



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 - Periodicità semestrale - ©2023 Medizioni S.r.l. - Direttore Editoriale: Antonio Guastella - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.31050390 - 06.31050602 - medizioni@medizioni.it - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore. Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29) Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia - Estratto finito di stampare nel mese di settembre 2023

Risultati della Survey Retinopatia Diabetica Incipiente REDI

**Studio osservazionale multicentrico in pazienti
con Retinopatia Diabetica Incipiente,
già in trattamento con Citicolina
e Vitamina B12 in soluzione oftalmica**

Francesco Bandello*, Francesco Boscia, Massimo Porta***,
REDI Survey Group°**

**Direttore Clinica Oculistica, Università Vita-Salute IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano*

***Professore Ordinario Università di Bari, Dipartimento di Scienze Mediche di Base,
Neuroscienze ed Organi di Senso*

****Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore S.C. Medicina Interna 1U,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e Città della Salute
e della Scienza di Torino*



omikron

OPOCRIN GROUP

An Evidence Based Company



omikron

OPOCRIN GROUP

Omikron Italia s.r.l.

Viale Bruno Buozzi, 5 - 00197 Roma
Tel. 06 80693572 - Tel. e Fax 06 80665266

info@omikronitalia.it
www.omikronitalia.it

Risultati della Survey Retinopatia Diabetica Incipiente REDI

**Studio osservazionale multicentrico in pazienti
con Retinopatia Diabetica Incipiente,
già in trattamento con Citicolina
e Vitamina B12 in soluzione oftalmica**

Francesco Bandello*, Francesco Boscia, Massimo Porta***,
REDI Survey Group°**

**Direttore Clinica Oculistica, Università Vita-Salute IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano*

***Professore Ordinario Università di Bari, Dipartimento di Scienze Mediche di Base,
Neuroscienze ed Organi di Senso*

****Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore S.C. Medicina Interna 1U,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e Città della Salute
e della Scienza di Torino*

° **REDI Survey Group**

Giancarlo Albioni

Specialista in Oftalmologia,
libero professionista, Roma

Riccardo Francesco Bellanca

U.O. Oculistica 2, Turin Eye Hospital,
ASL Città di Torino, Turin, Italy

Vincenza Maria Elena Bonfiglio

Dipartimento Bind, Università degli Studi di Palermo
"P. Giaccone" Palermo, Italy

Silvia Calafiore

Policlinico Casilino, Roma

Fiamma Campana

Ospedale Piero Palagi, Firenze

Stefano Casati

Ricercatore Universitario presso la Clinica Oculistica di Verona,
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e
Materno-Infantili

Lorena Colao

Ospedale San Giovanni Battista ACISMOM, Roma

Simone De Gaetano

Clinica Siligato, Civitavecchia (RM)

Rossella Faletra

Libero professionista, Policlinico di Monza

Pier Paolo Gentili

Studio Oculistico Gentili, libero professionista, Rieti/Viterbo

Marco La Bruna

Libero professionista, Direttore del Centro Medico Mediterraneo
città di Catania

Biagio Giorgio Gagliano

Libero professionista, Studio oculistico Dr Gagliano, Milano

Ilenia Gallo Afflitto

Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

Marianna Malori

Libero professionista, Medlavitalia Srl, Parma

Sofia Miniaci

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Nicola Moramarco

Studio privato - studio oculistico Capurso, Bari

Sabrina Morodei

AST di Fabriano, Ospedale E. Profili, Ancona

Donatella Musetti

Clinica Oculistica, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS,
Di.N.O.G.Mi., Università di Genova

Antonio Pascotto

Istituto per la Salute degli Occhi - Pascotto, Napoli

Marco Rocco Pastore

Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
della Salute, Università degli Studi di Trieste

Benedetta Pieri

P.O. Palagi, Firenze

Sabrina Russo

Medio Chirurgo Specialista in Oftalmologia Casa di Cura Igea,
Milano

Roberta Sulis

Dirigente Medico, S.C. Oculistica ARNAS Brotzu, Cagliari

Alessandra Tavola

Responsabile Ambulatorio di Oculistica Cardinal Schuster, Ospedale
San Raffaele, Milano

Daniele Tognetto

Direttore Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Mediche,
Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste

Alberto Torreggiani

Studio Oculistico Torreggiani, libero professionista, Bologna

Paolo Tortorella

Clinica Fabia Mater privata accreditata con SSN, Roma

Antonello Troiano

Direttore U.O.C. Oculistica Ospedale "Mazzini" di Teramo

Pasquale Viggiano

Department of Translational Biomedicine Neuroscience,
University of Bari "Aldo Moro"

Antonio Zappacosta

Dirigente Medico, U.O.C. Oculistica Ospedale "Santo Spirito", Pescara

Risultati della Survey

Retinopatia Diabetica Incipiente - REDI

Introduzione

Il diabete mellito è una tra le patologie metaboliche croniche più diffuse al mondo.

L'International Diabetes Federation (IDF) nel 2021 ha calcolato che nel mondo 536,6 milioni di persone tra 20 e 79 anni (il 9.2% degli adulti) sono diabetiche e che un ulteriore 1,2 milioni di bambini e adolescenti (0-19 anni) ha il diabete di tipo 1. Il numero di adulti con diabete è, inoltre, destinato ad aumentare a oltre 642 milioni nel 2030 e 783 milioni nel 2045 (1).

Si tratta di un problema particolarmente rilevante data l'alta incidenza di complicanze micro e macrovascolari che possono condurre a gravi danni per la salute del paziente, alterandone la Qualità di Vita. Tali complicanze inoltre comportano una serie di cure croniche con successivo aumento della spesa pubblica (2). Un adeguato controllo glicemico è di fondamentale importanza nella cura del diabete mellito, in particolare per la prevenzione dell'insorgenza e della progressione delle complicanze (3-5). È stato stimato che le persone affette da diabete presentano una probabilità da 2 a 3 volte maggiore rispetto a soggetti sani di presentare malattia cardiovascolare e 10 volte superiore di ottenere un declino irreversibile della funzionalità renale, con un peggioramento strettamente legato all'andamento della glicemia (valutata attraverso la concentrazione ematica dell'emoglobina glicata HbA1c). Complicanze microvascolari possono verificarsi anche a carico dell'occhio: ad oggi sappiamo che circa un terzo dei pazienti affetti da diabete mellito presenta retinopatia diabetica (RD) (5,6). La retinopatia diabetica rappresenta la prima causa di cecità nella popolazione adulta in età lavorativa e dal punto di vista fisiopatologico è caratterizzata da un danno di natura neurovascolare causato da una neurodegenerazione retinica che precede i danni microvascolari, tipici della patologia.

La fisiopatologia del danno vascolare nel paziente con diabete è complessa e prevede l'interazione tra numerosi fattori.

L'iperglicemia altera diverse funzioni della cellula endoteliale. In primis riducendo la capacità dell'endotelio di produrre ossido nitrico, compromette la capacità del vaso di dilatarsi. La riduzione della produzione dell'ossido nitrico deriva da un'iperproduzione di specie reattive di ossigeno (ROS) che in presenza di iperglicemia deter-

minano insorgenza e propagazione del danno attraverso l'infiammazione vascolare, il danno endoteliale e il rilascio di proteine pro-trombotiche e pro-infiammatorie quali il Transforming Growth Factor- β (TGF-beta) il Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) e il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (8-11).

Dal punto di vista clinico la retinopatia diabetica è classificata in 3 categorie che vanno dalla fase incipiente a quella non proliferante (RDNP), caratterizzata da un aumento della permeabilità capillare, microaneurismi, emorragie, essudati, ischemia maculare ed edema maculare, e infine alla proliferante (RDP) con neovascolarizzazione, emorragia vitreale e infine distacco retinico (12). Per quanto riguarda i meccanismi patogenetici alla base della lesione primaria della retinopatia diabetica in fase incipiente, ad oggi si sa che la vasoregressione capillare retinica inizia con la perdita dei due componenti cellulari dei capillari retinici: il pericita, cellula di supporto dei vasi, e la cellula endoteliale (13).

Difatti è ad oggi riconosciuto come la retinopatia diabetica sia una complicanza neuro-vascolare altamente specifica del diabete di tipo 1 e di tipo 2, la cui prevalenza è fortemente correlata sia alla durata del diabete che al controllo glicemico (14).

La diagnosi di retinopatia diabetica si basa sull'esame del fondo oculare coadiuvata da fluorangiografia, per determinare l'estensione della patologia, la scelta del trattamento e il monitoraggio dei risultati e la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), per valutare la struttura degli strati retinici. Bearse e coll. nel lavoro pubblicato su *Progress in Retinal Eye Research* mostrano la possibilità di utilizzare un modello predittivo di retinopatia diabetica dimostrando come il tempo di latenza all'elettroretinogramma multifocale (mfERG), la durata del diabete e la concentrazione di glucosio nel sangue siano tra i più importanti predittori dello sviluppo di retinopatia diabetica (8,15-19).

In pazienti con diabete nei primi stadi, in assenza di retinopatia diabetica, si evidenziano significative e progressive variazioni morfologiche quali l'assottigliamento dello strato retinico interno, perdita dello strato di fibre nervose retiniche (RNFL) e delle cellule ganglionari (GCL), variazione dello strato nucleare interno (INL), evidenziabili tramite OCT, senza alcuna differenza significativa nella densità capillare retinica (20).

Il ridotto spessore degli strati retinici interni e dello strato di fibre nervose è la conseguenza strutturale dell'apopto-

si neuronale. I meccanismi fisiopatologici alla base della neurodegenerazione nella retina diabetica sono riconducibili a processi quali attivazione gliale, infiammazione, stress ossidativo, alterazioni nella concentrazione dei fattori neuroprotettivi cellulari e un incremento della apoptosi neuronale (21,22).

Un crescente numero di evidenze indica che si assiste ad un **aumento dei livelli di metaboliti eccitotossici come il glutammato e ad una riduzione di acido folico e vitamina B12. È dunque chiaro quanto sia importante trattare prima possibile i pazienti con retinopatia diabetica attraverso la protezione delle cellule nervose e di conseguenza dei vasi retinici, per contrastare la progressione della patologia e prevenire così la necessità di trattamenti più invasivi**, quali laser e iniezioni intravitreali tipici della fase più avanzata. Nella fase incipiente la terapia ideale nelle fasi iniziali è rappresentata da molecole sicure e ben tollerate, da utilizzare per uso topico con l'intento di proteggere le cellule nervose e ritardare la progressione della malattia. **Il trattamento con un collirio per la RD è stato considerato un trattamento rivoluzionario, soprattutto nelle fasi precoci della malattia** (23). Sulla base del meccanismo patogenetico della RD e dell'utilità di principi attivi ad azione neuroprotettiva e antiossidante, specie nelle prime fasi della patologia, è stato approvato come Medical Device un collirio a base di citicolina 2% (neuroprotettore) e vitamina B12 0.05% (antiossidante), indicato per il trattamento della retinopatia diabetica incipiente (OMK2®, Omikron Italia). La citicolina è un principio attivo con azione neuroprotettiva e solide evidenze nel trattamento delle patologie neurodegenerative del SNC e nelle neuropatie ottiche neurodegenerative quali il glaucoma (24-28). La sua efficacia neuroprotettiva è dovuta al suo meccanismo d'azione multifattoriale che comprende, tra gli altri, il ripristino dei livelli di fosfatidilcolina delle membrane delle cellule nervose, di cardioplipina e sfingomieline rispettivamente della membrana interna mitocondriale e delle guaine assonali delle fibre nervose e il potenziamento della sintesi di dopamina, importante neurotrasmettitore nella retina e nelle vie visive post-retiniche (29).

Accanto a questo, studi recenti hanno evidenziato una riduzione dei livelli di stress ossidativo nei pazienti sottoposti ad assunzione di vitamina B12 (30).

Con citicolina e vitamina B12 in collirio sono ad oggi disponibili evidenze sperimentali e cliniche che hanno dimostrato come tale formulazione sia in grado di contrastare i processi di neurodegenerazione retinica e rallentare la progressione della retinopatia diabetica (31-35).

Sulla base di queste evidenze nel presente lavoro si è voluto osservare su un'ampia coorte di pazienti affetti da retinopatia diabetica, già in trattamento con citicolina e

vitamina B12 in collirio, se tale trattamento potesse contrastare la progressione della patologia.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale multicentrico "Survey REDI - Retinopatia Diabetica Incipiente" in 29 centri italiani su 647 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 e con Retinopatia Diabetica Incipiente osservati per 12 mesi.

Per tutti i pazienti sono stati **osservati e annotati per entrambi gli occhi i seguenti sintomi, segni e parametri strumentali:**

- sintomi: calo visivo, visione offuscata e visione distorta utilizzando una scala da 0 (assente) a 3 (intenso);
- segni clinici: red spot con scale da 1 a 5, da 6 a 10 e oltre i 10;
- parametri strumentali, mediante tomografia a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography - OCT): spessore retinico valutato a livello maculare.

Ciascun parametro preso in oggetto è stato annotato all'inizio dell'osservazione (T0), dopo 6 mesi (T1) e dopo 12 mesi (T2). Soltanto per lo spessore retinico il dato è stato osservato a T0 e a T2.

Le caratteristiche demografiche e anamnestiche sono riassunte nella tabella 1 ed evidenziano di base dati sovrapponibili. Il gruppo era costituito da 305 donne (47%) e 342 uomini (53%), di età media di 63 anni, i pazienti con diabete di tipo 1 erano in media significativamente più giovani dei pazienti affetti da diabete 2 (55 vs 62). Il valore medio di emoglobina glicata era del 6%. I pazienti presentavano in media un'insorgenza del diabete da 13 anni, la durata della patologia era più lunga nei pazienti con diabete di tipo 1 (17 vs 12 anni).

Oltre l'80 % della popolazione osservata era seguita presso un centro antidiabete, con una frequenza di visite media di 9 mesi. Il 67% della casistica faceva terapia con antidiabetici orali, il 30% con insulina e circa il 2% con entrambi i trattamenti. Le visite oculistiche in media erano svolte ogni 10 mesi e tutta la popolazione della survey era già in trattamento con citicolina e vitamina B12 in collirio. Il monitoraggio glicemico e l'attività fisica regolare venivano eseguiti più spesso dai pazienti con diabete di tipo 1.

Risultati

I risultati dello studio hanno mostrato un significativo aumento del numero dei pazienti con assenza di calo visivo ($p < 0.001$), passati dal 36% al 54%, già dopo 6 mesi

di osservazione (T1), e una parallela significativa riduzione di quelli con calo visivo lieve e moderato ($p<0.001$). Analogamente, è stata osservata già dopo 6 mesi, un significativo aumento della percentuale dei pazienti che non

presentava visione offuscata, dal 38% al 51% ($p<0.001$), e una riduzione dei pazienti con moderata visione offuscata, dal 21% al 12% ($p<0.001$). Valutando l'intensità dei sintomi su scala numerica, il valore medio si riduceva in

Tabella 1. *Caratteristiche della popolazione della Survey REDI-Retinopatia Diabetica Incipiente all'inizio dell'osservazione.*

	Tutta la popolazione della survey N=647	Diabete Tipo 1 N=155 (24%)	Diabete Tipo 2 N=492 (76%)	p-value
Sesso, n (%)				
F	305 (47%)	73 (47%)	232 (47%)	0.990
M	342 (53%)	82 (53%)	260 (53%)	
Età in anni				
media (SD)	63 (11)	55 (15)	62 (8)	<0.001
mediana (IQR)	66 (56-72)	57 (44-69)	67 (60-72)	
Valore HbA1c				
media (SD)	6% (1.1)	6% (1.3)	6% (1.1)	0.310
mediana (IQR)	7% (6.0-7.1)	7% (6-7.1)	7% (6-7.1)	
Anni di diabete				
media (SD)	13 (9)	17 (12)	12 (8)	<0.001
mediana (IQR)	11 (7-18)	15 (6-24)	10 (7-15)	
Seguito da centro anti diabete				
no	102 (16%)	10 (6%)	92 (19%)	<0.001
si	545 (84%)	145 (93%)	400 (81%)	
Frequenza visite diabetologiche (mesi)				
media (SD)	9 (4.7)	8 (4.1)	9 (4.9)	0.002
mediana (IQR)	6 (6-12)	6 (6-12)	8 (6-12)	
Frequenza visite oculistiche (mesi)				
media (SD)	10 (5.7)	10 (4.8)	10 (6.0)	0.113
mediana (IQR)	12 (6-12)	12 (6-12)	12 (6-12)	
Terapia antidiabetica in atto:				
- antidiabetici orali (OAD)	435 (67%)	56 (36%)	379 (77%)	<0.001
- insulina	192 (30%)	99 (64%)	93 (19%)	
- OAD+insulina	12 (2%)	-	12 (2%)	
- altro	8 (1%)	-	8 (2%)	
Altra terapia (non inerente al diabete)				
no	164 (25%)	56 (36%)	108 (22%)	<0.001
si	483 (75%)	99 (64%)	384 (78%)	
Automonitoraggio glicemico				
no	94 (14%)	12 (8%)	82 (17%)	0.006
si	553 (85%)	143 (92%)	410 (83%)	
Attività fisica regolare				
no	433 (67%)	75 (48%)	358 (73%)	<0.001
si	214 (33%)	80 (52%)	134 (27%)	

modo statisticamente significativo sia per il calo visivo che per la visione offuscata. Non si evidenziavano a 6 mesi, cambiamenti statisticamente significativi per quanto riguarda la visione distorta.

Per quanto riguarda i segni, nei pazienti che presentavano a T0 oltre 10 spot si è osservata una riduzione statisticamente significativa (dal 10 al 7% nell'occhio sinistro e dal 12 all'8% in quello destro) (Tabella 2).

Tabella 2. Confronto di sintomi, segni e parametri strumentali tra T0 e T1.

	T0	T1	p-value
Sintomi	N=647	N=647	
Calo visivo			
0. Assente	233 (36%)	350 (54%)	<0.001
1. Lieve	293 (45%)	230 (35%)	<0.001
2. Moderato	113 (17%)	65 (10%)	<0.001
3. Intenso	8 (1%)	2 (0.3%)	0.058
Valore numerico, media (SD)	0.85 (0.75)	0.57 (0.68)	<0.001
Visione offuscata o fluttuazioni			
0. Assente	245 (38%)	328 (51%)	<0.001
1. Lieve	261 (40%)	237 (37%)	0.118
2. Moderata	136 (21%)	81 (12%)	<0.001
3. Intensa	5 (1%)	1 (0.2%)	0.046
Valore numerico, media (SD)	0.86 (0.77)	0.62 (0.70)	<0.001
Visione distorta			
0. Assente	468 (72%)	453 (70%)	0.124
1. Lieve	128 (20%)	150 (23%)	0.045
2. Moderata	46 (7%)	40 (6%)	0.405
3. Intensa	5 (1%)	4 (0.6%)	0.655
Valore numerico, media (SD)	0.36 (0.65)	0.37 (0.63)	0.599
Segni			
Numero di red spot occhio sx			
Da 1 a 5	426 (66%)	435 (67%)	0.397
Da 6 a 10	153 (24%)	167 (26%)	0.230
Oltre 10	68 (10%)	45 (7%)	0.002
Numero di red spot occhio dx			
Da 1 a 5	430 (66%)	430 (66%)	1.000
Da 6 a 10	137 (21%)	163 (25%)	0.034
Oltre 10	80 (12%)	54 (8%)	0.002
Parametri strumentali			
Spessore retinico a livello maculare massimo, occhio sx			
media (SD)	277 (57)	-	
mediana (IQR)	270 (241-302)	-	
Spessore retinico a livello maculare massimo, occhio dx			
media (SD)	278 (56)	-	
mediana (IQR)	270 (244-306)	-	

Per motivi indipendenti dalla survey, la popolazione in osservazione si è ridotta di 16 soggetti passando così da 647 a 631 partecipanti a 12 mesi (T2). Ai fini di una corretta analisi statistica, il confronto tra il basale (T0) e il

T2 è stato effettuato sulla popolazione che è stata seguita per tutto il periodo di 12 mesi (N=631), come riportato nella Tabella 3 .

Se analizziamo quanto riportato al T2 (12 mesi dall'ini-

Tabella 3. *Confronto dei sintomi, segni e parametri strumentali tra T0 e T2.*

	T0	T2	p-value
Sintomi	N= 631	N= 631	
Calo visivo			
0. Assente	225 (36%)	368 (58%)	<0.001
1. Lieve	285 (45%)	222 (35%)	<0.001
2. Moderato	113 (18%)	40 (6%)	<0.001
3. Intenso	8 (1%)	1 (0.2%)	0.020
Valore numerico, media (SD)	0.85 (0.75)	0.48 (0.62)	<0.001
Visione offuscata o fluttuazioni			
0. Assente	233 (37%)	358 (57%)	<0.001
1. Lieve	258 (41%)	227 (36%)	0.056
2. Moderata	135 (21%)	46 (7%)	<0.001
3. Intensa	5 (1%)	-	0.025
Valore numerico, media (SD)	0.86 (0.77)	0.50 (0.63)	<0.001
Visione distorta			
0. Assente	452 (72%)	470 (74%)	0.089
1. Lieve	128 (20%)	139 (22%)	0.354
2. Moderata	46 (7%)	18 (3%)	<0.001
3. Intensa	5 (1%)	4 (0.6%)	0.705
Valore numerico, media (SD)	0.85 (0.77)	0.62 (0.70)	<0.001
Segni			
Numero di red spot occhio sx			
Da 1 a 5	410 (65%)	435 (69%)	0.022
Da 6 a 10	153 (24%)	162 (26%)	0.464
Oltre 10	68 (11%)	34 (5%)	<0.001
Numero di red spot occhio dx			
Da 1 a 5	414 (66%)	422 (67%)	0.476
Da 6 a 10	137 (22%)	165 (26%)	0.029
Oltre 10	80 (13%)	44 (7%)	<0.001
Parametri strumentali			
Spessore retinico a livello maculare massimo, occhio sx			
media (SD)	277 (57)	271 (53)	<0.001
mediana (IQR)	270 (240-302)	266 (240-294)	
Spessore retinico a livello maculare massimo, occhio dx			
media (SD)	278 (56)	270 (51)	<0.001
mediana (IQR)	270 (244-306)	270 (241-293)	

zio della survey) (Tabella 3), osserviamo che la quota di pazienti senza calo visivo aumentava in maniera statisticamente significativa, dal 36% al 58% ($p < 0.001$) e analogamente si riduceva significativamente anche la quota di pazienti con calo visivo lieve e moderato ($p < 0.001$). Per quanto riguarda la visione offuscata, i pazienti senza tale alterazione aumentavano dal 37% al 57% ($p < 0.001$) e parallelamente si riducevano i pazienti con visione offuscata moderata, dal 21% al 7% ($p < 0.001$). A 12 mesi anche l'analisi della visione distorta ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dal 7% al 3% dei pazienti che riportavano tale sintomo in modo moderato ($p < 0.001$). Valutando l'intensità dei sintomi su scala numerica, si osserva che il valore medio si riduce in modo significativo per tutti e tre i sintomi considerati. Analizzando i segni, il numero di red spot si riduceva significativamente nei pazienti che presentano oltre 10 spot al T0 (passando dall'11% al 5% nell'occhio sinistro e dal 13% al 7% nell'occhio destro).

L'analisi dello spessore retinico a livello maculare valutato con OCT evidenziava una riduzione statisticamente significativa rispetto a T0 del valore medio dello spessore retinico a 12 mesi (T2).

In sintesi, i risultati della Survey evidenziano un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi calo visivo e visione offuscata già dopo 6 mesi di osservazione ($p < 0.001$) Tale miglioramento prosegue e viene confermato anche dopo 12 mesi dove si assiste ad una riduzione del 43% del calo visivo (Fig. 1) e del 42% della visione offuscata vs T0, $p < 0.001$.

Il sintomo della visione distorta sembra migliorare dopo 12 mesi, seppur in maniera non statisticamente significativa. Per quanto riguarda i segni, **il numero di red spot si riduce in maniera statisticamente significativa in ambo gli occhi** nei pazienti appartenenti al gruppo

Figura 1. Riduzione del calo visivo a 6 e 12 mesi.

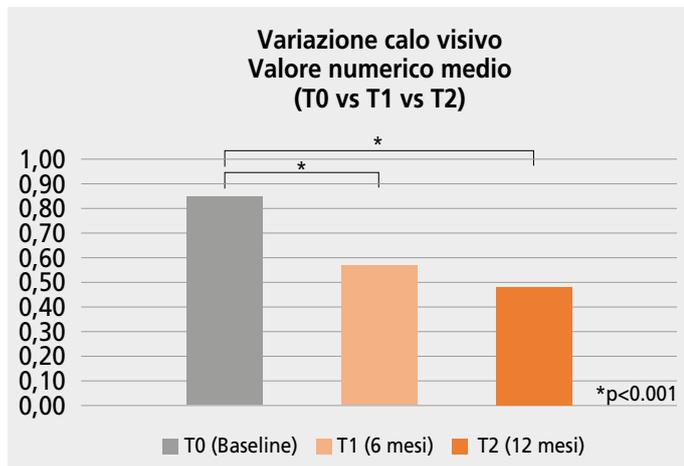
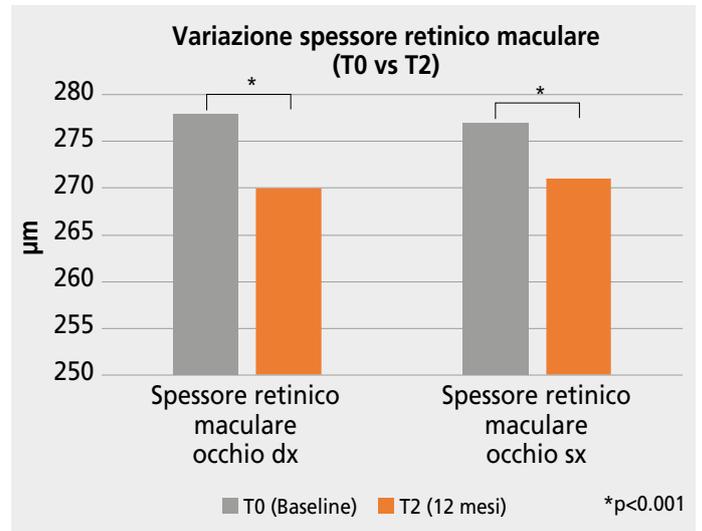


Figura 2. Variazione dello spessore retinico maculare a 12 mesi.



che ne presentava oltre 10 al baseline. **Lo spessore retinico maculare, osservato a T0 e dopo 12 mesi, risulta ridotto in maniera statisticamente significativa ($p < 0.001$) (Fig. 2).**

Discussione

Gli studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato come il danno neurodegenerativo sia alla base del processo di alterazione vascolare che si verifica nei soggetti affetti da diabete mellito e successivamente da retinopatia diabetica (17-18,36). Studi in vivo su modelli animali affetti da diabete ci hanno dimostrato il processo fisiopatologico alla base di queste alterazioni. Tali risultati hanno spinto la ricerca attuale a rivolgersi verso la valutazione di molecole che potessero avviare un processo di neuroprotezione retinica, al fine di curare la patologia alle origini del processo fisiopatologico e ridurre l'insorgere e la progressione della retinopatia diabetica (36). **Tra le molecole studiate con azione neuroprotettiva sicuramente la citicolina è quella che presenta la più ampia letteratura ed importanti evidenze di efficacia nel trattamento dei pazienti con patologie neurodegenerative oftalmiche quali il glaucoma e la retinopatia diabetica (24-35). La citicolina, citidina 5'-difosfocolina, è un principio attivo con un dimostrato meccanismo d'azione multifattoriale (29):**

- **preserva i livelli di cardioplipina, componente principale della membrana interna mitocondriale:** tale azione comporta una protezione diretta della funzionalità mitocondriale, centrale energetica cellulare, e di prevenzione del danno ossidativo cellulare;

- **preserva i livelli di sfingomielina, principale componente della membrana assonale**, e stimola la sintesi di mielina, garantendo il mantenimento della conduzione nervosa a livello assonale e il normale propagarsi dell'impulso;
- **è intermedio essenziale nella sintesi della fosfatidilcolina di membrana, esplicando così un'azione neuroprotettiva a livello neuronale**;
- stimola la sintesi del glutathione, principale radical scavenger cellulare, e riduce i livelli di glutammato cellulare rilasciato dalle CGR danneggiate, contrastandone la nota eccitotossicità;
- **stimola la sintesi di acetilcolina** aumentando l'attività del sistema colinergico, ma anche di **dopamina** (principale neurotrasmettitore a livello retinico) e serotonina, garantendo quindi la neurotrasmissione dopaminergica, serotoninergica ma anche GABAergica e noradrenergica, alterate dai processi neurodegenerativi che coinvolgono le vie ottiche.

La sua azione strutturale sulle CGR, dovuta principalmente all'azione come intermedio nella sintesi di fosfolipidi di membrana quali la fosfatidilcolina, la cardiolipina e la sfingomielina, è alla base del suo noto effetto neuroprotettivo, di neurorestoration e neurorigenerativo. **Lo sviluppo di una formulazione a base di citicolina e vitamina B12 in collirio, Medical Device, coperto da brevetti internazionali, ha ampliato le possibilità di trattamento neuroprotettivo.** La formulazione oltre alla citicolina al 2%, contiene vitamina B12 allo 0.05% (OMK2®, Omikron Italia). È noto che in corso di RD si assiste ad una riduzione dei livelli cellulari di **vitamina B12, cofattore di importanti processi enzimatici cellulari, indispensabile per il metabolismo degli acidi grassi e degli aminoacidi e nota per le sue proprietà protettive antiossidanti.**

Studi recenti hanno evidenziato una riduzione dei livelli di stress ossidativo nei pazienti sottoposti ad assunzione di vitamina B12 (30).

Diverse sono le evidenze ad oggi prodotte con la citicolina e vitamina B12 in collirio, da studi su colture cellulari a studi su animali, fino ai Randomized Clinical Trial, scalando quella che viene definita la piramide delle evidenze scientifiche (31-35).

Nello studio sperimentale condotto presso l'Istituto Superiore di Sanità pubblicato sull'*International Journal of Molecular Science*, è stata investigata la sua azione neuroprotettiva in modelli in vitro di danno neurodegenerativo retinico, quale l'esposizione al milieu diabetico e l'eccitotossicità indotta da eccessiva stimolazione dei recettori per il glutammato (31).

In seguito all'esposizione per 96 h a concentrazioni di glucosio elevate, si assiste a morte neuronale e aumento

dei nuclei apoptotici. La citicolina contrasta il fenomeno, proteggendo i neuroni dall'aumentata apoptosi. L'analisi immunocitochimica della sinaptofisina, proteina integrale delle vescicole sinaptiche, conferma la protezione con citicolina. Tale effetto antiapoptotico e protettivo delle sinapsi si conferma anche in colture retiniche trattate con concentrazioni proapoptotiche di glutammato (31). Tali risultati sono stati confermati da uno studio condotto presso l'Ospedale San Raffaele di Milano e pubblicato sul *Journal of Ocular Diseases and Therapeutics* in cui è stato valutato l'effetto protettivo della somministrazione della citicolina e della vitamina B12 in collirio sullo sviluppo della retinopatia diabetica in un modello murino (topi C57B6) di diabete di tipo 1, indotto mediante iniezione endovenosa di allossano. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione del collirio contrasta in maniera significativa l'assottigliamento delle fibre nervose retiniche del Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), Cell Complex Ganglionic (GCC) e Inner Retinal Layer (IRL) (32). Dato interessante è stato quello relativo alla valutazione dell'effetto della glicemia sull'assottigliamento dello strato RNFL nei due gruppi di topi diabetici, non trattati e trattati con citicolina e vitamina B12 in collirio. Infatti si è evidenziata una correlazione diretta tra la riduzione dello spessore dello strato delle fibre nervose e la concentrazione di glucosio nel sangue negli animali non trattati. Nel gruppo trattato è stata invece evidenziata una interruzione della linearità tra aumento della glicemia e riduzione dello spessore retinico, suggerendo l'effetto protettivo della citicolina e vitamina B12 in collirio sulle fibre nervose retiniche (32). Nel 2019 è stato pubblicato su *Advances in Therapy* un trial, randomizzato, prospettico e in doppio cieco, con 3 anni di follow-up, che ha arruolato pazienti con Diabete Mellito di tipo 1 (DM1) e retinopatia diabetica non proliferante (incipiente). Per retinopatia diabetica incipiente si intendeva la presenza di almeno un microaneurisma e/o emorragia nella retina centrale in assenza di lesioni periferiche, in trattamento con citicolina e vitamina B12 in collirio o placebo (33). I risultati evidenziano come nel gruppo trattato con citicolina e vitamina B12 in collirio per 3 anni, non si assista a variazioni significative della sensibilità retinica; tale parametro, al contrario, peggiora nel gruppo placebo, dove si riscontra una perdita di oltre 2dB al campo visivo. Lo spessore INL valutato con SD-OCT andava incontro ad un ispessimento del +9% nel gruppo placebo. Tale ispessimento dovuto ai meccanismi infiammatori associati allo stress glucidico e alla conseguente attivazione delle cellule di Muller, è invece contrastato dal collirio; dopo 3 anni nel gruppo trattato non si evidenziava alcuna differenza rispetto al valore INL determinato al baseline, confermando l'azione neuroprotettiva del trattamento attivo.

La valutazione all'Angio-OCT ha inoltre dimostrato che la somministrazione di citicolina e vitamina B12 in collirio contrasta la riduzione della densità vascolare a livello dei plessi Retinici Profondo e Superficiale tipica delle fasi iniziali della RD, con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo trattato (33).

Sullo stesso pool di pazienti è stata poi condotta una analisi elettrofunzionale con elettroretinogramma multifocale (mfERG), per valutare la funzionalità degli elementi pregangliari presenti nei 10 gradi centrali della retina (fotorecettori e cellule bipolari). I risultati hanno evidenziato un miglioramento della risposta al mfERG dopo 3 anni nel gruppo trattato statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo (34).

Nel 2020 è stato pubblicato su BMC un Randomized Clinical Trial, prospettico, doppio cieco vs placebo condotto presso la Clinica Oculistica San Paolo – Università di Milano su pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 in fase avanzata sottoposti a fotocoagulazione con Argon Laser Terapia. L'outcome primario è stato la determinazione della variazione delle fibre nervose, calcolata come variazione della densità delle fibre nel plesso corneale sub-basale (FLD- SBP) nel gruppo trattato con citicolina e vitamina B12 in collirio vs placebo (35).

Il gruppo trattato ha evidenziato un incremento statisticamente significativo della densità delle fibre nervose a livello del plesso sub-basale corneale (valutato come FLD Corneale), superiore a più del doppio di quello determinato nel placebo: 33% vs 15% placebo ($p=0.04$).

Gli stessi autori correlano questo miglioramento morfologico ad un'azione neurogenerativa della citicolina sulle fibre nervose corneali, ridotte sia a seguito del diabete conclamato che del trattamento con Argon Laser (35).

Sulla base di questi risultati presenti in Letteratura è stata condotta la "Survey REDI - Retinopatia Diabetica Incipiente", con l'obiettivo di osservare in pazienti con diabete mellito, retinopatia diabetica in fase incipiente e già in trattamento con citicolina e vitamina B12 in collirio, l'andamento della patologia per 12 mesi annotando a 6 e 12 mesi sintomi, segni e parametri strumentali dei pazienti coinvolti.

È noto come una grave compromissione delle funzioni visive consegua ai danni al reticolo venoso e arterioso

retinico e a quelli di tipo edematoso e/o ischemico che interessano la macula.

In particolare, sulla base delle caratteristiche cliniche è stato identificato un quadro a maggior rischio di danno visivo, caratterizzato da:

- ispessimento della retina al centro della macula (37,38);
- essudati localizzati al centro della macula, associati ad ispessimento della retina (39).

I sintomi direttamente collegati a tale quadro clinico possono comprendere il calo visivo, la visione offuscata e la visione distorta.

Per questo la Survey REDI è stata realizzata con l'obiettivo di osservare sintomi, quali presenza di calo visivo, visione offuscata e distorta, segni, quali numero di red spot presenti a 6 e 12 mesi e parametri strumentali, ovvero valutazione tramite OCT dello spessore retinico a livello maculare, a 6 e 12 mesi.

Tale osservazione condotta in 29 centri italiani su 647 pazienti ha evidenziato un miglioramento dei sintomi clinici quali calo visivo e visione offuscata già dopo 6 mesi dal suo inizio e come tali sintomi migliorino ulteriormente dopo 12 mesi. Un miglioramento statisticamente significativo, già dopo soli 6 mesi, è stato evidenziato anche per quel che concerne i segni clinici dei pazienti osservati. La valutazione strumentale dello spessore maculare ad un anno evidenzia un miglioramento, inteso come riduzione dello spessore maculare dei pazienti osservati, statisticamente significativo.

Conclusioni

La "Survey REDI - Retinopatia Diabetica Incipiente" ha evidenziato su un ampio pool di pazienti che citicolina e vitamina B12 in collirio agiscono come fattori neuroprotettivi nel processo di neurodegenerazione alla base delle alterazioni della retinopatia diabetica e possono condurre a un miglioramento di segni, sintomi clinici e parametri strumentali associati a tale patologia.

Naturalmente, trattandosi di una survey, che per definizione non prevede un gruppo di controllo, i risultati di rilievo ottenuti dalla Survey REDI dovranno essere confermati da *Randomized Clinical Trial*.

Bibliografia

1. IDF Diabetes Atlas 2021.
2. Ullah F et al. Knowledge of diabetic complications in patients with diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27: 360-3.
3. Del Prato S et al. Target glicemici e rischio micro e macrovascolare nel diabete. *Il Diabete* 2009; Vol 21(n°4).
4. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(2):243-54.
5. Sohaib A Virk et al. Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3257-63.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema, ETDRS report no 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-1806, 1985.
7. Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110: 1677-1682, 2003.
8. Avogaro A et al. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 2018;38:67-75.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
10. Khan ZA, Chakrabarti S. Cellular signaling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:31867.
11. De Marchi E et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:564961.
12. Blonde L et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract*. 2022 Oct; 28(10): 923–1049.
13. Hammes HP et al. Diabetic Retinopathy: Targeting Vasoregression. *Diabetes* 2011;60:9-16.
14. Solomon SD et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412-418.
15. Bearse MA Jr et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:425-448.
16. Ng JS et al. Local Diabetic Retinopathy Prediction by Multifocal ERG Delays over 3 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1622-1628.
17. Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12. 533.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
19. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
20. Vujosevic S & Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res* 2013;(905058).
21. Sohn EH et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(19):E2655-64.
22. Carrasco E et al. Lowered cortistatin expression is an early event in the human diabetic retina and is associated with apoptosis and glial activation. *Mol Vis* 2008;14:1496-502.
23. Simó R et al. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:160-80.
24. Ottobelli, L. et al. (2013) ‘Citicoline oral solution in glaucoma: Is there a role in slowing disease progression?’, *Ophthalmologica*, 229(4), pp. 219–226. doi:10.1159/000350496.
25. Rossetti, L. et al. (2023) ‘The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: The results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial’, *Graefes’ Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 261(6), pp. 1659–1668. doi:10.1007/s00417-022-05947-5.
26. Rossetti, L. et al. (2020a) ‘Can treatment with Citicoline Eyedrops reduce progression in glaucoma? the results of a randomized placebo-controlled clinical trial’, *Journal of Glaucoma*, 29(7), pp. 513–520. doi:10.1097/jjg.0000000000001565.
27. Alvarez-Sabín, J. et al. (2016) ‘Long-term treatment with CITICOLINE prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke’, *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), p. 390. doi:10.3390/ijms17030390.
28. Piamonte, B.L., Espiritu, A.I. and Anlacan, V.M. (2020) ‘Effects of citicoline as an adjunct treatment for alzheimer’s disease: A systematic review’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 76(2), pp. 725–732. doi:10.3233/jad-200378.
29. Faiq, M.A. et al. (2019) ‘Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications’, *Progress in Retinal and Eye Research*, 72, p. 100767. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.06.003.
30. Van de Lagemaat EE, de Groot L, van den Heuvel E. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients* 2019;25;11(2):482.
31. Matteucci A et al. Neuroprotective effects of citicoline in in vitro models of retinal neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6286-97.
32. Maestroni S et al. In Vivo Evaluation of Retinal and Choroidal Structure in a Mouse Model of Long-Lasting Diabetes. Effect of Topical Treatment with Citicoline. *Journal of Ocular Diseases and Therapeutics* 2015;3(1): 1-8.
33. Parravano M et al. Citicoline and Vitamin B12 Eye Drops in Type 1 Diabetes: Results of a 3-year Pilot Study Evaluating Morpho-Functional Retinal Changes. *Adv Ther* (2020) 37:1646–1663.
34. Parisi V et al. Citicoline and Vitamin B12 Eye Drops in Type 1 Diabetes: Results of a 36-Month Pilot Study Evaluating Macular Electrophysiological Changes. *Adv Ther* (2021) 38:3924–3936.
35. Fogagnolo et al. Topical citicoline and vitamin B12 versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmology* (2020) 20:315.
36. Ola MS et al. Neurodegeneration and Neuroprotection in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2013 Feb; 14(2): 2559–2572.
37. Winfried Goebel, Tatjana Kretzchmar-Gross. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT) *Retina*. 2002 Dec;22(6):759-67.
38. Asefzadeh B et al. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology* Volume 36, Issue 5 July 2008.
39. Uma Punniyamoorthy and Indumathi Pushpam. Remote examination of exudates-impact of macular oedema. *Health Technol Lett*. 2018 Aug; 5(4): 118–123.

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXXIII - n. 1/2023
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Pubblicazione semestrale

©2023 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 23/21
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.31050390 - 06.31050602
medizioni@medizioni.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29)
Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia

Estratto finito di stampare nel mese di settembre 2023

Omk2®

Citicolina e Vitamina B12 in Soluzione Oftalmica

1 gt 3 volte/die



DESTINAZIONE D'USO¹

OMK2®, grazie alla presenza di Citicolina ed alla sua azione strutturale sulle cellule ganglionari retiniche, è indicato nei pazienti con **retinopatia diabetica incipiente.**

- Raggiunge nervo ottico e CGR^{2,3}
- Riduce apoptosi indotta da iperglicemia o esposizione a Glutammato⁴
- Protegge le sinapsi retiniche⁴
- Riduce l'assotigliamento RNFL all'OCT su modelli Sperimentali di Retinopatia Diabetica⁵
- In Studi Clinici RCT ha dimostrato di **stabilizzare il danno funzionale, la degenerazione neuroretinica e il danno microvascolare**⁶
- Detraibile



An Evidence Based Company

1) Scheda Tecnica OMK2® 2) Roberti G et al. Indian Journal of Ophthalmology 2014; May;62(5):549-553 3) Carnevale C et al. Plos One 2019; 14(11): e0224982

4) Matteucci A et al. Int J Mol Sci. 2014;15(4):6286-97. 5) Maestroni S et al. Journal of Ocular Diseases and Therapeutics 2015;3:1-8. 6) Parravano M et al. Adv Ther. 2020 Apr;37(4):1646-1663.