

NUTRACEUTICI E PROTEZIONE DELLA FUNZIONE VISIVA: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

Nutraceuticals and visual function protection: news and perspectives

Gianluca Scuderi, Antonio Greco

Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Facoltà di medicina e psicologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza, Roma

Keywords

Age-related macular degeneration
AREDS2
Glaucoma
Neuroprotection
Neuroregeneration

Abstract

Nutraceuticals are used in the common clinical practice of the ophthalmologist as adjuvants, both in the prevention and treatment of various eye diseases such as macular degeneration and glaucoma.

The term age-related macular degeneration includes a set of chronic degenerative lesions, secondary to genetic susceptibility and environmental factors that affect the central area of the retina since the age of 50. It is the leading cause of blindness in industrialized countries. The most important studies of nutraceutical and age-related macular degeneration are the AREDS 1 and 2. The AREDS1 study found with the evidence that a mixture of lutein, zeaxanthin, astaxanthin and other antioxidants, including zinc, can significantly improve visual acuity and contrast sensitivity. The AREDS2 study found that a greater intake of omega-3 is associated with a lower risk of progression to more advanced medical case, independently of the intake of other antioxidants. Glaucoma is a degenerative optic neuropathy of slowly progressive nature, which clinically results in a progressive deterioration of the visual field. It is a highly debilitating disease that if untreated can lead to the irreversibly or complete loss of the vision. Citicoline is one of the most used nutraceuticals to treat glaucoma. Several studies have shown its beneficial effects on the disease. The recommended dose is 500 mg per day orally for 4 months, alternating with 2 months of suspension. The *Ginkgo biloba* extract is effective in a variety of disorders associated with age, such as cerebro-vascular diseases and disorders of the peripheral vasculature, and it seems to possess several properties applicable to the treatment of glaucomatous damage. A 2003 study found a significant improvement in visual fields index in patients treated with 40 mg 3 times daily of GBE.

There is hope that the several experimental evidences on the matter could lead to the development of more effective therapies able to stop the pathophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases such as age-related macular degeneration and glaucoma. The search for neuroprotective strategies and those to enhance the ability of some endogenous substances principally aims to stop the vision deterioration; secondly, more optimistically, to arrive to a reversal of the process, inducing regenerative mechanisms of injured tissues.

Introduzione

In oculistica, gli alimenti nutraceutici trovano oggi un impiego sempre più diffuso come coadiuvanti, sia nella prevenzione che nel trattamento, di diverse patologie oculari, tra cui le prime due cause di deficit irreversibile della funzione visiva nei Paesi industrializzati: la degenerazione maculare senile e il glaucoma.

Degenerazione maculare senile

L'espressione "Degenerazione Maculare Senile" (DMS), prima causa di cecità nei Paesi industrializzati, comprende un insieme di lesioni croniche a carattere degenerativo, secondarie a fattori di suscettibilità genetica e ambientali, che insorgono a carico

Corrispondenza: Gianluca Scuderi. Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, UOC di Oftalmologia.
Via di Grottarossa, 1035, 1039 - 00189 Roma. E-mail: gianluca.scuderi@uniroma1.it

La degenerazione maculare senile è una degenerazione dell'area centrale della retina prima causa di cecità nei paesi industrializzati. Si può presentare in due varianti: secca e umida

dell'area centrale della retina a partire dai 50 anni di età [1]. Tra i fattori di rischio, se ne riconoscono di demografici (età, razza caucasica e sesso femminile), comportamentali (fumo, consumo di alcool, esposizione alla luce solare), oculari (pigmentazione iridea chiara, DMS nell'occhio controlaterale), oltre a quelli legati alla presenza di comorbidità sistemiche (diabete, ipertensione e dislipidemia) e/o di fattori genetici [2-4]. La DMS può essere sospettata in caso di una riduzione dell'acuità visiva per lontano e per vicino e in presenza di uno scotoma centrale. Il quadro può instaurarsi lentamente, nel corso di mesi, o meglio anni, oppure bruscamente a seconda della variante clinica detta rispettivamente secca ed umida [5]. Allo stato attuale un approccio terapeutico è rivolto essenzialmente alla forma più aggressiva, detta essudativa, mentre per le forme precoci, e per quelle atrofiche conclamate, non sono disponibili farmaci *sensu stricto* capaci di arrestare il processo patologico.

Nutraceutica e DMS

Gli studi AREDS (*Age Related Eyes Disease Study*) hanno fornito prove sostanziali che l'uso continuativo di multivitaminici ad alte dosi e di antiossidanti possa diminuire il rischio di progressione della DMS (25% a 5 anni), specie in soggetti con fattori di rischio elevati. I livelli delle sostanze dimostratisi efficaci negli studi finora condotti, tuttavia, sono difficili da ottenere con la sola dieta, da cui l'esigenza di formulare integratori per portare il livello di queste sostanze prossimo al target considerato terapeutico.

Tra le principali sostanze impiegate nella pratica clinica quotidiana ricordiamo: **Vitamina E.** Possiede azione anti-perossidante, notevolmente potenziata dal selenio. Il fabbisogno giornaliero per un uomo adulto è tra gli 8 e i 10 mg ed è contenuta negli oli vegetali, specie l'olio di germe di grano. In letteratura i dati sul rapporto tra vitamina E e DMS sono contrastanti: in alcuni si evince un chiaro effetto protettivo [6-8], in altri non si nota alcuna associazione [9-12]. In realtà, questi risultati potrebbero essere stati condizionati dall'isoforma somministrata della vitamina - con la dieta si assume principalmente gamma-tocoferolo, mentre i supplementi contengono spesso alfa-tocoferolo - e dalle differenze di biodisponibilità che ne conseguono. Il *Blue Mountain Eye Study*, in contrasto con l'AREDS, riporta un'associazione tra l'utilizzo di vitamina E e l'incidenza di AMD avanzata [13]. L'ipotesi è che livelli elevati di questa vitamina determinino un'azione pro-ossidante anche grazie allo spiazzamento di altre vitamine liposolubili.

Beta-carotene. È uno dei precursori della vitamina A (retinolo). La quantità giornaliera raccomandata di beta carotene è di 5 mg, o di 1 mg di retinolo per l'uomo adulto. Il beta-carotene è contenuto in carote e pomodori, mentre il retinolo in olio di fegato di pesce, uova, burro e latte. La vitamina A partecipa alla generazione del segnale visivo [5]. La vitamina A è detta vitamina epitelio-protettiva, perché è necessaria al mantenimento dell'integrità degli epitelii. In caso di deficienza, si può osservare xerofthalmia, con cheratinizzazione e desquamazione dell'epitelio corneale ed emeralopia, o cecità alla luce crepuscolare, che costituisce il segno più caratteristico e precoce di questa ipovitaminosi. I bambini sono più suscettibili degli adulti all'avitaminosi A, in quanto non dispongono di ricchi depositi di vitamina nel fegato. Un'eccessiva introduzione di vitamina A, invece, produce effetti tossici quali cefalea, nausea e dermatite. Secondo lo studio AREDS 2 è preferibile somministrare beta-carotene, piuttosto che retinolo, in quanto esso si è rivelato in grado di ristabilire i livelli di retinolo in caso di deficienza, senza causare una tossicità da accumulo. È controindicata la somministrazione di beta-carotene nei fumatori, in quanto aumenta l'incidenza di carcinoma polmonare e il rischio di morte per lo stesso [14].

Zinco. È un oligoelemento essenziale, presente in grandi concentrazioni nei tessuti pigmentati e soprattutto nei melanosomi. Lo zinco partecipa come cofattore nell'attività di numerosi enzimi antiossidanti, mentre nell'occhio è coinvolto nella rigenerazione della rodopsina e nel metabolismo degli scarti dei fotorecettori, da parte delle cellule dell'EPR. È stato dimostrato che nei pazienti con AMD il livello maculare di zinco è ridotto e che una sua carenza determini un accumulo di lipofuscina nell'EPR come nei processi di degenerazione senile [15].

Rame. È un oligoelemento essenziale, presente ad elevate concentrazioni nel neuro-

epitelio, nell'EPR e nella coroide. Come lo zinco, anche il rame partecipa all'attività antiossidante di molti enzimi e, sempre in maniera analoga, le sue concentrazioni a livello maculare, nei pazienti con AMD, sono ridotte [16]. La somministrazione combinata di rame e zinco sembra ridurre il rischio di progressione dell'AMD.

Luteina e Zeaxantina. Sono due carotenoidi con proprietà antiossidanti, principali pigmenti presenti nella macula con lo scopo di preservarla dallo stress ossidativo indotto dalle radiazioni luminose. La luteina rappresenta il precursore della zeaxantina. Nello studio AREDS il loro apporto era inversamente correlato [14] alla presenza di DMS neovascolare, atrofia geografica o presenza di drusen intermedie o diffuse.

Omega-3. La riduzione dei livelli di DHA è stata chiamata in causa nell'insorgenza della DMS e gli acidi grassi omega 3 possono aiutare a prevenire il danno ossidativo, infiammatorio e legato all'invecchiamento che si verifica durante lo sviluppo della malattia. Queste sostanze contrastano gli effetti di prostaglandine e leucotrieni derivati dal metabolismo degli omega-6. Nello studio AREDS-2 un maggior introito di omega-3 è associato ad un minor rischio di progressione verso quadri più avanzati, indipendentemente dall'assunzione di altri antiossidanti assunti [17-19]; i pazienti con maggior introito di omega 3 dimezzavano la loro probabilità di avere una DMS essudativa o di progredire nell'arco di un periodo di 6 anni nella forma geografica.

Glaucoma

Il glaucoma è una neuropatia ottica degenerativa multifattoriale, seconda causa di cecità nei Paesi sviluppati. La terapia attuale si basa sul controllo dei valori pressori oculari, ma si è alla ricerca di sostanze capaci di arrestare la progressione del danno neuronale.

Il glaucoma è una neuropatia ottica degenerativa caratterizzata dalla progressiva perdita delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni che si esplica, sul piano clinico, con un progressivo deterioramento del campo visivo fino alla completa perdita della funzione visiva [20]. Rappresenta la terza causa di cecità nei Paesi del terzo mondo, dopo cataratta e tracoma, e la seconda nei Paesi sviluppati, dopo la degenerazione maculare legata all'età [21]. Da analisi epidemiologiche condotte, si prevede un aumento della sua incidenza di pari passo con il progressivo aumento dell'aspettativa di vita. Attualmente l'incidenza di questa malattia viene stimata all'1% della popolazione con più di 40 anni di età [22]. Purtroppo, non esistono studi epidemiologici che possano essere ritenuti universali, in quanto i dati relativi a singole popolazioni possono essere estesi, e sempre con le dovute cautele, solo a popolazioni simili dal punto di vista razziale e demografico. La situazione italiana può essere desunta da tre studi epidemiologici condotti rispettivamente in Sicilia, nel Lazio e in Trentino Alto Adige. In essi si nota che la prevalenza di glaucoma ad angolo aperto (GAA) oscilla tra l'1,2% e il 2,5%, mentre quella del glaucoma primario ad angolo chiuso (GAC), seconda forma di glaucoma per ricorrenza, si attesta tra lo 0,2% e 1,2%. Tra i diversi fattori di rischio (ereditarietà, età, razza, ametropie - miopia -, comorbilità sistemiche quali diabete, malattie cardiovascolari) per lungo tempo si è considerata l'ipertensione oculare come l'unica condizione necessaria per lo sviluppo del glaucoma; attualmente si sostiene che essa sia determinante solo in quei casi in cui vi è la co-presenza di altri fattori di rischio [22-24].

Il glaucoma è una patologia a lenta progressione caratterizzata da un quadro clinico molto subdolo, essendo privo, per lungo tempo, della assoluta presenza di disturbi soggettivi. Ciò causa ritardi diagnostici e scarsa compliance alla terapia da parte del paziente [22, 23, 25]. Ad oggi l'unico target terapeutico riconosciuto è l'ipertensione oculare (IOP), sebbene la maggior parte dei pazienti con elevata IOP non svilupperà mai il glaucoma, e nonostante il riscontro di quadri clinici privi di ipertensione oculare (glaucoma a bassa pressione) [22, 23, 25, 26].

La crescente comprensione della fisiopatologia del glaucoma sta aprendo la strada allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche riassumibili in tre grosse tipologie: neuro-protezione, *neuro-enhancement* e neuro-rigenerazione [27-33]. Per neuro-protezione nel glaucoma si intende la possibilità di prevenire la degenerazione di cellule ganglionari retiniche sane o poco danneggiate tramite reintegrazione di fattori neurotrofici eventualmente mancanti, protezione da sostanze quali ossido nitrico e glutammato, interferenza nella cascata apoptotica [30]. Per *neuro-enhancement* s'intende tutte quelle strategie farmacologiche e non atte a potenziare le attività neurobiologiche di un determinato sistema. I *neuro-enhancer* sarebbero pertanto capaci di migliorare la performance delle cellule non ancora degenerate ma ipofunzionanti, agendo così nel

breve termine. Sebbene l'aumento della sopravvivenza delle cellule ganglionari retiniche lese rappresenti un primo passo fondamentale, di fatto la semplice protezione dalla morte può essere sufficiente in patologie in cui la noxa patogena rappresenta un evento acuto, come nella neuropatia ottica ischemica, mentre nelle patologie neurodegenerative, diagnosticate nel momento in cui il danno si è già palesato, sarebbero più utili agenti capaci di ripristinare l'integrità anatomo-funzionale delle strutture lese. La neuro-rigenerazione rappresenta pertanto l'obiettivo da perseguire nella ricerca di una cura per il glaucoma come per tutte le patologie neurodegenerative. Al momento non esistono farmaci a nostra disposizione con queste capacità, ma molte sono le molecole al vaglio della sperimentazione, tra cui la più promettente è il CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) [34].

Nell'ambito della pratica clinica, i nutraceutici più utilizzati sono:

Citicolina. È una molecola endogena, indispensabile per la sintesi dei fosfolipidi, principali componenti della membrana cellulare, la cui sintesi è insufficiente e dev'essere integrata con la dieta, specialmente negli anziani. L'approccio terapeutico con citicolina permette di mantenere e/o di ripristinare l'integrità delle membrane cellulari dei neuroni [35] sottoposti ad insulti ischemici [36], come può avvenire in alcune forme di glaucoma. Studi sperimentali nell'uomo hanno evidenziato, dopo trattamento con citicolina intramuscolo o orale, un miglioramento del campo visivo nei pazienti glaucomatosi con stabilità perimetrica e una stabilità della progressione nei pazienti glaucomatosi in cui era stato osservato un peggioramento del deficit perimetrico nei due anni antecedenti. Questi miglioramenti sono sicuramente legati all'azione di ripristino dell'integrità strutturale delle membrane cellulari danneggiate, ma si ipotizza anche l'esistenza di qualche metabolita della citicolina con azione di stimolo sul sistema dopaminergico [37-40]. L'effetto terapeutico sembra essere direttamente correlato sia con la quantità di farmaco somministrato giornalmente, sia con la durata del ciclo di trattamento. Secondo l'EFSA (*European Food Safety Authority*), la massima dose giornaliera tollerata in totale sicurezza è di 500-1000 mg al giorno. Dato che la maggior parte degli effetti positivi derivanti dalla supplementazione di citicolina viene vanificata già dopo 4 mesi di sospensione, il ciclo di trattamento consigliato è di 500 mg al giorno per os per 4 mesi, alternato a 2 mesi di sospensione.

Ginkgo biloba [41-45]. L'estratto di *Ginkgo biloba* (GBE) contiene più di sessanta composti bioattivi, tra cui flavonoidi, terpenoidi e protoantocianidine, circa trenta dei quali non sono altrimenti rintracciabili in natura. Il GBE è efficace in una varietà di disturbi associati all'età, come malattie cerebro-vascolari, disturbi della vascolarizzazione periferica, demenza e disfunzioni della sfera sessuale. Il GBE sembra possedere diverse proprietà applicabili al trattamento del danno glaucomatoso: incremento del flusso ematico centrale e periferico, riduzione del vasospasmo, riduzione della viscosità del siero, inibizione dell'apoptosi e dell'eccitotossicità. Le proprietà neuroprotettive sono state attribuite soprattutto all'azione di antagonista verso il fattore di attivazione piastrinica, il quale è in grado di amplificare l'eccitotossicità del glutammato. Il GBE è pressoché privo di effetti collaterali. In letteratura sono stati riportati miglioramenti significativi degli indici globali campimetrici in pazienti trattati con 40 mg per 3 volte al dì di GBE.

Omotaurina. I suoi effetti neuroprotettivi sembrano derivare dalla sua azione agonista sul recettore GABA-A e inibitrice del recettore NMDA, quando attivo in maniera anomala. In uno studio pubblicato nel 2015 [46] è stata valutata l'associazione tra omotaurina, forskolina e L-carnosina: la presenza di omotaurina e L-carnosina sembra creare un ambiente più permissivo agli effetti della forskolina. Quest'ultima sarebbe capace di aumentare la sensibilità delle cellule ganglionari retiniche alle molecole trofiche endogene, come BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e CNTF, coinvolte nei naturali meccanismi di difesa della retina [46-47].

Flavonoidi. [48] Sono dei composti polifenolici, metaboliti secondari delle piante, ubiquitari, particolarmente abbondanti in prezzemolo, cipolle, mirtili e altri frutti di bosco, tè nero, tè verde, cioccolato fondente (con un contenuto di cacao del 70% o superiore). Anche se ci sono evidenze contrastanti, sembra che questi composti abbiano effetti sulla riduzione dei danni da stress ossidativo. Una recente metanalisi [49] ha dimostrato che i flavonoidi hanno un significativo effetto sul campo visivo di pazienti

con glaucoma ed ipertensione oculare. L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che l'assunzione di flavonoidi incide maggiormente e in un tempo relativamente breve nei pazienti con campo visivo più gravemente compromesso.

Conclusioni

L'elenco delle sostanze utili potrebbe essere infinito e vi sono numerose evidenze sperimentali che fanno sperare nello sviluppo di terapie più efficaci, in grado di arrestare i meccanismi fisiopatologici di queste malattie neurodegenerative. La speranza è che, concentrandosi sulle capacità di protezione e di rigenerazione di alcune sostanze, saremo in grado non solo di arrestare la progressione della malattia, ma anche, in una prospettiva particolarmente positiva, di ottenere una inversione di tendenza inducendo meccanismi rigenerativi dei tessuti lesi.

Box Nutraceutici per la degenerazione maculare legata all'età e per il glaucoma			
	Fonte	Funzione	Dosaggio consigliato
Vitamina E	Olio di germe di grano	Azione anti-perossidante	8-10 mg
Beta Carotene	Carote, pomodori	Partecipa alla generazione del segnale visivo	5 mg/die
Zinco	Ostriche, cereali, carne bovina, ovina e suina, funghi, cacao, noci, tuorlo d'uovo	Azione antiossidante; coinvolto nel metabolismo dei fotorecettori	40 mg/die
Rame	Sesamo, anacardi, soia, orzo, ceci, lenticchie	Azione antiossidante	1-2 mg
Omega 3	Acciughe, sardine, salmone, tonno, noci, mandorle, oli vegetali	Prevenzione del danno ossidativo infiammatorio, legato all'invecchiamento	250 mg - 3 g
Luteina	Tuorlo d'uovo, spinaci, mais	Potente antiossidante	6 mg per 2 volte al giorno
Zeaxantina	Mais, tuorlo d'uovo, peperoni, mango, succo d'arancia	Potente antiossidante	3-4 mg per 2 volte al giorno
Citicolina	Endogena	Protezione del metabolismo e della struttura del nervo ottico	500 mg/die a cicli di 4 mesi
Estratto di Ginkgo Biloba	Si ricava dalla omonima pianta	Azione antagonista del platelet-activating factor	40 mg per 3 vv/die
Omotaurina	Composto organico sintetico derivato dalla taurina	Azione coadiuvante per altri neuroprotettori	100-150 mg/die
Flavonoidi	Metaboliti secondari abbondanti in prezzemolo, mirtilli, frutti di bosco	Riduzione dei danni da stress ossidativo	---

Bibliografia

- [1] Owen CG et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. Br J Ophthalmic. 2012; 96: 752-6.
- [2] Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age related macular degeneration. Arch Ophthalmic. 2004; 122: 598-614.
- [3] Chang M, et al. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. Invest Ophthalmic Vis Sci. 2008; 49: 2395-2402.
- [4] Seddon JM et al. Association of CFH Y402h and LOC 3877715 A69S with progression of age related macular degeneration JAMA. 2007; 297: 1793-800.
- [5] Couf (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France), Ophtalmologie, Amsterdam, ELSEVIER MASSON Collection: Le référentiels des Collèges Année, 09/2014 (2ème édition).

- [6] Mares-Perlman JA et al. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114: 991-7.
- [7] Van Leeuwen R, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration *JAMA*. 2005; 294: 3101-310.
- [8] Cho E et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins and carotenoids and risk of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 883-92.
- [9] Klein BE et al. Supplements and age related eye conditions the beaver DAM eye study *Ophthalmology*. 2208; 115: 1203-1208.
- [10] Age Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E and C intake with age related macular degeneration in a case control study: AREDS report no 22 *Arch Ophthalmic*. 2207; 125: 1255-32.
- [11] Christen WG et al. Vitamin E and age related macular degeneration in a randomized trial of women *Ophthalmology*. 2010; 117: 1163-8.
- [12] Christen WG et al. Vitamins E and C and medical record-confirmed age related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1642-9.
- [13] Sabada LM, Fernandez-Robredo P et al. Antioxidant effects of vitamins C and E, multivitamin-mineral complex and flavonoids in a model of retinal oxidative stress: the ApoE-deficient mouse. *Experimental Eye Research*. 2008; 86: 470e479.
- [14] Age Related Eye Disease Study Research Group. A randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, betacarotene and zinc for age related macular degeneration and vision loss; AREDS report no 8. *Arch Ophthalmic*. 2001; 119: 1417-36.
- [15] Julien S, Biesemeier A et al. Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats. *PLoS One*. 2011; 6: e29245.
- [16] Erie JC, Good JA, et al. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 276-82.
- [17] Ghera KM et al. Complement age-related macular degeneration and a vision of the future *Arch Ophthalmic*. 2010; 128: 349-58.
- [18] Sangiovanni JP et al. Age Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case control study: AREDS report No 20. *Arch Ophthalmic*. 2007; 125: 671-79.
- [19] Sangiovanni JP et al. Age Related Eye Disease Study Research Group. 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; 126: 1274-79.
- [20] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004; 363: 1711-20.
- [21] Quigley RA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; 90: 262-7.
- [22] Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology - A systematic approach*. VI ed. Elsevier Masson. Amsterdam, 2007.
- [23] COUF (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France), Ophtalmologie, Amsterdam, ELSEVIER MASSON Collection: Le référentiels des Collèges Année, 09/2014 (2ème édition).
- [24] Armaly MF, Shaffer RN. Biostatistical Analysis of the Collaborative Glaucoma Study-Summary Report of the Risk Factors for Glaucomatous Visual-Field Defects, *Archives of Ophthalmology*. 1980; 98: 2163-71.
- [25] Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*, The CV Mosby Comp, St Louis. 1993; 47.
- [26] Kass MA et al. The ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of POAG. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120: 701-3.
- [27] Hardy J, Revesz T. The spread of neurodegenerative disease. *NEJM*. 2012; 366: 2126-22.
- [28] Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011; 16: 293-307.
- [29] Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012; 119: 979-86.
- [30] Neufeld AH. New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration *J Glaucoma*. 1998; 7: 434-8.
- [31] Sena DF et al. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2: CD006539.
- [32] Schwatz. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches *Eur J Ophthalmol*. 2003.
- [33] Detry-Morel M. Perspective dans le traitement médical de la neuropathie glaucomateuse. *Bases de la neuroprotection*. *J Fr Ophthalmol*. 1999; 22: 122-34.
- [34] Watanabe M et al. Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats. *Progress in retinal eye res*. 2002; 529-53.
- [35] Secades JJ. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001; 23 (Suppl. B): 1-53.
- [36] Mykita S et al. Effect of CDP-choline on hypocapnic neurons in culture. *J Neurochem*. 1986; 47: 223-31.
- [37] Pecori Giraldi J et al. Citicolina vs placebo nella neurotticopatia glaucomatosa. *Bollettino di Oculistica*. 1993.
- [38] Campos EC et al. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Doc Ophthalmic*. 1997; 93: 247-63.
- [39] Porciatti V, et al. Cytidin-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects *Curr Eye Res*. 1998; 17: 141-8.
- [40] Parisi V et al. Cytidin-5'-diphosphocholine (citicolina) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106: 1126-34.
- [41] Graham SL et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma: the nocturnal dip. *Ophthalmology*. 1995; 102: 61-9.
- [42] Leighton DA et al. Systemic blood pressure in open angle glaucoma, low tension glaucoma and normal eye. *Br J Ophthalmol*. 1972; 56: 447-53.
- [43] Drance SM. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1972; 56: 229-42.
- [44] Wang JJ et al. Is there an association between migraine headache and open angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study *Ophthalmology*. 1997; 104: 1714-9.
- [45] Guthauser U, et al The relationship between digital and ocular vasospasm. *Grease Arch Clin Exp Ophthalmic*. 1988; 226: 224-6.
- [46] Russo R et al. Intravitreal injection of forskolin, homotaurine, and L-carnosine affords neuroprotection to retinal ganglion cells following retinal ischemic injury activity. *Mol Vis*. 2015; 21: 718-29.
- [47] Olive MF. Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system. *Amino Acids* 2002; 23: 345-57.
- [48] Milbury PE. Flavonoid Intake and Eye Health. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012; 31: 254-68.
- [49] Patel S et al. The effect of flavonoids on visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 1841-50.