengono eseguite direttamente in ambulatorio e che, in letteratura, i due contesti ambientali non hanno dimostrato una differenza nell'incidenza di infezioni.

Le soluzioni relative alla logistica delle iniezioni intravitreali che il presente PDTA propone sono due. Non si escludono a vicenda ma dipendono dalle situazioni logistiche di ciascuna realtà. La prima proposta è l'apertura pomeridiana delle sale operatorie. Questa soluzione ha l'indubbio vantaggio di sfruttare il fatto che le sale operatorie al pomeriggio sono sottoutilizzate o inutilizzate. Si potrebbe ampliare questo servizio aumentando i giorni di sedute pomeridiane. La seconda proposta è il trasferimento delle iniezioni al di fuori del blocco operatorio in un ambulatorio di piccola chirurgia che il mondo anglosassone definisce

# OCCHIO ALLA RETINA

CORSO  
FAD  
21  
CREDITI  
ECM

“clean room” e che potrebbe essere facilmente dotata di una cappa a flusso laminare. La prima soluzione è probabilmente la più semplice da attuare e in parte viene già attuata in alcuni centri.

La seconda soluzione appare decisamente la più ragionevole ed economica, mantenendo inalterata la sicurezza del paziente.

In altre parole questa soluzione porterebbe a:

- Snellire la procedura di accettazione del paziente. Dato che si tratta di una prestazione ambulatoriale per la quale è necessario che il paziente esibisca la ricetta rossa, la si dovrebbe accettare come tale.
- Registrare la procedura di iniezione intravitreale in una piattaforma web dedicata per la gestione ambulatoriale dei pazienti maculopatici come ad esempio [imaculaweb.it](http://imaculaweb.it).

## Bibliografia:

1. Rasmussen A, Fuchs J, Hansen LH, Larsen M, Sander B, Lund-Andersen H. Neovascular age-related macular degeneration: is it worthwhile treating an eye with poor visual acuity, if the visual acuity of the fellow eye is good? *Eye (Lond)*. 2017 Jun;31(6):978-980.
2. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern® 2019 (PPP 2019). <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp>
3. Calabrò GE, Giraldi L, Pastorino R, et al. La costruzione di Reti e l'emersione dei Percorsi per l'ipovisione/cecità attraverso l'approccio dei Sistemi di assistenza basati sulla popolazione: il progetto Value of Blindness Care. *GIHTAD* (2018) 11:1.



# OCCHIO ALLA RETINA



**NUTRACEUTICI E MEDICINA: un approccio integrato nel percorso di cura del paziente**

*A cura di Redazione scientifica INFARMA*

## INTRODUZIONE

È dai tempi più antichi che le piante venivano utilizzate a scopo terapeutico, utilizzo basato chiaramente solo sull'esperienza, senza la possibilità di conoscere i meccanismi molecolari alla base delle loro attività farmacologiche.

Tra i fondatori della farmacologia vi è sicuramente Dioscoride (I° sec. d.C.), medico e naturalista, autore del trattato "*De Materia Medica*", in cui vengono descritti in modo dettagliato e scientifico i medicinali di origine naturale. Il lavoro di Dioscoride fu poi ripreso da Galeno (II° sec. d.C.), che introdusse il concetto di "preparati" (nominati in seguito "galenici") ottenuti mediante diverse metodiche di estrazione. Dobbiamo a Paracelso invece (XVI° sec. d.C.), l'introduzione, per la prima volta nella storia, del concetto di "**principio attivo**".

Durante il XIX° secolo sono stati scoperti e isolati i primi costituenti attivi da fonti naturali (ad esempio Morfina e Atropina) e con l'avvento dell'industria farmaceutica gli attivi vegetali sono stati sostituiti da principi attivi puri, isolati o sintetizzati a partire da sostanze naturali.

Nonostante i numerosi vantaggi del farmaco di sintesi, in tempi recenti si è assistito ad una crescente tendenza a riconsiderare le droghe vegetali e le loro preparazioni, anche a causa della sempre più frequente comparsa di patologie croniche e della necessità di politerapie.

Secondo il Rapporto Censis 2019 sul "**valore sociale dell'integratore alimentare**"(1), sono 32 milioni gli italiani che assumono integratori alimentari, e, 18,7 milioni ne sono utilizzatori abituali.

Un consumo sicuramente in crescita e decisamente "democratico" rispetto a genere, età, territorio di residenza e condizione economica; **un consumo quindi che riflette e conferma il riconoscimento che questi prodotti hanno nella prevenzione e mantenimento della salute e della qualità di vita.**

Di pari passo si è mossa la scienza, con numerosi studi preclinici o ricerche cliniche orientate a testare la reale efficacia e garantire la sicurezza dei preparati registrati al Ministero della Salute come "**integratori**" (Direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002, recepita a livello nazionale dal Decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004).

# OCCHIO ALLA RETINA

Si è dato così avvio alla nuova era della "nutraceutica", parola coniata nel 1989 dal Dr. Stephen De Felice, dall'unione di "nutrizione" e "farmaceutica".

Alla nutraceutica appartengono tutti quei preparati dietetici o composti da sostanze botaniche bioattive, con dimostrati effetti positivi sulla salute dell'organismo umano, ma, in taluni casi, anche con effetti importanti su alcuni fattori di rischio o disturbi di diffuse e comuni patologie.

Sono numerose le aree della medicina dove l'utilizzo dei nutraceutici è consolidato, altre dove cresce in correlazione alle sempre più numerose esigenze multifattoriali da soddisfare nel percorso di cura di pazienti complessi (2).

Ed è per questo motivo che la richiesta di maggiori garanzie in termini soprattutto di sicurezza ed etichettatura, ha trovato risposta nell'ultimo decennio da parte delle autorità competenti.

La Commissione Europea è l'organo preposto alla verifica ed approvazione delle indicazioni salutistiche vantate dagli attivi utilizzati negli integratori (*health claims*), a loro volta formulati e regolarmente rivalutati sulla base di evidenze precliniche e dati clinici dall'EFSA (*European Food Safety Authority*) coerentemente con il Regolamento 1924/2006 (3-5).

Questo è quanto fatto per il quadro normativo che contempla gli integratori alimentari e i *botanicals* (preparati a base di estratti vegetali, attualmente disciplinati in Italia dal Decreto Ministeriale 10 agosto 2018, che contiene anche le piante della lista BELFRIT, messa a punto con le Autorità competenti di Belgio e Francia), mentre invece poca chiarezza domina il mondo dei "neonati" nutraceutici.

Un primo passo per mettere ordine è sicuramente rispondere alla domanda che tutti noi ci poniamo da un paio d'anni:

**"integratori alimentari e nutraceutici sono la stessa cosa?"**

Con la massima trasparenza è doveroso rispondere **"Sì, con qualche precisazione"**.

In particolare, i nutraceutici sono alimentari, contenendo determinati costituenti, possono legittimamente rivendicare, ai sensi della legislazione alimentare, specifici effetti benefici sull'organismo, arrivando a riguardare anche la riduzione di un fattore di rischio di malattia.

In questo senso, gli integratori alimentari, in quanto fonte concentrata di nutrienti o di altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, sono equivalenti ai nutraceutici, ma realizzati in forma predosata come compresse, capsule, fialoidi, bustine, ecc.

# OCCHIO ALLA RETINA

Tra l'altro, è possibile ritrovare principi attivi identici in integratori e farmaci, con l'unica differenza nel dosaggio (sempre inferiore nei primi).

Quando la somministrazione del nutraceutico avviene tramite integratori, gli elementi salutistici del frutto, della verdura, del legume o di qualsiasi alimento funzionale, possono essere assunti a concentrazioni superiori rispetto a quelle ottenibili con la dieta, potenziandone così i benefici e l'efficacia terapeutica (6).

La maggior parte dei nutraceutici sono stati identificati in composti di origine vegetale come i beta-glucani, i tocotrienoli, i polifenoli (Antocianine, Flavonoli, Catechine, Cumarine, Isoflavoni, Lignani etc.) per i quali le proprietà biologiche sono state ampiamente documentate e pubblicate (2).

## Cosa c'è allora da precisare sui nutraceutici rispetto agli integratori alimentari?

La risposta più probabile è l'intenzione da parte di chi li produce di distinguerli con una diversa etichetta nel *mare magnum* di prodotti presenti sul mercato. Nella poca chiarezza in cui ancora ci si muove in quest'area, un aspetto che merita di essere sottolineato è che, rispetto ai tradizionali integratori, il cui nome suggerisce implicitamente un ruolo di integrazione della dieta quando questa sia carente di una determinata sostanza o quando vi sia un aumentato fabbisogno, gli integratori nutraceutici sembrano cercare già dal nome di suscitare l'idea di qualcosa di più "simile ad un farmaco" che potrebbe essere utile sia nel trattamento che nella prevenzione di determinate malattie (Figura 1).

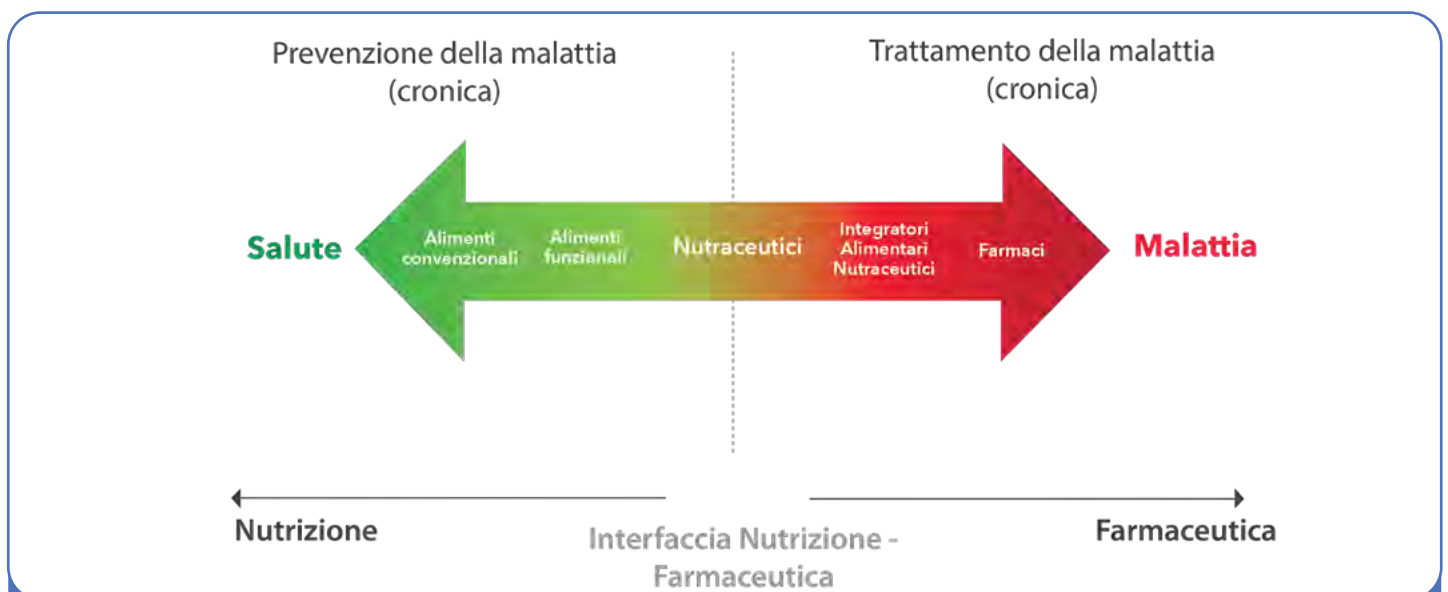


Figura 1 - Interfaccia Nutrizione - Farmaceutica

# OCCHIO ALLA RETINA

La rapida crescita di questo mercato non può prescindere perciò dalla necessità per i medici e gli operatori sanitari di reperire informazioni corrette e aggiornate e dall'assunto che il ruolo di integratori e nutraceutici deve ritenersi additivo e non sostitutivo né di una corretta alimentazione né, tantomeno, di un eventuale trattamento farmacologico.

## NUTRACEUTICA E QUADRO NORMATIVO

Come illustrato anche nella [figura 1](#) l'integratore nutraceutico valica il confine tra nutrizione e farmaceutica. Per capire la complessità di questo concetto, spesso viene rispolverato il principio ippocratico "lascia che il cibo sia la tua medicina e la medicina il tuo cibo", responsabile, tra l'altro, del malinteso diffuso che il cibo fosse sinonimo di medicina.

I nutraceutici sono totalmente diversi dai medicinali, i cui scopi sono puramente farmacologici e vengono somministrati con dosi controllate secondo prescrizione medica al fine di trattare una malattia concreta.

Recentemente, è stata proposta una *ridefinizione di nutraceutico* come "un fitocomplesso se derivato da un alimento di origine vegetale o come pool dei metaboliti secondari se derivato da un alimento di origine animale, concentrato e somministrato nella forma farmaceutica più adatta, in grado di fornire effetti benefici sulla salute, compresa la prevenzione e / o il trattamento di una malattia"(7-9).

Attualmente nessuna regolamentazione specifica in Europa, USA e Giappone prevede una definizione legale per i nutraceutici. Pertanto, i nutraceutici andrebbero ricompresi nella definizione più generale degli integratori alimentari "oltre" la dieta ma prima dei farmaci.

# OCCHIO ALLA RETINA

La **Tabella 1** riassume le differenze di quanto argomentato all'interno dell'Unione europea.

Da valutare in campo medico è l'applicazione dei nutraceutici sui pazienti cronici o complessi

per sostenere sfide terapeutiche sempre più articolate (il controllo a lungo termine della malattia, la durata dell'effetto delle classiche terapie farmacologiche, il carico tossicologico delle multiterapie, la necessità di sinergia di azioni etc.).

Tipo di preparato	Presentazione	Frequenza di consumo	Funzione
Alimento	Cibo	Quotidiana	Mantenimento del fisiologico bilancio nutrizionale
Alimento funzionale	Cibo	Come parte della dieta quotidiana	Miglioramento del benessere; riduzione di fattori di rischio
Nutraceutico	Forma farmaceutica (pillole, compresse, capsule, bustine, forme liquide dosate)	In un periodo di tempo specifico	Promozione del benessere; prevenzione di malattie; coadiuvante nel trattamento di malattie o disturbi
Integratore alimentare	Forma farmaceutica (pillole, compresse, capsule, bustine, forme liquide dosate)	In un periodo di tempo specifico	Complementare alla normale dieta per assicurare l'integrazione di elementi nutrizionali mancanti essenziali per la salute dell'individuo; possibile riduzione di fattori di rischio
Medicina	Forma farmaceutica (pillole, compresse, capsule, bustine, forme liquide dosate)	In un periodo di tempo specifico secondo prescrizione ed indicazione medica	Trattamento e cura di malattie specifiche

**Tabella 1** - Differenze concettuali tra "Cibo", "Alimento funzionale", "Integratore Alimentare", "Nutraceutico" e "Medicina" in Europa.

# OCCHIO ALLA RETINA

## LA SCELTA DEL PRODOTTO: QUALITÀ ED EFFICACIA

Appare fondamentale, come sempre quando si parla di salute, il ruolo del medico. Come muoversi al meglio in un mercato in così rapida espansione e con un quadro normativo ancora in definizione?

Il nutraceutico in questione dovrebbe intanto avere una bibliografia e un dossier adeguato comprendente:

- la descrizione del meccanismo d'azione per ogni singolo attivo, eventualmente associata a note di farmacocinetica che verificano assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dall'organismo dei principi ritenuti attivi degli integratori o nutraceutici (per esempio tanti attivi hanno bassissima biodisponibilità, quindi la presentazione di una forma farmaceutica priva di tecnologia dovrebbe quantomeno suscitare dei dubbi di efficacia);
- un'indicazione d'uso eventualmente supportata da casi clinici e/o studi clinici controllati, e con campioni omogenei per il profilo terapeutico scelto per

ogni attivo; la normativa italiana ad oggi non richiede evidenze di efficacia basate su studi scientifici. Nonostante ciò, esistono attivi la cui efficacia è dimostrata da studi preclinici e clinici rigorosi e spesso condotti con metodologia assimilabile a quella richiesta per i farmaci (4).

- la qualità, determinata dalle caratteristiche della materia prima (titolazione degli attivi), dalla filiera di approvvigionamento, dalle tecnologie e dai processi utilizzati per la lavorazione, dal dosaggio utilizzato che deve essere simile a quello riportato in letteratura e dimostratosi efficace.

Se fosse attesa o supposta una sinergia di azione dei singoli attivi utilizzati nel nutraceutico, questa dovrebbe essere dimostrata in trials specifici.

Tutte queste informazioni diventano per il medico un criterio di scelta dirimente del nutraceutico e/o dell'integratore alimentare da inserire nel percorso di cura del paziente che, a parità di equivalenza nella funzione fisiologica, con formulazioni, dosaggi e tecnologie diverse possono avere biodisponibilità differenti, diverso metabolismo e differente efficacia (10).



# OCCHIO ALLA RETINA

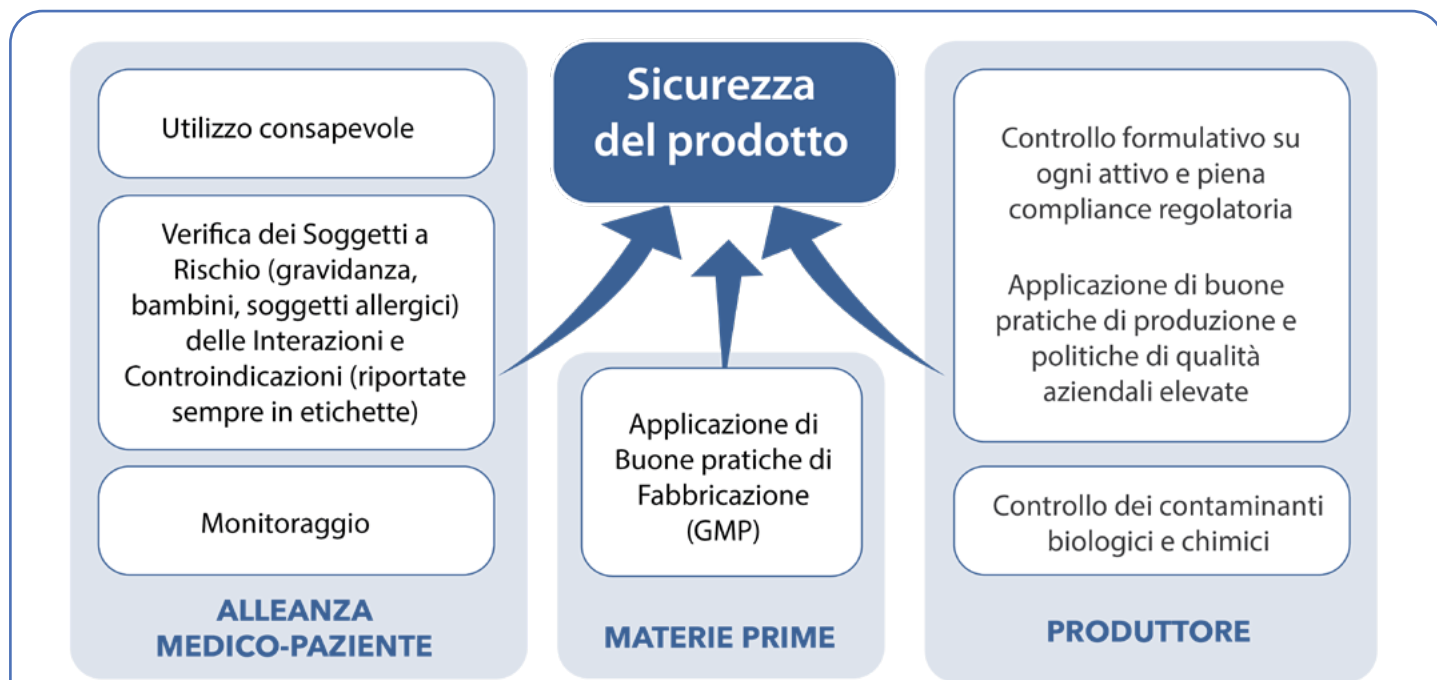
## LA SCELTA DEL CANALE DI VENDITA: IL CONTROLLO MEDICO E LA SICUREZZA

La comunicazione pubblicitaria e i canali di vendita sempre più accessibili e diretti (privi dell'intermediazione prescrittiva), portano a considerare gli integratori alimentari e i nutraceutici, prodotti naturali e quindi "di per sé buoni" e "sicuri".

Si tratta tuttavia di una tendenza da scoraggiare, perché l'impiego di integratori e nutraceutici richiede una valutazione complessiva del soggetto interessato, con una competenza che può essere solo del medico. Al di là della sicurezza intrinseca del prodotto da un punto

di vista formulativo, verificata durante il suo iter di registrazione ministeriale infatti, vi è la **sicurezza d'uso** che richiede necessariamente un controllo (Figura 2).

Ecco perché il canale più sicuro diventa lo stesso medico che dovrebbe affrontare l'indicazione all'assunzione di tali prodotti con lo stesso approccio rigoroso che utilizza solitamente per tutte le altre prescrizioni, verificando quindi le condizioni cliniche del soggetto, tenendo in considerazione eventuali terapie o integrazioni già in corso per valutare le possibili interazioni, identificando il dosaggio più efficace ed i tempi di trattamento più idonei allo scopo.



**Figura 2** - Fattori che intervengono nel delineare il quadro di sicurezza di un prodotto (integratore alimentare o nutraceutico).

# OCCHIO ALLA RETINA

## CONCLUSIONI

Indipendentemente dal tipo di preparato utilizzato a fini salutistici, l'applicazione di un approccio scientifico rigoroso per il suo sviluppo e la sua produzione dovrebbe essere fondamentale per il percorso di approvazione normativo. Come messo in evidenza nell'articolo, la tipologia e la varietà di condizioni che caratterizzano il settore degli integratori alimentari (o nutraceutici), implica per le autorità regolatorie affrontare una serie di sfide e complessità notevoli, soprattutto in visione del fatto che ci si muove in un settore identificato come "a basso rischio" (rispetto al campo farmaceutico). I problemi includono la valutazione degli studi ereditati dalla medicina

tradizionale o popolare, la comprensione degli effetti di prodotti policomposti, le interazioni tra gli attivi e, tra questi, e le altre terapie farmacologiche, la certificazione della garanzia della qualità e sicurezza del prodotto. È fondamentale in questo scenario che scienziati ed enti regolatori lavorino insieme nell'identificare le criticità eventuali e nello sviluppare le necessarie soluzioni.

Oggi più che mai abbiamo la dimostrazione che la scienza è vitale nei contesti normativi e non c'è motivo per cui scienza e regolamentazione debbano essere incompatibili avendo come ultimo obiettivo l'armonizzazione degli approcci per migliorare la salute pubblica.

## REFERENCES

## REFERENCES

1. <https://www.censis.it/welfare-e-salute/salute-gli-integratori-alimentari-utilizzati-da-32-milioni-di-italian>
2. Gupta C, Prakash D. Phytonutrients as therapeutic agents. *J Complement Integr Med*. 2014 Sep;11(3):151-69
3. Om P Gulati, Peter Berry Ottaway. Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products. *Toxicology*. 2006 Apr 3;221(1):75-87.
4. Johanna T. Dwyer 1\*, Paul M. Coates 1 and Michael J. Smith. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients* 2018, 10, 41.
5. Bragazzi, N. L., M. Martini, T. C. Saporita, D. Nucci, V. Gianfredi, F. Maddalo, A. Di Capua, F. Tovani, and L. Marensi. 2016. Nutraceutical and functional food regulations in the European Union. In *Developing new functional food and nutraceutical products*, eds. D. Bagchi and S. Nair, vol. 2, 1st ed., 309–22. Cambridge, MA: Academic Press.
6. <https://www.codifa.it/cont/guida-agli-integratori-2/148/guida-agli-integratori.asp>
7. Daliu, P., A. Santini, and E. Novellino. 2019. From pharmaceuticals to nutraceuticals: Bridging disease prevention and management. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 12 (1):1–7.
8. Santini, A., and E. Novellino. 2018. Nutraceuticals: Shedding light on the grey area between pharmaceuticals and food. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 11 (6):545–7.
9. Santini, A., S. M. Cammarata, G. Capone, A. Ianaro, G. C. Tenore, L. Pani, and E. Novellino. 2018. Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84 (4):659–72.
10. A Taylor, C.L.; Yetley, E.A. Nutrient risk assessment as a tool for providing scientific assessments to regulators. *J. Nutr.* 2008, 138, 1987s–1991s

**DEGENERAZIONE MACULARE SENILE - CATARATTA  
RETINOPATIA DIABETICA - DRY EYE - GLAUCOMA**

# **EyEnoros**

**LA BARRIERA ANTIOSSIDANTE PER CONTRASTARE  
I DANNI DEI ROS NELLE PATOLOGIE OCULARI  
STRESS-OSSIDATIVO CORRELATE**

Integratore alimentare a base di Acido Lipoico, N-acetilcisteina (NAC), Resveratrolo, Luteina e Zeaxantina, Selenio, Zinco e Cromo.

**COADIUVANTE  
PER IL FISIOLGICO  
MANTENIMENTO  
DELLA CAPACITÀ VISIVA**



**Senza glutine  
Naturalmente privo di lattosio**

**SCARICA RCP**

PUBBLICAZIONE RISERVATA AI SIGG.MEDICI NON DIVULGABILE AL PUBBLICO.

# OCCHIO ALLA RETINA



**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi,  
Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques,  
Francesco Viola,  
Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl