

ASSOCIAZIONE DI BIOFLAVONOIDI IN PAZIENTI CON RETINOPATIA DIABETICA

Alfonso Francesco PENNA CAROPPI, Pio Matteo CLAVARELLA, Costanza LONGO, Antonio LABORANTE

Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS
Dipartimento testa collo - Unità Operativa Complessa di Oculistica - San Giovanni Rotondo - FG
Direttore: Dott. Antonio Laborante

ABSTRACT

The authors analyze the evolution of macular edema in a group of diabetic patients using a combination of bioflavonoids, Indian pennywort, and *Melilotus officinalis* using the optical coherence tomography (OCT).

Purpose: Given the considerable increase in prescriptive associations of bioflavonoids in patients with diabetic disease, we wanted to test the anti-edema effect of a particular combination of bioflavonoids without Ginkgo biloba extract (given the synergism of the latter substance with antiplatelet agents and anticoagulants and consequent precautions use contained in the circular of the Ministry of Health of 15.01.2002, in the Official Gazette on 07.04.2002).

Basic procedures: Three months of treatment (cps a day between meals) separated by a pause of 3 months. An equal number of untreated patients were used as controls. Each patient underwent a complete eye examination including: visual acuity measurement of natural and randomized corrected ETDRS chart, biomicroscopy of anterior segment, ocular tonometry, fundus examination with acquisition of the color image, STRATUS OCT examination with a device that has a program macular thickness. The evaluation of retinal thickness was performed with optical coherence tomography (stratus III) at time 0,3 month and 6 months after initiation of treatment, with average execution time of the control ± 1 month.

Were excluded from the study, diabetics with glycosylated hemoglobin values greater than

6.50 (in line with assessments of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes), with diabetic retinopathy and proliferative preproliferante and corneal and lens abnormalities (frequent in diabetic patients). The visual acuity was measured in the same twentieth day when the examination was performed OCT.

Results: The main parameters evaluated were the visual acuity and retinal thickness. The differential value of visual acuity (Vv) was obtained by subtracting the value obtained at the end of the study, the value recorded at the beginning and the same goes for the two OCT examinations.

Conclusions: The reduction of edema has always positive value for the trophism of the tissues, especially for the one that has a peculiar retinal vascular system in diabetics and this seems to benefit from a treatment based on the association used with: bioflavonoids, vitamin C and E.

In fact, to an albeit modest improvement of the values of OCT, corresponds to an improvement of visual acuity, also modest, but obtained with only one cycle of treatment.

However no improvement in visual acuity was recorded in control subjects, but obtained decreases the values of OCT, probably due to the maintenance of blood glucose close to normal values. This has not shown enough.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 231-236

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

La perdita del visus dovuta alla Retinopatia Diabetica può essere legata a diverse cause, la più frequente è l'edema maculare e può sopraggiungere in qualsiasi stadio della Retinopatia Diabetica⁵. L'edema maculare è caratterizzato da un ispessimento della retina maculare conseguente ad aumentata permeabilità capillare e si accompagna alla presenza di essudati ed emorragie (Fig. 1). Alla base di tutte le alterazioni retiniche collegate al Diabete vi è un insufficiente

controllo dinamico della glicemia con conseguente stress ossidativo che è il maggiore responsabile dei danni retinici da Retinopatia Diabetica³.

Lo scopo di questo studio è valutare l'evoluzione del sub edema retinico in pazienti diabetici utilizzando un'associazione di bioflavonoidi¹, centella asiatica e *melilotus officinalis* e se ad una eventuale risoluzione dello stesso sub edema corrisponde un miglioramento della funzione visiva ed un rallentamento del danno da edema in un gruppo di pazienti diabetici.

AUTORE CORRISPONDENTE

Dott. Antonio Laborante,
MD UOC Oculistica,
IRCCS Casa Sollievo
della Sofferenza,
Viale Cappuccini,
S. Giovanni Rotondo (FG)
tel. 080/3149878
fax 080/3160224
antoniolaborante@
virgilio.it
a.laborante@
operapadrepio.it

PAROLE CHIAVE:

edema maculare,
diabete mellito,
antiossidanti,
antinfiammatori
KEY WORDS:
Macular Edema,
Diabetes Mellitus,
Antioxidants, Anti-
inflammatories

fig. 1

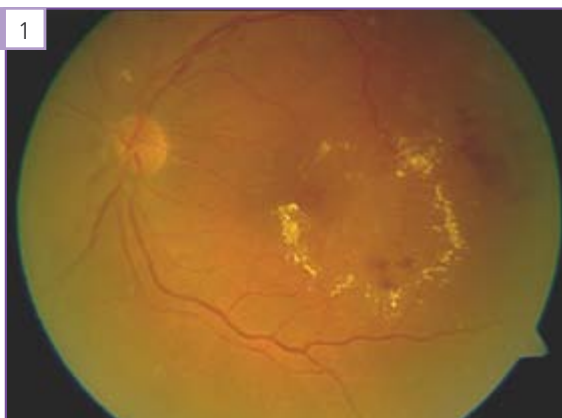


fig. 1
Fondo
Oculare:
quadro di
Retinopatia
Diabetica
caratterizzato
dalla
presenza
di edema
maculare,
emorragie ed
essudati.

MATERIALI E METODI

In questa prospettiva, con studio controllato abbiamo arruolato 50 pazienti diabetici, 29 di sesso maschile e 21 di sesso femminile, con età compresa fra i 21 ed i 79 anni trattati con una associazione di: esperidina 60 mg, quercitina 100 mg, bromelina 100 mcg, centella asiatica 70 mg, amamelide virginiana 30 mg⁴, melilotus officinalis 25 mg, luteina 5 mg, vit. C 80 mg (100% RDA), vit. E 12 mg (100% RDA).

Tre mesi di trattamento (una cps die lontano dai pasti) intervallati da una pausa di 3 mesi.

Un pari numero di pazienti non trattati (50 Pazienti, 30 maschi e 20 femmine) sono stati utilizzati come controllo.

Ogni paziente è stato sottoposto a visita oculistica completa comprendente: misurazione del visus naturale e corretto con Tabella ETDRS randomizzata, biomicroscopia del segmento anteriore, tonometria oculare, esame del fondo oculare con acquisizione dell'immagine a colori, esame OCT STRATUS⁷⁻¹⁰ con apparecchio dotato di programma macular tichness.

La valutazione degli spessori retinici è stata eseguita con tomografia a coerenza ottica (stratus III) al tempo 0, a 3 mesi ed a 6 mesi dall'inizio del trattamento, con tempo medio di esecuzione del controllo ± 1 mese.

Sono stati esclusi dallo studio, diabetici con valori di emoglobina glicosilata superiori a 6,50 (in armonia con le valutazioni dell'American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes), con retinopatia diabetica preproliferante e proliferante e con alterazioni corneali e del cristallino² (frequenti nel paziente diabetico). Il visus è stato misurato in ventesimi nella stessa giornata in cui è stato eseguito l'esame OCT.

I soggetti controllo sono stati selezionati in modo casuale (nel rispetto dei parametri richiesti per i soggetti trattati) tra coloro che afferiscono nella Nostra Unità Operativa presso l'ambulatorio di Vasculopatie retiniche e presso le strutture del nostro Ospedale per monitorare la Patologia Diabetica.

RISULTATI

I parametri qui riportati sono il visus e lo spessore retinico.

Il valore differenziale del visus (Vv) è stato ottenuto sottraendo dal valore acquisito alla fine dello studio, il valore registrato all'inizio; lo stesso dicasi per i due esami OCT.

Nei soggetti sottoposti a trattamento abbiamo ottenuto i dati statistici in tabella 1.

Nei soggetti controllo i dati di tabella 2.

Tabella 1

	Durata diabete (in anni)	Vvs OD	Vvs OS	OCT OD	OCT OS	Intervallo di osservazione (in mesi)
Media	17,28	1,16	1,08	-6,400	-4,869	6

Tabella 2

	Durata diabete (in anni)	Vvs OD	Vvs OS	OCT OD	OCT OS	Intervallo di osservazione (in mesi)
Media	19,84	0,20	0,28	-6,205	-1,992	15

DISCUSSIONE

La riduzione dell'edema ha sempre valenza positiva per il trofismo dei tessuti, tanto più per quello retinico che ha un peculiare sistema vascolare e nei diabetici questo sembra giovare di un trattamento a base dell'associazione utilizzata con: bioflavonoidi, vitamina C ed E. Infatti ad un sia pur modesto miglioramento dei valori di OCT, corrisponde comunque un miglioramento del visus, anch'esso modesto, ma ottenuto con un solo ciclo di trattamento. Per contro nessun miglioramento del visus è stato registrato nei soggetti controllo, pur avendo ottenuto variazioni in diminuzione dei valori di OCT, dovuti probabilmente al mantenimento dei valori di glicemia prossimi ai valori di normalità. Questo non si è mostrato sufficiente. La discordanza tra i dati anatomici in miglioramento e dati funzionali immutati non è una novità, essendo stata osservata anche in corso di trattamento di maculopatie umide con iniezioni intravitreali di anti-VEGF⁶. La misurazione dello spessore

maculare con l'esame OCT è da considerarsi un parametro oggettivo e di facile interpretazione.

L'OCT consente di eseguire rapidamente una mappa di spessori retinici su un'area centrale di 6-7 mm di diametro e consente inoltre di confrontare immagini ripetute nel tempo dal momento che lo strumento è in grado di confrontare due immagini ed inoltre è in grado di calcolare le differenze nei singoli quadranti retinici.

Essendo una delle proprietà dei bioflavonoidi utilizzati, oltre quella antiedemigena anche l'azione antinfiammatoria, una ipotesi su cui lavorare è il ruolo etiopatogenico della iperglicemia cronica insieme alla infiammazione nello sviluppo delle disfunzioni endoteliali alla base delle complicanze oculari, ruolo che dovrebbe essere tenuto in maggior conto anche per la componente neuropatica che si manifesterebbe nel tessuto retinico in tempi più rapidi rispetto, ad esempio, ad una perdita di sensibilità corneale (documentabile eventualmente con estesiometro). Questa osservazione porterebbe a prendere in considerazione, intervallandoli, trattamenti con neuro protettori.

fig. 2

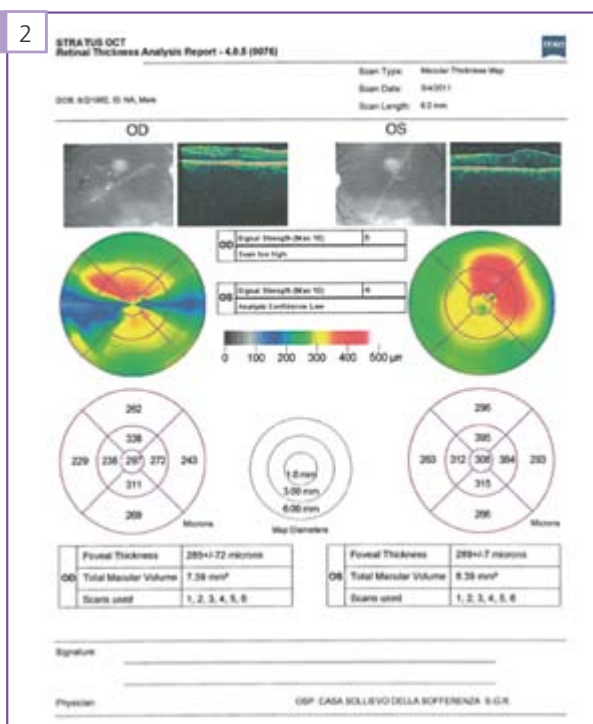


fig. 2
Dimostra la presenza di edema maculare e ci consente di acquisire dati sullo spessore e sul volume della macula avendo a disposizione sia una scansione diretta, sia una immagine con scala a colori e numerica.

La figura 2 dimostra la presenza di edema maculare e ci consente di acquisire dati sullo spessore e sul volume della macula avendo a disposizione sia una scansione diretta, sia una immagine con scala a colori e numerica.

La figura 3 ci mostra, invece, un confronto di immagini dello stesso paziente al momento dell'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento: lo strumento è in grado di confrontare due immagini calcolando al tempo stesso le differenze nei singoli quadranti retinici.

Sicuramente interessante implementare lo studio della macula con fluorangiografia nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente, con il supporto della micro perimetria e dell'analisi computerizzata dello spessore retinico (RTA).

I bioflavonoidi utilizzati aiutano la vitamina C a mantenere in buone condizioni il collagene e il cemento intercellulare, hanno valenza antinfiammatoria e sono vitali per il rafforzamento dei capillari e per diminuire il rischio di microemorragie.

localizzati in quanto favorisce la sintesi di glicosaminoglicani e quindi determina una normalizzazione della membrana basale su cui poggia l'endotelio vascolare.

Le vitamine C ed E hanno entrambe una attività antiossidante ed agiscono in modo sinergico con gli altri componenti.

Poiché lo stress ossidativo, la formazione dei radicali liberi ed il danno diretto a carico dell'endotelio capillare retinico sono gli eventi alla base dell'edema retinico da Retinopatia Diabetica, una loro riduzione (con l'utilizzo di vit. C ed E a dosaggi elevati e comunque sicuri ed autorizzati dal Ministero della salute) determina un rallentamento della progressione del danno stesso.

Tutto questo comporta un'azione sull'edema retinico con diminuzione delle pressione colloidale-osmotica e conseguente vaso protezione, azione quest'ultima rafforzata per la contemporanea presenza di sostanze che agiscono sui piccoli vasi.

CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati registrati l'associazione da noi testata, con azione sinergica

fig. 3

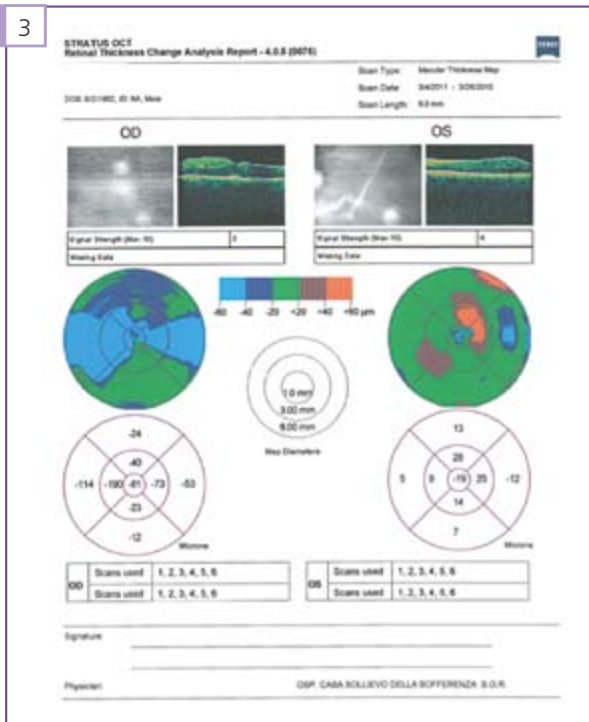


fig. 3

Confronto di immagini dello stesso paziente precedente al momento dell'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento: lo strumento è in grado di confrontare due immagini calcolando al tempo stesso le differenze nei singoli quadranti retinici.

antiedemigena, vaso protettiva ed antinfiammatoria può fungere da supporto per contrastare alterazioni anatomico-funzionali della corio capillare. È necessario che il nostro intervento sia tempestivo su pazienti motivati perché è importante la loro collaborazione. La velocità dell'evoluzione verso forme più gravi è inversamente proporzionale alla compliance del paziente. È comunque sempre da sottolineare l'importanza del corretto regime alimentare e dello stile di vita del paziente diabetico, non sempre tenuti sotto controllo e quindi l'utilità di supportare gli stessi con una calibrata integrazione che può essere utile per ridurre al minimo i fattori di rischio della progressione del danno retinico nella Retinopatia Diabetica.

RIASSUNTO

Gli autori analizzano l'evoluzione dell'edema maculare in un gruppo di pazienti diabetici utilizzando un'associazione di bioflavonoidi^{7,4}, centella asiatica¹¹ e melilotus officinalis

servendosi della Tomografia Ottica a radiazione Coerente (OCT).

Obiettivo: visto il notevole aumento prescrittivo di associazioni di bioflavonoidi in pazienti con patologia diabetica, abbiamo voluto testare l'efficacia antiedemigena² di una particolare associazione di bioflavonoidi priva di Ginkgo biloba (dato il sinergismo di quest'ultima sostanza con antiaggreganti ed anticoagulanti e conseguenti precauzioni d'uso riportate nella circolare del Ministero della Salute del 15.01.2002, in G.U. il 04.07.2002).

Procedure di base: tre mesi di trattamento (una cps die lontano dai pasti) intervallati da una pausa di 3 mesi. Un pari numero di pazienti non trattati sono stati utilizzati come controllo.

Ogni paziente è stato sottoposto a visita oculistica completa comprendente: misurazione del visus naturale e corretto con Tabella ETDRS randomizzata, biomicroscopia del segmento anteriore, tonometria oculare, esame del fondo oculare con acquisizione dell'immagine a colori, esame OCT STRATUS⁷⁻¹⁰ con

apparecchio dotato di programma macular thickness.

La valutazione degli spessori retinici è stata eseguita con OCT Stratus III al tempo 0, a 3 mesi ed a 6 mesi dall'inizio del trattamento, con tempo medio di esecuzione del controllo ± 1 mese.

Sono stati esclusi dallo studio, diabetici con valori di emoglobina glicosilata superiori a 6,50 (in armonia con le valutazioni dell'American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes), con retinopatia diabetica preproliferante e proliferante⁶ e con alterazioni corneali e del cristallino² (frequenti nel paziente diabetico).

Il visus è stato misurato in ventesimi nella stessa giornata in cui è stato eseguito l'esame OCT.

Risultati: i parametri principali valutati sono stati il visus e lo spessore retinico⁵. Il valore differenziale del visus (Vv) è stato ottenuto sottraendo dal valore acquisito alla fine dello studio, il valore registrato all'inizio; lo stesso dicasi per i due esami OCT.

Conclusioni: la riduzione dell'edema ha sempre valenza positiva per il trofismo dei tessuti¹², tanto più per quello retinico che ha un peculiare sistema vascolare e nei diabetici questo sembra giovare di un trattamento a base dell'associazione utilizzata con: bioflavonoidi³, vitamina C ed E.

Infatti ad un sia pur modesto miglioramento dei valori di OCT, corrisponde comunque un miglioramento del visus, anch'esso modesto, ma ottenuto con un solo ciclo di trattamento.

Per contro nessun miglioramento del visus è stato registrato nei soggetti controllo, pur avendo ottenuto variazioni

in diminuzione dei valori di OCT, dovuti probabilmente al mantenimento dei valori di glicemia prossimi ai valori di normalità. Questo non si è mostrato sufficiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Mynott TL, Ladhams A, Scarmalo P, Engwerda GR. Bromelain from pineapple stems, proteolytically blocks activation of extracellular regulated kinase-2 in T cells. *Immunol* **163**:2568-2575, 1999
2. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Density of the human Crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci* **74**:499-504, 1977
3. Costantino L, Rastelli G, Gamberini MC et al. 1-Benzopyran-4-one antioxidants as aldose reductase inhibitors. *J Med Chem* **42**:1881-1893, 1999
4. Balansard P, Faure F, Balansard G, Oelaege M, Roussey A, Bouyard P. (1972) Tonivenuous effect of a purified extract from *Hamamelis virginiana*. *Therapie* **27**(5):793.9
5. Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP, Bursell SE, Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S et al. editors. *Retina vitreous macula*. Vol II Philadelphia, PA: WB Saunders Co 316-344, 1999
6. Crawford TN, Alvaro DV 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. *Diabetic retinopathy and angiogenesis*. *Curr Diabetes* **5**:8-13, Rev 2009
7. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Pattern of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **127**:688-93, 1999
8. Gebel W., Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* **12**:482-487, 2002
9. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iacher B, Fiore T et al. Macular Thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* **12**:482-487, 2002
10. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* **79**:266-70, 2001
11. Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, De Sanctis MT et al. Total triterpenic fraction of *Centella Asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* **52** (Suppl 2): S9-13, 2001
12. Taussig SJ, Yokoyama MM, Chinen A, Onari K, Yamakido M. Bromelain: a proteolytic enzyme and its clinical application. A review. *Hiroshima J Med Sci* **24**:185-93, 1975