

VALUTAZIONE CLINICA DI UNA SOLUZIONE OFTALMICA A BASE DI ACIDO LIPOICO, AMINOACIDI ED IPROMELLOSA IN PAZIENTI DIABETICI

Elena VALLENZASCA, Paolo FOGAGNOLO, Emanuele MAGGIOLO, Luca ROSSETTI

Clinica Oculistica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of Tioretin A on the ocular surface of patients with diabetic and symptoms of ocular surface disease (OSD).

Procedures: After a baseline evaluation, 20 patients affected by diabetic retinopathy (any stage) and OSD were given a combination of 0.1% lipoic acid, 0.3% hypromellose and aminoacids (Tioretin A) twice daily for three months. Visits were performed at baseline, after one and three months. During each visit, the following exams were done: NIBUT, Schirmer test, BUT, Oxford Scale and estesiometry. OSDI questionnaire was completed at each visit.

Results: Compared with baseline, Schirmer test and Oxford Scale showed a significant improvement at month one and three (Schirmer

test, mm: 8.0 ± 4.5 , 12.2 ± 4.3 , and 12.6 ± 4.0 respectively at baseline, month 1, and 3, $p < 0.001$; Oxford Scale 1.0 ± 0.3 , 0.3 ± 0.2 , 0.3 ± 0.2 , $p < 0.001$). OSDI questionnaire score also decreased at follow-up visits (30 ± 7 , 21 ± 8 , and 21 ± 8 respectively at baseline, month 1, and 3, $p < 0.001$).

Conclusions: Tioretin A is effective in reducing ocular discomfort in diabetic patients after 1 month of treatment due to the features of the formulation. In fact, hypromellose recovers and stabilizes the lacrimal film by creating a viscoelastic protective shield. Lipoic acid plays a primary role as antioxidant and chelating agent and it may preserve corneal sensitivity.

Ottica fisiopat 2014; XIX: 93-97

INTRODUZIONE

Il diabete è una patologia che determina frequentemente complicanze oculari. Oltre alla retinopatia diabetica e la cataratta diabetica - condizioni gravi che possono portare fino a cecità - il diabete determina, già nelle sue fasi precoci, modifiche dell'omeostasi della superficie oculare (SO).

Lo stress ossidativo correlato all'iperglicemia e le alterazioni al microcircolo inducono cambiamenti a carico della ghiandola lacrimale. Inoltre, il danno a livello dei nervi del plesso corneale subbasale altera la sensibilità corneale, con conseguente modifica della qualità e la quantità della secrezione lacrimale basale e riduzione della funzione di barriera della superficie oculare¹.

Nei pazienti diabetici la composizione del film lacrimale è differente rispetto

alla popolazione normale: sono aumentati il contenuto di proteine anomale² e l'osmolarità; sono ridotte la lattoferrina e la prealbumina³, specifici della lacrima, e la densità delle cellule calciformi⁴.

In uno studio di microscopia confocale, il nostro gruppo ha dimostrato che la gravità di compromissione del plesso nervoso subbasale corneale (proporzionale al danno a carico della superficie oculare) è direttamente proporzionale allo stadio della retinopatia diabetica (RD): i pazienti affetti da RD proliferante hanno un danno maggiore a carico del plesso nervoso subbasale e tra questi, coloro sottoposti a panfotocoagulazione retinica mostrano un danno ancor maggiore⁵.

Le conseguenze del diabete a carico della superficie oculare possono comprendere, in maniera ingravescente occhio secco (per

Disclosure finanziaria: Bioos Italia (grant per strumentazione clinica)

AUTORE CORRISPONDENTE

Paolo Fogagnolo, Clinica Oculistica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano fogagnolopaolo@googlemail.com

PAROLE CHIAVE:

diabete, superficie oculare, ipromellosa, acido lipoico, aminoacidi. **KEY WORDS:** ocular surface disease, diabetes, treatment.

Tabella 1

Principi attivi contenuti nel Tioretin A

Principio attivo	Azione	Effetti sulla SO
Acido lipoico 0.1%	Chelante e antiossidante	Neuroprotezione
Aminoacidi	Proteine di membrana	Reintegra il film lacrimale
Ipromellosa 0.3%	Mucomimetica	Stabilizza il film lacrimale

alterazione di qualità e quantità del film lacrimale), cheratopatia puntata, suscettibilità aumentata alle infezioni, ulcere corneali ricorrenti e cheratite neurotrofica.

Il trattamento con sostituti lacrimali appare quindi razionale in questi pazienti al fine di diminuire la sintomatologia e aumentare la capacità di difesa della SO verso gli agenti patogeni esterni.

All'interno della farmacopea per la cura della SO, un preparato proposto specificamente per pazienti diabetici è il Tioretin A, le cui caratteristiche sono riassunte in tabella 1.

Scopo dello studio qui presentato è di valutare l'effetto di Tioretin A somministrato in pazienti diabetici.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati 20 pazienti affetti da retinopatia diabetica (a qualsiasi stadio), a cui è stato prescritto Tioretin A collirio tre volte al giorno.

Il follow-up era di tre mesi.

Sono stati esclusi i pazienti con malattie neuropatiche, malattie autoimmuni, sindrome di Sjogren, utilizzatori di lenti a contatto o sottoposti a interventi chirurgici oculari nei sei mesi precedenti.

Le visite sono state effettuate al

baseline, a uno e a tre mesi.

Per analizzare il danno alla superficie oculare, ad ogni visita i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti esami (nell'ordine): NIBUT, Schirmer test, BUT, Oxford Scale ed estesiometria con estesiometro di Cochet-Bonnet. Hanno inoltre compilato un questionario OSDI (Ocular Surface Disease Index; tabella 2).

RISULTATI

I dati dello studio sono riassunti in tabella 3.

Il test di Schirmer a cinque minuti risultava significativamente aumentato a uno e tre mesi rispetto al baseline: 8.0 ± 4.5 mm (baseline), 12.2 ± 4.3 mm (mese 1), 12.6 ± 4.0 mm (mese 3; $p < 0.001$). Questo dato era associato a una riduzione statisticamente significativa dello staining corneale secondo l'Oxford Scale: da 1.0 ± 0.3 alla baseline a 0.3 ± 0.2 nel follow-up ($p < 0.001$).

NIBUT, BUT ed estesiometria mostrano un miglioramento a uno e tre mesi, che tuttavia non era statisticamente significativo (BUT, $p = 0.01$; NIBUT, $p = 0.02$; estesiometria, $p = 0.04$).

La riduzione del punteggio del questionario OSDI era statisticamente significativa sia a 1 che a 3 mesi

Tabella 2 Elenco dei test utilizzati nello studio

Test	Parametro analizzato	Valori normali
NIBUT	Qualità delle lacrime	> 15 sec
BUT	Qualità delle lacrime	> 15 sec
Test di Schirmer	Quantità di lacrime	> 5 mm a 5 min
Oxford Scale	Staining corneale e congiuntivale	Grado 0
Estesiometria	Sensibilità corneale	> 50 mm
Questionario OSDI	Discomfort oculare	< 5

Tabella 3 Risultati dello studio

	Baseline	1 mese	3 mesi	p
NIBUT (sec)	6.0±1.5	8.3±2.4	8.0±2.0	0.01
BUT (sec)	6.5±1.7	8.2±2.5	8.3±2.5	0.02
Test di Schirmer (mm/5')	8.0±4.5	12.2±4.3	12.6±4.0	<0.001
Oxford Scale	1.0±0.3	0.3±0.2	0.3±0.2	<0.001
Estesiometria (mm)	57±6	62±4	62±3	0.04
OSDI	30±7	21±8	21±8	<0.001

rispetto alla baseline, indicando quindi un miglioramento soggettivo dei sintomi da discomfort oculare (al baseline, a uno e a tre mesi rispettivamente: 30±7, 21±8, 21±8, p<0.001).

DISCUSSIONE

Le malattie della superficie oculare sono caratterizzate da una spiccata multifattorialità; pertanto, l'approccio terapeutico corretto dovrebbe iniziare

dall'identificazione e correzione di fattori ambientali e dal compenso di eventuali patologie di base. Tra le patologie sistemiche che possono determinare patologie di superficie oculare, il diabete è una delle più importanti per frequenza, gravità e difficoltà di cura.

I farmaci per la cura delle patologie della superficie oculare comprendono i sostituti lacrimali, il cui effetto positivo nel ridurre la sintomatologia è stato ampiamente dimostrato⁶ tuttavia questi prodotti (con l'esclusione dell'acido ialuronico) non hanno un'azione specifica nel metabolismo cellulare a livello della SO.

Prodotti più recenti associano uno o più sostituti lacrimali a molecole con caratteristiche proenergetiche, antiossidanti e/o neuro protettive che possono modificare funzioni cellulari specifiche⁷. Con la commercializzazione di tali prodotti, si vuole pertanto mirare a risolvere problemi specifici per sottogruppi di pazienti con patologie della SO, come recentemente dimostrato da un nostro lavoro⁷.

Uno studio su modelli murini affetti da diabete di tipo 2 ha messo in luce i benefici dell'instillazione di naltrexone sulla superficie oculare, in termini di miglioramento della produzione di lacrime e della sensibilità corneale e riparazione di abrasioni corneali⁸.

I dati dello studio clinico qui riportati suggeriscono che l'utilizzo di Tioletin A collirio tre volte al giorno possa migliorare le affezioni della superficie oculare nei pazienti diabetici, grazie alla funzione di stabilizzazione reintegro del film

lacrimale combinata a un ruolo antiossidante.

L'ipromellosa, infatti, grazie alle sue caratteristiche mucomimetiche, ha la proprietà di ripristinare e stabilizzare il film lacrimale, creando uno strato viscoelastico protettivo; di conseguenza, riduce il discomfort oculare legato alle alterazioni della composizione lacrimale.

Per giustificare i cambiamenti descritti, però, il ruolo dell'ipromellosa non sembra essere sufficiente. Occorre aggiungere una probabile azione neurotrofica e neuroprotettiva sulle fibre del plesso nervoso corneale, svolta dall'acido lipoico.

In conclusione, Tioletin A è risultato un sostituto lacrimale efficace nei casi di alterazioni corneo-congiuntivali causate da stati di sbilanciamento del potenziale ossido-riduttivo cellulare e accumulo di radicali liberi a carico della superficie oculare, meccanismi di danno che si verificano in corso di diabete.

RIASSUNTO

Obiettivo: valutare l'effetto clinico di Tioletin A sulla superficie oculare di pazienti diabetici con sintomi di ocular surface disease (OSD).

Procedure: dopo una visita di baseline, 20 pazienti con retinopatia diabetica (a qualsiasi stadio) e OSD sono stati trattati con una combinazione topica di acido lipoico 0,1%, ipromellosa 0,3% e aminoacidi (Tioletin A) due volte al dì per 3 mesi. Le visite sono state effettuate alla baseline e dopo uno e tre mesi; esse comprendevano: NIBUT, test di Schirmer, BUT, Oxford Scale ed estesiometria; un

questionario OSDI è stato completato a ogni visita.

Risultati: il test di Schirmer e la Oxford Scale hanno dimostrato un miglioramento significativo rispetto alla baseline a uno e tre mesi (test di Schirmer, mm: rispettivamente 8.0 ± 4.5 ; 12.2 ± 4.3 e 12.6 ± 4.0 , $p < 0.001$; Oxford Scale 1.0 ± 0.3 ; 0.3 ± 0.2 ; 0.3 ± 0.2 , $p < 0.001$). Lo score del questionario OSDI era anche diminuito al follow-up (30 ± 7 , 21 ± 8 , and 21 ± 8 , $p < 0.001$).

Conclusioni: Tioretin A è efficace nel ridurre i sintomi di discomfort oculare in pazienti diabetici dopo un mese di terapia grazie alle sue caratteristiche: l'ipromellosa stabilizza il film lacrimale creando uno scudo protettivo viscoelastico; l'acido lipoico gioca un ruolo antiossidante e chelante e può aiutare nel preservare la sensibilità corneale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* **139**(3): 498-503, 2005 Mar
2. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmology* **2**: 4, 2002
3. Yu L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* **222**: 284-291, 2008
4. Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* **18**: 168-174, 2004
5. De Cillà S, Ranno S, Carini E, Fogagnolo P, Ceresara G, Orzalesi N, Rossetti LM. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**(11): 5155-5158, 2009 Nov
6. Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* **29**(6): 573-583, 2009 Nov
7. Fogagnolo P, Sacchi M, Ceresara G, Paderni R, Lapadula P, Orzalesi N, Rossetti LM. The effects of topical coenzyme Q10 and vitamin E D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate after cataract surgery: a clinical and in vivo confocal study. *Ophthalmologica* **229**(1): 26-31, 2013
8. Zagon I, Sassani J, Immonen J, McLaughlin P. Ocular surface abnormalities related to type 2 diabetes are reversed by the opioid antagonist nalotrexone. *Clin Exp Ophthalmol* 2013; June 18