



Stuart Richer

Chief Optometry Section  
Eye 112e DVA Medical Center  
Associate Professor, Family & Preventive Medicine  
Rosalind Franklin University of Medicine & Science.  
Chicago - USA

“Scientific data point out the potential centrality of MP to human vision in disease free and AMD patients”

## Macula pigment update

A detailed overview of the latest studies and research perspectives about the macular pigments.

There are some 600 carotenoids in nature, 50 carotenoids in the food chain, 13 in human plasma and 6 of these of high concentration in the plasma.

Within this group of six, there is growing interest concerning the 2 macular oxy-carotenoid pigments lutein (L) and Zeaxanthin (Z). These Macular Pigments (MPs) are not synthesized from the body and therefore must be taken in from the diet.

Lutein predominates in the parafoveal macula while zeaxanthin predominates in the central fovea. A third carotenoid, meso-zeaxanthin (MZ), which we know very little about, but which may help to stabilize outer segment photoreceptors can only be synthesized from lutein:

- Zeaxanthin (18% & central)
- Meso-Zeaxanthin (18% & central – posterior retina)
- Lutein (36% & perifoveal/peripheral)

These anatomic considerations alone suggest that if doctors supplement, they should always attempt to supplement with lutein and zeaxanthin together and not zeaxanthin alone.

Key questions remain about these carotenoids and MP as delineated in the excellent recent summary article by Beatty et al (S Beatty et al, 2008, *IOVS* 49(3) 843-844):

- The In Vivo Measurements of Macular Pigment are mostly indirect and do not reflect absolute retinal levels.
- Selecting a method of measuring macular pigment and assessing the validity of macular pigment measurements presents difficult choices.
- Correlations between macular pigment and dietary and serum lutein and zeaxanthin are poor.

The authors point out that the “gold-standard” heterochromic flicker photometry (HFF) is not influenced by the optical properties of the pre-retinal media and does not require pupil dilation. However, HFF is time consuming (20 minutes per eye), and therefore especially difficult for the target group of older patients who become fatigued. Fortunately, two competing new simplified (5 minutes / eye) clinical 1 degree fovea –only HFF instruments are now available in the US: The MacuCheck® from Marco Instruments and the QuantifEye®

If doctors supplement, they should always attempt to supplement with lutein and zeaxanthin together and not zeaxanthin alone

## Update sul pigmento maculare

Una overview approfondita sugli studi clinici più recenti e sulle prospettive di ricerca concernenti i pigmenti maculari.

Esistono circa 600 carotenoidi in natura, 50 nella catena alimentare, 13 nel plasma umano e 6 di questi presentano un'elevata concentrazione plasmatica.

Nell'ambito di questo gruppo di sei, un interesse crescente è rivolto verso i due pigmenti maculari: gli ossicarotenoidi **luteina (L)** e **zeaxantina (Z)**. Questi pigmenti maculari non vengono sintetizzati dall'organismo e quindi devono essere assunti attraverso l'alimentazione.

La luteina predomina nella macula parafoveale, mentre la zeaxantina è prevalente nella fovea centrale. Un terzo carotenoide, è la meso-zeaxantina, di cui sappiamo molto poco, ma che potrebbe essere utile a stabilizzare il segmento esterno dei fotorecettori, e può solamente essere sintetizzato dalla luteina:

- Zeaxantina (18% & centrale)
- Meso-Zeaxantina (18% & retina centrale - posteriore)
- Luteina (36% & perifoveale/periferica)

Queste considerazioni anatomiche suggeriscono di per sé che se i medici stabiliscono di integrare la dieta, dovrebbero sempre integrare con supplementi contenenti sia luteina che zeaxantina e non con zeaxantina da sola.

Rimangono ancora delle questioni chiave su questi carotenoidi e il pigmento maculare, come delineato nel recente ed eccellente articolo di riepilogo di Beatty et al (S Beatty et al, 2008, *IOVS* 49(3) 843-844):

- Le Misurazioni In Vivo del pigmento maculare sono per la maggior parte indirette e non riflettono i livelli retinici assoluti.
- Selezionare un metodo di misura del pigmento maculare e verificare la validità delle misurazioni del pigmento stesso comporta delle scelte difficili.
- Le correlazioni tra pigmento maculare ed i livelli di luteina e zeaxantina nella dieta e nel siero sono scarse.

Gli autori fanno notare che il "gold-standard" HFF (Heterochromic Flicker photometry) non è influenzato dalle proprietà ottiche dei mezzi pre-retinici e non richiede la dilatazione della pupilla. Tuttavia l'HFF richiede tempo (20 minuti per occhio), ed è quindi particolarmente difficoltoso per il target dei pazienti più anziani, che si affaticano. Fortunatamente negli Stati Uniti sono oggi disponibili due nuovi e competitivi strumenti HFF "solo-fovea" semplificati (5 minuti per occhio) per l'esame clinico di 1° grado: il MacuCheck® della Marco Instruments e il QuantifEye® della ZeaVi-

“I dati scientifici confermano la centralità potenziale del pigmento maculare per la visione umana nei pazienti con DMLE e nei soggetti sani”

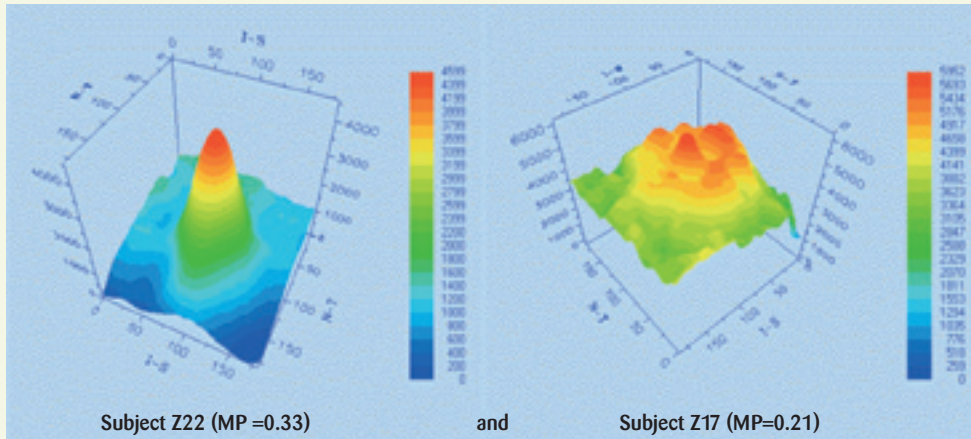
Se i medici stabiliscono di integrare la dieta, dovrebbero sempre integrare con supplementi contenenti sia luteina che zeaxantina

from ZeaVision. Neither instrument however provides a distribution graph or 3D image of macular pigment.

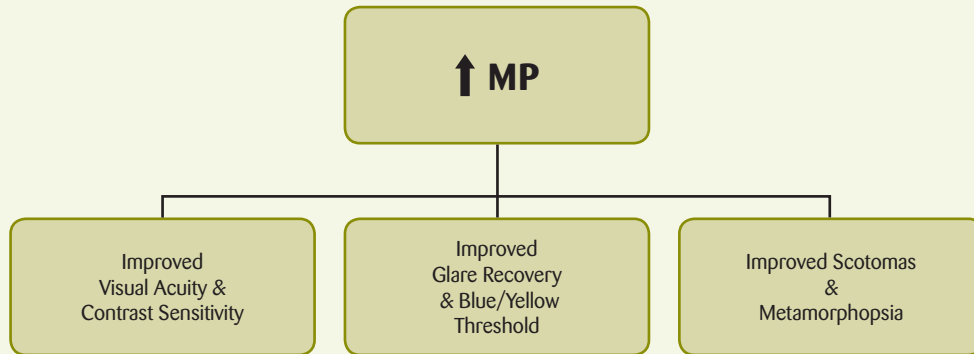
It is yet to be determined which imaging modality (i.e. Raman spectroscopy, SLO

fundus reflectometry or lipofuscin autofluorescence) will yield the most accurate and reliable distribution (and foveal value) of macular pigment, especially in the presence of media opacities such as cataract. In

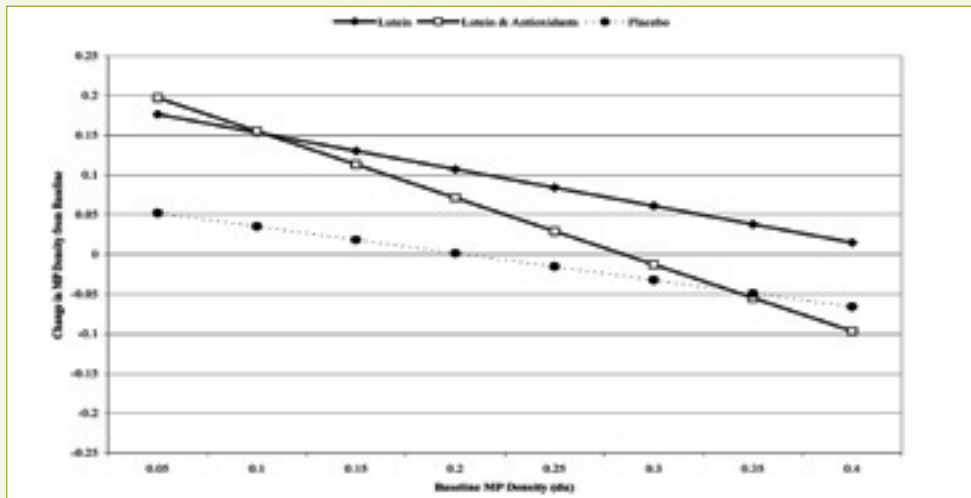
our new ZVF (Zeaxanthin and Visual Function Study), we are evaluating both HFF and lipofuscin AF MP Distribution and find “crown like” distributions in many patients (**Fig. 1**).



**Fig. 1:** 14 degree Autofluorescent MP Distribution maps of the population typically appear as illustrated on the left. However, a number of subjects have crown like distributions (with a central depression) as illustrated on the right.



**Fig. 2:** Figure indicating the potential centrality of MP to human vision in disease free and AMD patients.



**Fig. 3:** Change in MPOD from Baseline to 12 Months, Controlling for Baseline Density. Note the greater change in MPOD for lower du values of baseline pigmentation.

Adipose tissue is a major storage depot for carotenoids, and the competition between retinal tissue and adipose tissue for L probably explains the poor correlation between serum levels and macular pigment. BMI (body mass index) and % body fat (via for example, bioelectric impedance) may very well become crucial in the future. Indeed, we are determining both in our current research project. Nonetheless, macular pigment appears to be central to visual function in both disease-free and AMD patients (**Fig. 2**).

Macular pigment is important in the US, where 17 million patients have AMD with the vast majority having a dry atrophic variety affecting their cultural vision: the ability to easily read and drive a car at night comfortably. Furthermore, these carotenoids may well be important in stabilizing or perfecting vision in disease-free patients. This is most important for patients with poor diets, who are obese and who also smoke. Often these factors occur in combination.

Work from our laboratory has determined that supplemental intake of 10 mg lutein is associated with improved visual function namely better visual acuity, contrast sensitivity (CSF), glare recovery and even resolution of scotomas / metamorphopsias in AMD patients. (LAST Study, *Optometry*, 2004; 75:216-30). More recently we have shown that the baseline value of macular pigment is crucial because the greatest rate of change in macular pigment occurs in those patients with lowest macular pigment values (Richer et al LAST II, *Optometry*, 78; 213-9; May 2007) (**Fig. 3**).

Recently, there have been several studies that support the conclusions from our laboratory.

The **LUXEA Study** (Schalch W et al Arch Biochem Biophys 2007 458(2); 128-135 & Wenzel AJ et al. Optom Physio Optics 2007 27(4), 329-35) recently demonstrated that blue light sensitivity (mesopic threshold) could be increased with 10 mg L / 2 mg Z.

The **LUNA Study** (Lutein Nutrition Effects measured by Autofluorescence, Trieschmann et al, *Exp Eye Res.* 2007 Apr;



sion. Nessuno dei due strumenti fornisce, tuttavia, un diagramma di distribuzione o un'immagine 3D del pigmento maculare.

Deve essere ancora stabilito quale metodica di imaging (i.e. Spettroscopia Raman, riflettometria SLO del fundus o autofluorescenza della lipofuscina) riproduca la

distribuzione del pigmento maculare (ed il valore foveale) nel modo più accurato ed affidabile, specialmente in presenza di opacità dei mezzi diottrici, quali la cataratta. Nel nostro nuovo studio ZVF (Zeaxanthin and Visual Function Study), in cui stiamo valutando la distribuzione del pigmento

maculare sia con HFF che con AF della lipofuscina, è stata osservata una distribuzione "a forma di corona" ("crown like") in molti pazienti (Fig. 1).

Il tessuto adiposo è il principale sito di accumulo dei carotenoidi, e la competizione tra tessuto retinico e tessuto adiposo per la luteina probabilmente spiega la scarsa correlazione tra livelli sierici e pigmento maculare. L'indice di massa corporea (BMI - Body Mass Index) e la percentuale di grasso corporeo (calcolata attraverso, per esempio, l'impedenza bioelettrica) possono benissimo diventare cruciali nel futuro e per questo nel nostro attuale progetto di ricerca noi stiamo rilevando entrambi i parametri. Nondimeno, il pigmento maculare sembra essere centrale per la funzione visiva sia in individui sani che nei pazienti con DMLE (Fig. 2).

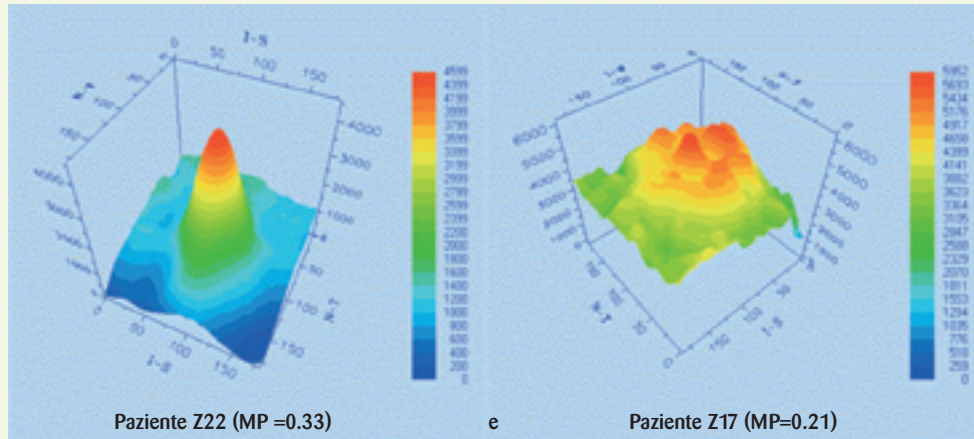
Lo studio del pigmento maculare è importante negli Stati Uniti, dove 17 milioni di pazienti hanno la DMLE, principalmente nella forma atrofica o secca che compromette le prestazioni visive complesse, quali: la capacità di leggere e di guidare la macchina di notte (visione "culturale"). Inoltre, questi carotenoidi sono importanti nello stabilizzare o perfezionare la visione in pazienti sani. Ciò è di grande rilevanza nel caso di pazienti con una alimentazione inadeguata, che sono obesi ed inoltre fumano. Spesso queste condizioni si verificano in concomitanza tra loro.

Un lavoro condotto presso il nostro laboratorio ha stabilito che l'assunzione di un supplemento di 10 mg di luteina è associata ad un miglioramento della funzione visiva in termini di migliore acuità visiva, sensibilità al contrasto, scomparsa dell'abbagliamento e persino risoluzione di scotomi / metamorfopsie nei pazienti con DMLE (LAST Study, *Optometry*, 2004; 75:216-30). Recentemente, inoltre, abbiamo dimostrato che il valore al basale del pigmento maculare è cruciale poiché il maggiore tasso di variazione del pigmento maculare si determina nei pazienti con i valori più bassi di pigmento maculare (Richer et al LAST II, *Optometry*, 78; 213-9; Mag. 2007) (Fig. 3).

Negli ultimi tempi sono stati condotti parecchi studi che supportano le conclusioni del nostro laboratorio.

Lo **Studio LUXEA** (Schalch W et al Arch Biochem Biophys 2007 458(2); 128-135 & Wenzel AJ et al. Optom Physio Optics 2007 27(4), 329-35) ha recentemente dimostrato che la sensibilità alla luce blu (soglia mesopica) potrebbe essere accresciuta con 10 mg L/ 2 mg Z.

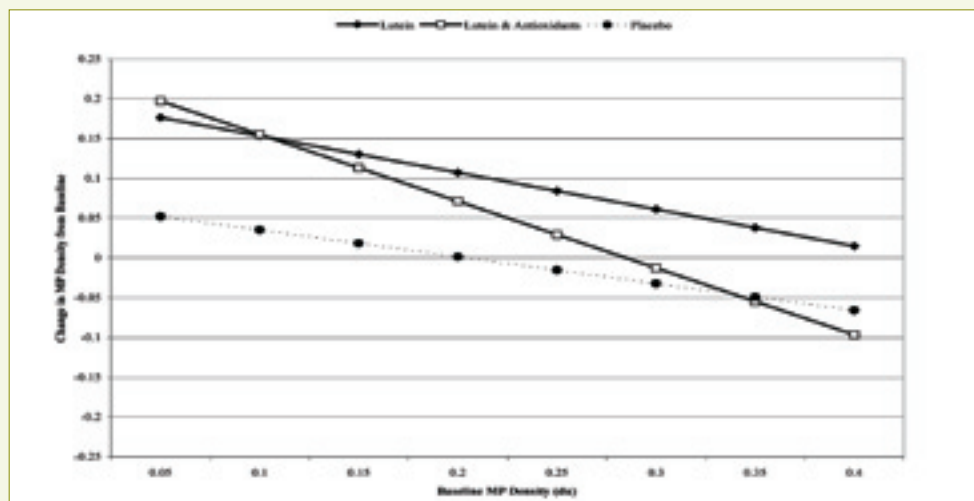
Lo **Studio LUNA** (Lutein Nutrition Effects measured by Autofluorescence) (Trieschmann et al, *Exp Eye Res.* 2007 Apr;



**Fig. 1:** Nella popolazione I e mappe di distribuzione del pigmento maculare a 14 gradi con Autofluorescenza si configurano tipicamente come è illustrato sulla sinistra. Tuttavia un certo numero di pazienti presenta delle distribuzioni a corona" ("crown like") (con una depressione centrale), come viene illustrato sulla destra.



**Fig. 2:** Figura che indica la centralità potenziale del pigmento maculare (MP) per la visione umana nei pazienti con DMLE e nei soggetti sani.



**Fig. 3:** Variazione nel MPOD (Macular Pigment Optical Density) dal Basale a 12 mesi, verificando per la Densità al Basale. Da notare la maggiore variazione nel MPOD per i valori più bassi della pigmentazione al basale.

84(4):718-28) demonstrated that “Saturable mechanisms must play a role in the retinal capture and/or stabilization of the macular carotenoids”. As with our results, there were several individuals who did not respond to carotenoid supplementation.

Recently the results of an ancillary study of the **CARMIS** (**C**arotenoids and **A**ntioxidant in **A**ge **R**elated **M**aculopathy **I**talian **S**tudy) have been published on Ophthalmology: the study evaluated the multifocal ERG responses in AMD patients taking 10 mg Lutein, 1 mg Zeaxanthin, 4 mg Astaxanthin, 180 mg Vit. C, 30 mg Vit.E, 22,5 mg Zn and 1 mg Cu. The authors state “In non advanced AMD eyes, a selective dysfunction in the central retina occurs (0 degrees - 5 degrees) that can be improved by supplementation with carotenoids and antioxidants”. No functional changes were present in the more peripheral (5 degrees -20 degrees) retinal areas.

Finally in the **TOZAL Study** (**T**aurine – **O**mega III – **Z**inc – **A**ntioxidants – **L**utein, Cangemi FE, BMC Ophthalmol. 2007 Feb 26; 7:3), an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD, the authors stated “The results of the TOZAL study agree with the LAST, LUXEA and CARMIS studies and are predictive for positive visual acuity outcomes in the AREDS II trial. However, patients will likely require supplementation for longer than 6 months to effect changes in additional visual parameters”.

In terms of disease, it was recently demonstrated that low MP levels are associated with risk factors for vision loss from AMD such as:

- 1) increasing age;
- 2) obesity;
- 3) smoking;
- 4) family history in otherwise healthy subjects aged 20-60 years.

These are important findings that cannot be ignored. (Nolan et al *Exp Eye Res* 2007;84:61-74). There is new evidence from AREDS, that these carotenoids may protect the eye from advanced catastrophic vision loss as a result of AMD. Demographic, lifestyle, and medical characteristics were ascertained on 4519 AREDS participants aged 60 to 80 years at enrollment. The highest vs. lowest quintiles of intake, after adjustment for total energy intake and non-nutrient-based covariates were determined. (AREDS Report # 22, *Arch Oph-*



**Fig. 4:** Stuart Richer, OD, PhD (left standing) at Ocular- Nutrition Laboratory in DVA Medical Center Eye Clinic, North Chicago, IL, with Study Coordinator Carla Thomas and Technician Lee Clouser. This photo shows some of the instruments used in the ongoing study promoted by dr. Richer and his group.

*thalmol.* 2007 Sep; 125(9):1225-32). Dietary lutein/zeaxanthin intake was inversely associated with:

- Large or extensive intermediate drusen (**OR 0.73**; 95% CI, 0.56-0.96).
- Neovascular AMD (**OR 0.65**; 95% CI 0.45-0.93).
- Geographic atrophy (**OR 0.45**; 95% CI, 0.24-0.86)

Our new research project centers on the carotenoid Zeaxanthin. We have designed a randomized, double blind, *lutein controlled study* of the predominant foveal carotenoid zeaxanthin (Z) on MPOD, visual function, retinal blood flow & neuro-cognitive status in atrophic AMD. We have received approval by the FDA (IND # 78.973) and Hines VA Medical Center (Maywood, IL) Research and Human Subjects committees.

**Methods:** A 1 year, 4 visits, prospective, randomized, double blind, both “intention-to-treat” & “per-protocol using only observed data”, lutein controlled study of patients with mild and moderate AMD, but not advanced disease.

**Sample:** 60 AMD patients (approx 120 eyes) randomly assigned to one of 2 dietary supplement treatment carotenoid pigment arms (8mg Z; n=25 & 8mg Z / 9mg L; n=25), or to a traditional 9 mg lutein supplement intervention control group (n=10). *General Data* includes, NEI VFQ25, Harvard

Dietary FFI GP88, BMI / % body fat & biophotonic skin carotenoid scan. *Non-dilated near refraction data* includes SKILL & Colenbrander low contrast VA, 10° kinetic 3 wavelength - 5 contrast Amsler Grid, Foveal QuantifEye 1° HFF MPOD & an APA administered neuro-cognitive assessment. *Non dilated distance refraction data* includes EDTRS VA, CSF, 6.5 large letter ChromaTest Tritan/Protan thresholds & Kowa Night Vision Tester AS-14B (Photostress Glare Recovery). *Dilated Ophthalmic tests* include an Image Technologies Autofluorescence 14° 3D MPOD distribution (Sharifzadeh M, Bernstein PS, Gellermann W, *J Opt Soc Am* 2006 23(10):2373-87), 50° retinal & RPE lipofuscin images, Heidelberg HRF (10° deg x 2.5°) foveal-centered laser doppler nasal/temporal parafoveal sensory retinal blood flow & LOCS III lens classification.

Baseline demographic, visual function, ocular and neuro-cognitive assessment profiles post randomization have been presented at the ARVO 2008 poster section in Ft Lauderdale, FL on April 30<sup>th</sup> 2008. All 60 subjects have completed their baseline examinations and we are preparing this baseline data for peer review. Although, the power and time frame of this study are probably insufficient to assess clinical AMD disease progression, our comprehensive data set should provide further unique insights about AMD visual function and response to supplemental nutritional carotenoids.



84(4):718-28) ha messo in evidenza che "Dei meccanismi di saturazione devono svolgere un ruolo nella cattura retinica e/o nella stabilizzazione dei carotenoidi maculari". Come nei nostri risultati, vi erano parecchi individui che non rispondevano alla integrazione alimentare con carotenoidi.

Recentemente sono stati pubblicati su *Ophthalmology* i risultati di uno studio ancillare del **CARMIS** (**C**arotenoids and **A**ntioxidant in **A**ge Related **M**aculopathy **I**talian Study): questo studio ha preso in considerazione le risposte all'ERG multifocale nei pazienti con DMLE che assumevano 10 mg di Luteina, 1 mg di Zeaxantina, 4 mg di Astaxantina, 180 mg di Vit. C, 30 mg di Vit.E, 22,5 mg di Zn e 1 mg di Cu. Gli autori affermano che "In occhi con DMLE non avanzata, si determina una disfunzione selettiva nella retina centrale (0 gradi - 5 gradi) che può essere migliorata attraverso l'integrazione alimentare con carotenoidi ed antiossidanti". Non erano presenti cambiamenti funzionali nelle aree retiniche più periferiche (5 gradi - 20 gradi).

Infine nello **Studio TOZAL** (**T**aurine - **O**mega III - **Z**inc - **A**ntioxidants - **L**utein) (Cangemi FE, BMC Ophthalmol. 2007 Feb 26; 7:3), uno studio aperto caso-controllo su un integratore orale di antiossidanti e and omega-3 per la DMLE secca, gli autori hanno dichiarato che "I risultati dello studio TOZAL concordano con gli studi LAST, LUXEA e CARMIS e sono predittivi di risultati positivi in termini di acuità visiva nella sperimentazione AREDS II. Tuttavia i pazienti probabilmente necessiteranno dell'integrazione alimentare per un periodo più lungo di 6 mesi per aversi cambiamenti anche in altri parametri visivi".

Con riferimento alla patologia, è stato recentemente dimostrato che bassi livelli di pigmento maculare sono associati ad alcuni fattori di rischio per la perdita della visione a causa della DMLE, quali:

- 1) l'età avanzata;
- 2) l'obesità;
- 3) il fumo;
- 4) una storia familiare in pazienti altrimenti sani di età compresa tra 20 e 60 anni.

Questi sono risultati importanti, che non possono essere ignorati (Nolan et al *Exp Eye Res* 2007;84:61-74).

Ci sono inoltre nuove evidenze cliniche dall'AREDS che dimostrano che questi carotenoidi possono proteggere l'occhio dalla perdita della visione a causa della DMLE. Nei 4519 partecipanti allo studio AREDS, di età compresa tra 60 e 80 anni, all'arruolamento sono state rilevate le caratteristiche mediche, demografiche e di stile di vita. Sono stati determinati il quintile più alto



Fig. 4: Il dott. Stuart Richer (in piedi) presso l'Ocular-Nutrition Laboratory del DVA Medical Center Eye Clinic, North Chicago, insieme alla coordinatrice dello studio Carla Thomas e al tecnico Lee Clouser. Nella foto si vedono alcuni degli strumenti utilizzati nelle ricerche promosse dal gruppo del dott. Richer.

vs. il più basso di assunzione, dopo aggiustamento per il totale di introito energetico e delle covariabili non basate sui nutrienti (AREDS Report # 22, *Arch Ophthalmol.* 2007 Sep; 125(9):1225-32). L'assunzione di luteina/zeaxantina con la dieta era inversamente associata a:

- Drusen ampie o intermedie (**OR 0.73**; 95% CI, 0.56-0.96).
- DMLE neovascolare (**OR 0.65**; 95% CI 0.45-0.93).
- Atrofia geografica (**OR 0.45**; 95% CI, 0.24-0.86)

Il nostro nuovo progetto di ricerca è incentrato sul carotenoide zeaxantina. Abbiamo progettato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con luteina, del carotenoide foveale predominante zeaxantina (Z) su MPOD (Macula Pigment Optical Density), funzione visiva, flusso sanguigno retinico e stato neuro-cognitivo nella DMLE atrofica. Abbiamo ricevuto l'approvazione della FDA (IND # 78.973) e dei comitati "Research and Human Subjects" Hines VA Medical Center (Maywood, IL).

**Metodi:** Studio ad 1 anno, 4 visite, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, sia clinico sperimentale che osservazionale, controllato con luteina su pazienti con DMLE lieve o moderata, ma non avanzata.

**Campione:** 60 pazienti con DMLE (approssimativamente 120 occhi) assegnati random a uno dei due gruppi di trattamento: n=25 8mg Z; n=25 8mg Z / 9mg L, oppure a un gruppo di controllo n=10 9 mg di luteina. I dati generali includono NEI VFQ25, Harvard Dietary FFI GP88, BMI/% grasso

corporeo & scanner biofotonico dei carotenoidi cutanei. I dati della refrazione per vicino senza dilatazione includono AV a basso contrasto con test SKILL & Colenbrander, Griglia di Amsler a contrasto 5, a 10° cinematica con lunghezza d'onda 3, MPOD HFF Foveale QuantifEye di 1° e un test neuro-cognitivo APA. I dati della refrazione per lontano senza dilatazione includono AV EDTRS, CSF, soglie Tritan/Protan del ChromaTest a lettere grandi 6.5 e Kowa Night Vision Tester AS-14B (Photostress Glare Recovery). I test oftalmici con dilatazione includono una distribuzione 3D del MPOD a 14° con tecnologia di imaging ad autofluorescenza) (Sharifzadeh M, Bernstein PS, Gellermann W, *J Opt Soc Am* 2006 23(10):2373-87), immagini della lipofusina a 50° retinici & EPR, flusso sanguigno retinico nasale/temporale sensoriale parafoveale con laser doppler fovea-centrato Heidelberg HRF (10° deg x 2.5°) e classificazione LOCS III del cristallino.

I profili demografici, della funzione visiva e degli esami oculari e neuro-cognitivi al basale post-randomizzazione sono stati presentati nella sezione poster all'ARVO 2008 a Ft Lauderdale, Florida il 30 aprile 2008. Tutti e 60 i soggetti hanno completato i loro esami al basale e stiamo preparando i dati al basale per la peer review. Sebbene l'efficacia e la struttura temporale di questo studio siano probabilmente insufficienti a verificare la progressione clinica della DMLE, il nostro set complessivo di dati dovrebbe fornire ulteriori rilevanti elementi per la comprensione della funzione visiva nella DMLE e della risposta alla integrazione alimentare con carotenoidi.