

LA LIPIDOMICA NELLE PATOLOGIE OCULARI

GLAUCOMA

La seconda causa di cecità mondiale per gli esseri umani è glaucoma, la cui forma più diffusa è il Glaucoma Primario ad Angolo Aperto (POAG) che, come ben noto, è caratterizzato da un innalzamento cronico della Pressione Intraoculare (IOP) [1]. Tale innalzamento è comunemente imputato alla degenerazione delle fibre del sistema trasecolare che, comportando uno squilibrio tra produzione e drenaggio dell'umore acqueo, porta a crescita del valore dell'IOP [2].

Essendo una patologia degenerativa, una diagnosi precoce è fondamentale per scongiurare rischi di compromissione della capacità visiva. Allo stesso modo, una prevenzione adeguata può avere un ruolo fondamentale nell'evitarne l'insorgenza o nel rallentarne il decorso. E la dieta, anche in questo caso, gioca un ruolo fondamentale: un corretto apporto di nutrienti essenziali per le strutture del tessuto oculare può, quindi, essere determinante per coadiuvare tale patologia.

Esiste una strettissima correlazione tra gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) della serie omega-3 ed omega-6 ed i livelli di IOP[3] . Innanzitutto sono fondamentali per garantire una condizione ottimale dello stato delle membrane cellulari [4].

Alcuni acidi grassi essenziali come l'Acido Arachidonico (AA, 20:4 n-6), l'Acido Eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) e Docosaesaenoico (DHA, 22:6 n-3) producono, inoltre, metaboliti che agiscono attivamente alla regolazione dell'omeostasi dell'umore acqueo [5].

Ad esempio, la PGF₂ α è una prostaglandina derivante dall'Acido Arachidonico che ha la capacità di modulare il flusso in uscita dell'umore acqueo. Su questa base è stato studiato l'analogo di PGF₂ α per la terapia del POAG, il Latanoprost, farmaco attualmente impiegato in oculistica (Xalatan®) [6]. Questo analogo si è rivelato in grado di ridurre del 30% la pressione intraoculare sia in soggetti sani che malati, favorendo il deflusso uveosclerale attraverso la radice dell'iride e del corpo ciliato. Anche gli eicosanoidi derivati dall'EPA hanno la medesima attività, incrementando il drenaggio dell'umore stesso attraverso il sistema trasecolare e uveosclerale [7].

Non da meno, partecipando al mantenimento dell'assetto delle membrane cellulari, i PUFA giocano un ruolo chiave nella produzione dell'umore acqueo stesso, garantendo il corretto posizionamento e funzionamento delle pompe ioniche transmembrana coinvolte in tale processo. E' stato infatti dimostrato che una carenza di omega-3 porta ad una down-regulation delle pompe ioniche preposte alla produzione dell'umore acqueo, con il risultato di ridurre l'IOP [8] . In parallelo, però, tale deficit provoca una marcata riduzione del drenaggio dell'umore stesso per mezzo del sistema trasecolare, a causa della ridotta sintesi di eicosanoidi. Quest'ultimo meccanismo predomina sul precedente, comportando accumulo di liquido ed aumento pressorio che può predisporre all'insorgenza del POAG [9].

Un recente studio ha preso in esame i livelli plasmatici ed eritrocitari degli acidi grassi della serie omega-3 ed omega-6 in soggetti affetti da POAG, confrontando poi i risultati ottenuti con quelli relativi ad individui sani provenienti dalla stessa regione. Nei soggetti affetti da POAG, è stata evidenziata una composizione molto anomala degli acidi grassi plasmatici, caratterizzata da livelli molto ridotti di EPA e DHA. Per contro i livelli di omega-6 erano marcatamente superiori alla norma, in particolare per l'Acido Arachidonico. Queste

anomalie sono risultate ancora più accentuate a livello delle membrane dei globuli rossi, con deficit del 50% di EPA e del 21% di DHA. La ragione di tali riduzioni è da ricercarsi in un ridotto apporto alimentare di omega-3, alla luce del fatto che nei pazienti sani non sono state osservate tali anomalie nella composizione di acidi grassi eritrocitari [10].

Facendo un confronto tra pazienti affetti da glaucoma che hanno una dieta ricca in omega-3, rispetto a pazienti che consumano abitualmente cibi ricchi di omega-6, si osserva nei primi una tendenza a controllare molto meglio il valore dell'IOP, rientrando a volte entro i limiti fisiologici [11]. Questo dato assume molta più importanza con l'avanzare dell'età: si è visto infatti che l'effetto degli omega-3 a livello dell'IOP diventano sempre più marcati con l'avanzare dell'età dei soggetti [12]. In aggiunta, è stato dimostrato come una supplementazione bilanciata di omega-3 ed omega-6 sia nettamente più efficace nel prevenire i danni alla retina causati da elevati IOP rispetto alla sola somministrazione di EPA e DHA. Grazie a tale associazione, si riesce anche ad evitare un'eccessiva attivazione della via enzimatica pro-infiammatoria, propria degli acidi grassi della serie omega-6, garantendo il mantenimento di livelli fisiologici delle prostaglandine infiammatorie [13].

Non da meno, lo stress ossidativo ha un'importanza notevole nell'insorgenza della patologia: è un dato accertato che tale condizione può causare modificazioni biochimiche e morfologiche a carico del sistema trasecolare, assolutamente sovrapponibili a quelle osservate nei pazienti affetti da Glaucoma [14, 15]. Un recente studio ha evidenziato che tali alterazioni possono essere facilmente contrastate e minimizzate mediante l'uso di analoghi delle prostaglandine che, come già visto in precedenza, sono normali metaboliti endogeni dei PUFA [16].

DEGENERAZIONI MACULARI

Sotto il nome di Degenerazioni Maculari rientra un vasto gruppo di patologie caratterizzate da progressiva degenerazione delle cellule della regione maculare retinica, ovvero quella preposta alla visione centrale e dettagliata. Ciò comporta graduale e progressiva perdita della visione ad "alta definizione" garantita dalla macula. La forma più comune di tale manifestazione è la Degenerazione Maculare Legata all'Età (o AMD), che interessa solitamente persone al di sopra dei 50 anni ed è la principale causa di cecità legale nella popolazione anziana.

Anche i soggetti altamente miopi possono andare incontro ad una degenerazione maculare, detta in questo caso Degenerazione Maculare Miopica.

Esiste poi tutta una serie di patologie più rare che colpiscono bambini, adolescenti e adulti: vengono definite degenerazioni maculari ad insorgenza precoce, o più correttamente Distrofie Maculari. Si tratta di patologie solitamente determinate geneticamente, ereditabili in maniera dominante, recessiva o legata al sesso. In questo gruppo di patologie sono incluse la Malattia di Stargardt, il Fondo Flavimaculato, la Malattia di Best, la Distrofia Vitelliforme, la Degenerazione Vitelliforme dell'adulto, le Drusen familiari (dominanti), la Distrofia a Pattern, l'Edema Maculare Cistoide Dominante, la Distrofia Maculare di Sorsby, la Distrofia Maculare del Nord Carolina, l'Atrofia Corioretinica Bifocale Progressiva, l'Atrofia Areata, la Degenerazione dei Coni, la Distrofia Coroideale Areolare Centrale.

RETINA e OMEGA-3

La retina è un tessuto estremamente complesso e sensibile: in particolare è notevolmente suscettibile nei confronti dello stress ossidativi. Ciò è imputabile alla sua composizione e struttura, all'elevato consumo di ossigeno che la caratterizza, unitamente alla costante esposizione alle radiazioni solari (raggi luminosi ed UV). I processi foto-ossidativi innescati dalla sua normale esposizione alla luce hanno un ruolo cruciale nella morte per apoptosi dei fotorecettori retinici [17,18,19].

I fotorecettori della retina hanno una composizione lipidica che per il 50% è costituita da DHA [20, 21]. Questo acido grasso è fondamentale per un corretto sviluppo e mantenimento della funzione visiva, e sue carenze sono chiaramente correlate con compromissione della acutezza visiva nell'uomo [22]. Recentemente è stato peraltro dimostrato che in vitro il DHA è in grado di agire attivamente nella prevenzione dell'apoptosi dei fotorecettori [23,24]. Per contro essendo ricco di insaturazioni risulta essere molto sensibile all'azione dei radicali liberi [25], rendendo così le cellule retiniche sensibili bersagli da stress ossidativo. Un recente studio ha evidenziato a tal proposito come eccessivi livelli di DHA nelle membrane delle cellule retiniche siano associati ad un'aumentata suscettibilità di perossidazione dei fotorecettori stessi, il che si traduce in aumentato rischio di degenerazione retinica [26]: questa evidenza ha un significato notevole in condizioni come le Degenerazioni Maculari, ove la retina è soggetta a processi patologici degenerativi.

Si deduce chiaramente che un'alimentazione corretta e bilanciata può avere un ruolo fondamentale sia per garantire il vitale apporto di DHA per la retina, sia per mantenere opportuni livelli di antiossidanti ad azione protettiva nei confronti dei fenomeni ossidativi.

Il DHA, unitamente al suo precursore EPA, ha la capacità di modulare i processi patogenetici alla base dell'AMD [27]: una riduzione del 40% della neoangiogenesi è stata osservata in soggetti affetti da AMD che consumano regolarmente pesce e vegetali a foglia verde [28]. È stato, inoltre, dimostrato il ruolo che una dieta ricca in alimenti contenenti omega-3 ha nei confronti della progressione e compromissione della capacità visiva in soggetti affetti da AMD, riducendo i casi in cui da una condizione di drusen bilaterali la malattia evolveva ad atrofia maculare [29].

Come accennato in precedenza a causa della natura chimica dei PUFA della serie omega-3, è fondamentale che la loro assunzione sia coadiuvata da un'adeguata copertura antiossidante. È stato dimostrato che l'associazione di omega-3 con Luteina e Zeaxantina è in grado di garantire un adeguato controllo sul grado di ossidazione dei PUFA, riducendo i rischi sopra esposti [30]. Altro dato interessante da evidenziare è che anche l'associazione tra omega-3 ed omega-6 ha un ruolo benefico sulla retina, garantendo livelli di incorporazione di DHA nettamente superiori a quelli ottenuti da somministrazione dei soli PUFA omega-3 [31]. Parallelamente, nonostante la somministrazione di omega-6, sotto forma di GLA, l'associazione con gli omega-3 evita l'attivazione della pista infiammatoria grazie alla competizione per la medesima via enzimatica. Il risultato netto si traduce in un incrementato livello di DHA ed EPA nelle membrane con mantenimento di bassi e fisiologici livelli di prostaglandine PGE1 e PGE2 [32].

Come l'analisi lipidomica FAT PROFILE può coadiuvare il medico nel trattamento delle patologie oculari?

L'analisi lipidomica FAT PROFILE prevede lo screening degli acidi grassi presenti nella membrana degli eritrociti maturi, nota per essere molto predittiva dello stato generale del soggetto [33]. La membrana del globulo rosso maturo ha una sua peculiare composizione relativa percentuale di acidi grassi, i cui valori di normalità sono noti dall'ampia letteratura a disposizione. Dato che l'eritrocita maturo non è in grado di

biosintetizzare lipidi, ed avendo vita media di 120 giorni, le informazioni che si possono trarre dall'analisi della sua membrana plasmatica forniscono un quadro attendibile sullo stato di salute e di nutrizione del soggetto in esame, permettendo di valutare e monitorare i processi metabolici e le variazioni nutrizionali dell'individuo mediante prelievi a distanza di circa 3-4 mesi l'uno dall'altro [34].

Quest'ultimo aspetto è fondamentale nel caso di patologie degenerative quali il glaucoma o le maculopatie: è, infatti, uno strumento importante per attuare una corretta prevenzione e per coadiuvare, nella maniera più efficace, le specifiche terapie pianificate. Con l'analisi lipidomica FAT PROFILE, partendo da un semplice prelievo di 500 µL di sangue, è consente ottenere preziose informazioni analizzando gli acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi omega-3 ed omega-6, inclusi i lipidi trans, e la successiva interpretazione dei valori trovati sulla base delle conoscenze di lipidomica disponibili in azienda. Pertanto il risultato offerto al medico è un supporto completo per la comprensione del metabolismo lipidico, che combinato con altri parametri anamnestici e nutrizionali, permette l'individuazione dei punti chiave di personalizzazione della supplementazione nutrizionale.

FAT PROFILE include la valutazione dello stress radicalico, e ciò non è di poca importanza perché consente di associare un'adeguata copertura antiossidante, quando necessaria, insieme alla supplementazione di composti polinsaturi (PUFA). I lipidi risultano così protetti dalle degradazioni da parte dei radicali liberi che renderebbero la supplementazione inefficace, se non addirittura deleteria.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, D.R., 1989. Glaucoma: the damage caused by pressure. XLVI Edward Jackson memorial lecture. Am. J. Ophthalmol. 108, 485–495.
2. Flammer, J., Orgul, S., Costa, V.P., Orzalesi, N., Krieglstein, G.K., Serra, L.M., Renard, J.P., Stefansson, E., 2002. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 21, 359–393.
3. Innis SM. Essential dietary lipids. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996:58–66;
4. Mary, A., Serre, I., Brun, J.F., 1993. Erythrocyte deformability measurements in patients with glaucoma. J. Glaucoma 2, 155–157.
5. Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11:112–5.
6. Stjernschantz JW. From PGF₂ -isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42: 1134–45.
7. Nguyen CT, Bui BV, Sinclair AJ, Vingrys AJ. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Feb;48(2):756-62.
8. Thieme H, Stumpff F, Ottlecz A, Percicot CL, Lambrou GN, Wied-erholt M. Mechanisms of action of unoprostone on trabecular meshwork contractility. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42: 3193–3201.

9. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(suppl 1):S53–S64.
10. Ren, H., Magulike, N., Ghebremeskel, K., Crawford, M., 2006. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 74, 157–163.
11. Jae H Kang, Louis R Pasquale, Walter C Willett, Bernard A Rosner, Kathleen M Egan, Nicholas Faberowski, and Susan E Hankinson. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr* 2004;79:755– 64.
12. T. O. Nguyen, Bang V. Bui, Andrew J. Sinclair, and Algis J. Vingrys. Dietary Omega 3 Fatty Acids Decrease Intraocular Pressure with Age by Increasing Aqueous Outflow Christine. *IOVS*, February 2007, Vol. 48, No. 2
13. Schnebelen C, Pasquis B, Salinas-Navarro M, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Vidal-Sanz M, Bron AM, Bretilon L, Acar N. A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Sep;247(9):1191-203. Epub 2009 May 13.
14. Izzotti A, Bagnis A, Sacca SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006;612:105–114.
15. Sacca SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous out flow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2007;84:389–399.
16. Alice L. Yu, Rudolf Fuchshofer, Anselm Kampik, and Ulrich Welge-Lüssen. Effects of Oxidative Stress in Trabecular Meshwork Cells Are Reduced by Prostaglandin Analogues. *IOVS*, November 2008, Vol. 49, No. 11
17. Sun H, Nathans J. ABCR, the ATP-binding cassette transporter responsible for Stargardt macular dystrophy, is an efficient target of all-trans-retinal-mediated photooxidative damage in vitro. *J Biol Chem.* 2001;276:11766–11774.
18. Abler AS, Chang CJ, Ful J, Tso MO, Lam TT. Photic injury triggers apoptosis of photoreceptor cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1996;92:177–189.
19. Tso MO, Zhang C, Abler AS, et al. Apoptosis leads to photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy of RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:2693–2699.
20. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res.* 1983;22:79–131.
21. Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids.* 2001 Sep;36(9):859-71.
22. Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, Uauy R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3242–3253.
23. Rotstein NP, Aveland ño MI, Barrantes FJ, Politi LE. Docosahexaenoic acid is required for the survival of rat retinal photoreceptors in vitro. *J Neurochem.* 1996;66:1851–1859.
24. Rotstein NP, Aveland ño MI, Politi LE. Docosahexaenoic acid promotes differentiation of developing photoreceptors in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2750–2758.

25. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanisms, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(suppl):715S–725S.
26. Tanito M, Brush RS, Elliott MH, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE. High levels of retinal membrane docosahexaenoic acid increase susceptibility to stress-induced degeneration. *J Lipid Res.* 2009 May;50(5):807-19. Epub 2008 Nov 20.
27. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):87-138
28. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al; The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report No. 20. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(5):671-679.
29. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Klein R, Sperduto RD. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol.* 2008 Sep;126(9):1274-9.
30. Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, Ferris FL 3rd, Chew EY. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Sep;49(9):3864-9. Epub 2008 Apr 30.
31. Schnebelen C, Pasquis B, Salinas-Navarro M, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Vidal-Sanz M, Bron AM, Bretillon L, Acar N. A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Sep;247(9):1191-203. Epub 2009 May 13.
32. Schnebelen C, Grégoire S, Pasquis B, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, Bretillon L, Acar N. Dietary n-3 and n-6 PUFA enhance DHA incorporation in retinal phospholipids without affecting PGE(1) and PGE (2) levels. *Lipids.* 2009 May;44(5):465-70. Epub 2009 Feb 26.
33. Dougherty RM, Galli C, Ferro-Luzzi A, Iacono JM. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland, and the USA. *Am J Clin Nutr.* 1987 Feb;45(2):443-55.
34. Shohet SB, Nathan DG (1970) Incorporation of phosphatide precursors from serum to erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 202:202–205.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta per qualsiasi motivo e in qualsiasi forma, elettronica o meccanica, comprese le fotocopie, senza il permesso di Lipinutragen Srl.

RISERVATO