

Università degli Studi di Bologna
Clinica Oculistica I
(Direttore: Prof. *L. Schiavi*)
*Ospedale Civile di Lugo
Divisione di Oculistica
(Primario: Dott. *E. Maccolini*)

G.O. BRAVETTI

E. FRABONI

*E. MACCOLINI

VALUTAZIONE CLINICA DELL'ASSOCIAZIONE VITAMINA E-ANTOCIANOSIDI
DEL MIRTILLO NEL TRATTAMENTO MEDICO PREVENTIVO DELLA CATARATTA SENILE

*PREVENTIVE MEDICAL TREATMENT OF SENILE CATARACT WITH VITAMIN E
AND VACCINIUM MYRTILLUS ANTHOCIANOSIDES: CLINICAL EVALUATION*

INTRODUZIONE

Nonostante il moltiplicarsi delle ricerche, la eziopatogenesi della cataratta senile risulta ben lungi dall'essere chiarita.

Gli eventi biochimici implicati nella catarattogenesi possono venire schematicamente suddivisi in tre ordini: 1) alterazione degli scambi ionici, 2) accumulo dei radicali liberi e 3) alterazione del metabolismo dei polioli.

In particolare è stato osservato un rapporto di inversa proporzionalità tra stadio evolutivo della cataratta senile e livelli degli enzimi anti-ossidanti: glutatione perossidasi, superossido dismutasi e catalasi (*Fridovich, 1984; Fecondo e Augusteyn, 1983; Ohrloff e Hockwin, 1984; Giblin et al., 1982; Spector e Garner, 1981*). Nelle difese antiossidative, sembrano coinvolti anche certi principi nutritivi, tra cui l' α -tocoferolo (*Bunce e Hess, 1976; Charalampous e Hegsted, 1950; Creighton e Trevithick, 1979; Creighton et al., 1985; Varma et al., 1982*), l'acido ascorbico (*Kosegarten e Maher, 1978; Ogino e Yasukura, 1957; Nishigori et al., 1985; Varma et al., 1979; Varma et al.,*

1982; Rawal e Patel, 1978) e il β -carotene (Burton e Ingold, 1984; Kwan et al., 1972; Daicker et al., 1987). È stato altresì osservato che alti livelli plasmatici di almeno due di queste tre vitamine sono indice di un rischio di cataratta ridotto rispetto a quello presentato da soggetti con bassi livelli plasmatici di almeno una di esse (Jacques et al., 1988).

Si può affermare che tutti i principali sussidi terapeutici ritrovati nell'ultimo secolo siano stati applicati alla terapia della cataratta.

L'approccio terapeutico più seguito mira alla normalizzazione di alcuni dei parametri biochimici riconosciuti alterati nel cristallino catarattoso e indici di anomalie metaboliche dello stesso, partendo dal presupposto che tali anomalie siano responsabili dello sviluppo delle opacità lenticolari.

Sono attualmente impiegati per lo più sali inorganici, principi nutritivi e sostanze diverse come reagenti della ossido riduzione, scavengers dei radicali liberi, ecc.

Dato quanto precedentemente riportato, ci è parso di un certo interesse valutare eventuali effetti sulla evoluzione della cataratta senile dopo somministrazione di vitamina E associata ad antocianosidi, i quali sembrano esercitare un effetto scavenger sui radicali liberi (Baquet et al., 1981; Mavelli et al., 1983).

PAZIENTI E METODI

Dei soggetti inizialmente ammessi con il loro consenso informato, hanno completato lo studio 50 pazienti, 29 donne e 21 uomini dell'età media di 67 anni (minima 48, massima 81) per un totale di 62 occhi affetti da cataratta corticale senile in fase iniziale. L'acuità visiva centrale per lontano, misurata con la miglior correzione era compresa tra 4/10 e 8/10. Nove casi sono stati esclusi per scarsa compliance o perché persi al follow-up. In nessun caso erano presenti altre patologie oculari o sistemiche di rilievo ai fini dello studio. Venticinque pazienti (32 occhi) sono stati trattati con capsule contenenti DL-tocoferil acetato 100 mg e antocianosidi di *Vaccinium Myrtillus* al 25% di antocianodine 180 mg, due capsule due volte al dì per 4 mesi e gli altri 25 (30 occhi) con placebo, sempre per 4 mesi. L'attribuzione del trattamento è stata effettuata per randomizzazione e l'indagine condotta secondo la modalità doppio cieco.

Al termine del 4° mese di terapia è stata aperta la chiave del cieco ed i pazienti trattati hanno continuato ad assumere lo stesso farmaco, mentre i pazienti del gruppo di controllo sono stati trasferiti anch'essi al trattamento. Anche la fase in chiaro dell'indagine ha avuto la durata di 4 mesi (fig. 1).

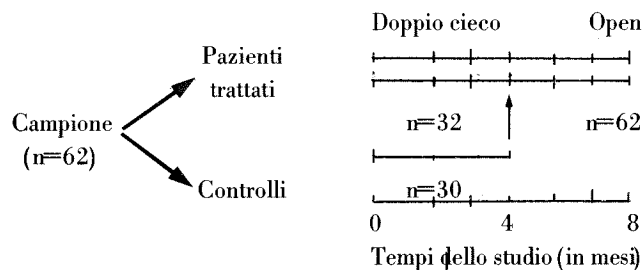


Figura n. 1 — Fasi dello studio.

Prima dell'ammissione dei parametri:

- acuità visiva cent
- miglior correzi
- opacità del crist
- impressione sogg

Ai controlli eseguiti delle eventuali modificazioni migliorate, stazionarie.

Il giudizio era basato sull'acuità visiva centrale, almeno 1/10. I dati dello schema riportato ne

Figura n. 2 — Lo schema dell'analisi statistica.

RISULTATI

Al primo controllo erano invariati 31 occhi (96,9%) e in 23 occhi

Al controllo finale non risultavano invariate le caratteristiche del gruppo trattato con placebo, riconosciuto un deterioramento

In nessun caso, ai controlli sensoriale e/o obiettivi

Prima dell'ammissione all'indagine e quindi al 4° e all'8° mese sono stati valutati i seguenti parametri:

- acuità visiva centrale per lontano (quantificata con tavole ottotipiche di *Snellen*) naturale e con la miglior correzione;
- opacità del cristallino osservate con lampada a fessura;
- impressione soggettiva del paziente sulla qualità della propria visione.

Ai controlli eseguiti al 4° e all'8° mese è stato espresso un giudizio globale, che tenesse conto delle eventuali modificazioni dei 3 parametri considerati, secondo una scala ordinale a 3 livelli: migliorato, stazionario, peggiorato.

Il giudizio era basato sulla netta modificazione di almeno 2 dei 3 parametri e, in particolare, la acuità visiva centrale è stata considerata modificata soltanto se, dopo correzione, risultava variata di almeno 1/10. I dati analizzati mediante il test del chi quadrato applicato tra gruppi, secondo lo schema riportato nella Fig. 2.

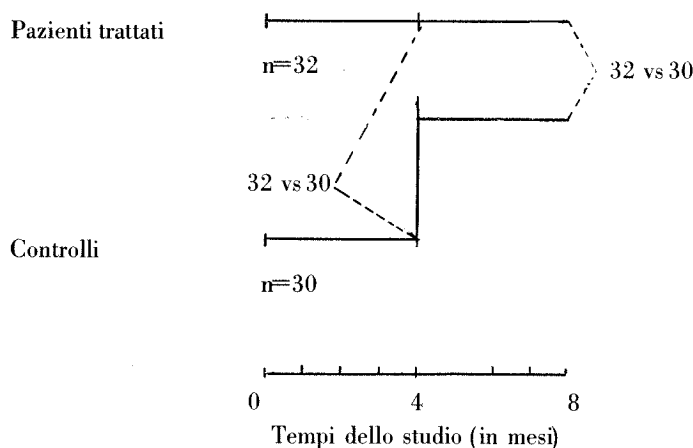


Figura n. 2 — Lo schema riporta le fasi dello studio e i tempi (linee tratteggiate) in cui è stata compiuta l'analisi statistica dei dati.

RISULTATI

Al primo controllo, effettuato al 4° mese di osservazione, le condizioni sono risultate invariate in 31 occhi (96,9%) e peggiorate in uno (3,1%) nei pazienti trattati, mentre nei controlli apparivano invariate in 23 occhi (76,7%) e peggiorate in 7 (23,3%).

Al controllo finale (8° mese), nei pazienti che avevano praticato terapia continuativa, le condizioni risultavano invariate in 29 occhi (90,6%) e peggiorate in 3 (9,4%). Nel gruppo precedentemente trattato con placebo, 21 occhi (70%) non presentavano variazioni, mentre in 9 (30%) è stato riconosciuto un deterioramento delle condizioni cliniche.

In nessun caso, ai diversi controlli effettuati, è stato riscontrato un miglioramento del quadro sensoriale e/o obiettivo (Tab. 1), per cui la classe "migliorati" è stata esclusa dalla analisi statistica.

In sintesi, rispetto a quanto rilevato in condizioni di base, al 4° mese di osservazione è stato riscontrato un peggioramento del quadro clinico con frequenza significativamente ($P \leq 0.05$, tra gruppi) più elevata nel gruppo di controllo rispetto a quello dei pazienti trattati con vitamina E ed antocianosidi.

Al termine della 2ª fase dello studio, durante la quale entrambi i gruppi sono stati sottoposti alla suddetta terapia, tale differenza è andata riducendosi fino a perdere la significatività statistica.

ADDENUM. Elementi ident

Tabella n. 1 — Sintesi dei dati rilevati al 1° ed al 2° controllo nei due gruppi di occhi considerati.

	1° Controllo (4° mese)			2° Controllo (8° mese)		
	Migliorati	Stazionari	Peggiorati	Migliorati	Stazionari	Peggiorati
Pazienti trattati	0	31	1	0	29	3
Controlli	0	23	7	0	21	9

Non sono stati riscontrati né riferiti effetti indesiderati.

CONCLUSIONI

La validità dei risultati di questo studio risulta limitata da più fattori: in primo luogo dalla carenza di una tecnica obiettiva e il possibile precisa e ripetibile di rilievo delle opacità lenticolari "in vivo".

Tra le più recenti tecniche di indagine obiettive "in vivo" del cristallino ricordiamo la densitometria (Hockin *et al.*, 1983; Lerman *et Hockwin*, 1981) e la fotografia a retroilluminazione (Kuwabara e Obazawa, 1980) che permettono un dettagliato rilievo delle opacità catarattose.

La spettroscopia a diffrazione di luce laser (HhNn) "Quasielastic" permette la determinazione dei coefficienti di diffusione delle proteine lenticolari e lo studio delle modificazioni precatarattose del cristallino (Weiss *et al.*, 1984). La spettroscopia di Raman a luce laser (Argon e Krypton) permette di rilevare la concentrazione di radicali sulfidrilici e di disolfuri lungo un asse del cristallino trasparente (Kuck e Yu, 1982).

Anche la risonanza magnetica nucleare permette la caratterizzazione chimica o biochimica del cristallino e il controllo dell'evoluzione delle alterazioni biochimiche che precedono e accompagnano la cataratta (Fossarello *et al.* 1987).

Numerose risultano comunque in letteratura le indagini compiute con criteri di valutazione

ADDENUM. Elementi identificativi della casistica.

INIZIALI	SESSO	ETÀ	N. CARTELLA CLINICA
Z.I.	F	59	12691
C.G.	M	57	12692
C.F.	M	64	12708
B.G.	F	71	12714
B.L.	F	59	12721
F.M.A.	F	70	12729
B.N.	M	65	12731
P.E.	M	55	12748
P.D.	M	63	12616
L.I.M.	F	60	12632
M.M.	M	81	12634
A.M.	F	71	12638
G.G.	F	62	12644
C.A.	F	54	12672
S.T.	M	81	12677
M.N.	F	65	12513
S.N.	M	65	12521
B.C.	F	78	12532
B.A.	F	73	12548
V.L.	F	66	12550
B.A.	F	70	12551
F.G.	F	69	12553
M.M.	F	70	12555
Z.E.	F	78	12570
G.G.	F	58	12579
B.D.	M	74	12585
G.G.	M	72	12586
T.F.	F	54	12587
S.M.	F	49	12597
B.A.	F	69	12600
D.P.M.	F	79	12609
T.B.	M	78	12611
S.I.	M	80	12615
D.G.	M	58	12753
A.L.	F	66	12760
B.P.	F	71	12764
P.E.	F	75	12769
P.M.	M	63	12778
S.V.	M	91	12782
T.G.	M	61	12786
P.A.	F	78	12787
G.G.	M	65	12828
S.R.	M	71	12792
M.G.	M	71	12794
Z.G.	M	55	12816
C.N.	F	69	12823
L.G.	M	52	12825
A.M.	F	77	12833
N.W.	F	64	12834
C.B.M.R.	F	58	12855

clinica simili a quelli adottati nel presente studio, che riassumono e integrano peraltro quanto è possibile osservare all'esame oftalmologico di routine, con la valutazione soggettiva del paziente circa la qualità della propria visione.

Dai dati rilevati, pur considerando i limiti imposti anche dal numero degli occhi esaminati e dai tempi di osservazione, si può desumere che l'associazione di vitamina E ed antocianosidi può in qualche modo opporsi alla evoluzione della cataratta senile.

I risultati ottenuti giustificano comunque ulteriori studi su più ampie casistiche e per più lunghi periodi di tempo, con tecniche più raffinate e sofisticate per definire le modalità del trattamento e confermare o meno la sua efficacia a lunga distanza.

RIASSUNTO

Cinquanta pazienti, 21 uomini e 29 donne dell'età media di 67 anni (range 48-81), per un totale di 62 occhi affetti da cataratta corticale senile in fase iniziale sono stati suddivisi per randomizzazione in due gruppi, trattati per 4 mesi rispettivamente con l'associazione Vitamina E-antocianosidi del mirtillo (FAR-1: 2 capsule x 2/die) e con placebo. Al termine dei 4 mesi il gruppo dei pazienti trattati con placebo ha proseguito lo studio per altri 4 mesi assumendo il preparato attivo, mentre il primo gruppo ha continuato la precedente terapia per lo stesso periodo di tempo. La prima fase dell'indagine è stata condotta in doppio cieco, la seconda in open. Prima dell'inizio del trattamento e quindi al 4° e all'8° mese è stato misurato il visus e valutata mediante lampada a fessura l'evoluzione delle opacità corneali.

L'associazione oggetto di studio è risultata in grado di bloccare l'evoluzione del processo di opacizzazione nel 97% degli occhi trattati ($P \leq 0.05$ vs placebo). Non sono stati osservati o riferiti effetti indesiderati.

SUMMARY

Fifty outpatients, 21 men and 29 women (mean age 67 years, range 48-81) suffering from mild senile cortical cataract (62 eyes) undergone therapy with Vitamin E + Vaccinium Myrtillus anthocyanosides (FAR-1: 2 tab. b.i.d.) for 4 months. The study was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Afterwards, placebo-treated patients undergone therapy with FAR-1; while the remaining patients continued the active drugs, for 4 months again.

FAR-1 was able to stop the lens opacity progress in the 97% of the eyes. No untowards effects or adverse-drug reaction were recorded.

Parole chiave: Cataratta senile e terapia medica preventiva, vitamina E e cataratta senile, antocianosidi di Vaccinium Myrtillus e cataratta senile.

Key words: Senile cataract and preventive medical treatment, vitamin E and senile cataract, Vaccinium Myrtillus anthocyanosides and senile cataract.

BIBLIOGRAFIA

Baquet P., Meridonneau L., Garay R.: Biophlavonoids protect the erythrocyte membrane against the deleterious effect of free radicals on H^+ and K^+ transport. C.R. Intern. Biophlavonoid Symposium, Monaco 1981.

Valutazione clinica

- Bunce G.E., Hess J.L.: Lenticular cataract and/or vitamin E. J. Nutr. 100, 1976.
- Burton G.W., Ingold K.U.: Beta-carotene and vitamin E. J. Nutr. 100, 1976.
- Charalampous F.C., Hegsted A.M.: Vitamin E and cataract. J. Physiol. 161, 540-544, 1950.
- Creighton M.O., Trevithick J.R.: Vitamin E and cataract. Res. 29, 689-693, 1979.
- Creighton M.O., Ross W.M.: Vitamin E treatment on galactose cataract. J. Nutr. 100, 1976.
- Daicker B., Schiedt K., Adnet J.: Electron microscopy and physicochemical studies of cataractous lenses. J. Microsc. 125, 1974.
- Fecondo J.V., Augusteyn R.C.: The effect of vitamin E on cataractous lens. Exp. Eye Res. 37, 1983.
- Fossarello M., Miglior S., Orzalesi G.: "Terapia Chirurgica della cataratta senile". Ed. C. E. B. 1981.
- Fridovich I.: Oxipen: Aspects of oxidative stress. J. Biol. Chem. 258, 1983.
- Giblin F.J., Mc Gready J.P.: Rabbit lens. Invest. Ophthalmol. 1, 1962.
- Hockwin O., Dragomirescu V.: Lens density obtained by microdensitometry. J. Microsc. 125, 1974.
- Jacques P.F., Chylack L.T., McCarty D.M.: Vitamin E and cataract. Arch. Ophthalmol. 99, 1981.
- Kosegarten D.C., Maher T.J.: Vitamin E and cataract. Pharm. Sci. 67, 1478-1479, 1968.
- Kuck J.F.R. Jr., Yu N.T., Askren J.M.: Lens opacity species: variations in the mouse. J. Microsc. 125, 1974.
- Kuwabara T., Obazawa H.: A study on the formation of cataract. Am. J. Ophthalmol. 90, 1975.
- Kwan M., Niinikoski J., Hunt T.: The anterior lens of the open eye. J. Microsc. 125, 1974.
- Lerman S., Hockwin O.: Ultraviolet light and cataract. J. Microsc. 125, 1974.
- Mavelli L., Rossi L., Autuori F.: Vitamin E and cataract. Elsevier Pub. Co., N.Y., 1976.
- Nishigori H., Hayashi R., Lee J.: Cataract formation of dev-

- Bunce G.E., Hess J.L.: Lenticular opacities in young rats as a consequence of maternal diets low in tryptophan and/or vitamin E. *J. Nutr.* 106, 222-229, 1976.
- Burton G.W., Ingold K.U.: Beta-carotene: An unusual type of lipid antioxidant. *Science* 224, 569-573, 1984.
- Charalampous F.C., Hegsted A.M.: Effect of age and diet on development of cataracts in the diabetic rat. *Am. J. Physiol.* 161, 540-544, 1950.
- Creighton M.O., Trevithick J.R.: Cortical cataract formation prevented by vitamin E and glutathione. *Exp. Eye Res.* 29, 689-693, 1979.
- Creighton M.O., Ross W.M., Stewart-De Haan P.J. et al.: Modelling cortical cataratogenesis: VII effects of vitamin E treatment on galactose-induced cataracts. *Exp. Eye Res.* 40, 213-222, 1985.
- Daicker B., Schiedt K., Adnet J.J. et al.: Canthaxanthin retinopathy: an investigation by light and electron microscopy and physiochemical analysis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 225, 189-197, 1987.
- Fecondo J.V., Augusteyn R.C.: Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the human cataractous lens. *Exp. Eye Res.* 36, 15-32, 1983.
- Fossarello M., Miglior S., Orzalesi M.: "La risonanza magnetica nucleare come mezzo di ricerca nella fisiopatologia del cristallino e della cataratta". In "La cataratta Parte I: Epidemiologia, Diagnosi, Terapia medica, Terapia Chirurgica". Ed. Cataract Allergan Information, 1987.
- Fridovich I.: Oxipen: Aspects of its toxicity and elements of defense. *Curr. Eye Res.* 3, 1-2, 1984.
- Giblin F.J., Mc Gready J.P., Reddy V.N.: The role of glutathione metabolism in the detoxication of H₂O₂ in rabbit lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 22, 330-335, 1982.
- Hockwin O., Dragomirescu V., Laser H., Lermen S.: Age related changes in normal and cataractous human lens density obtained by microdensitometric image analysis of Scheimpflug photographs. *Lens Res.* 1, 207-220, 1983.
- Jacques P.F., Chylack L.T., Mc Gaudy R.B., Hartz S.C.: Antioxidant status in persons with and without senile cataract. *Arch. Ophthalmol.* Vol. 106, 337-340, March 1988.
- Kosegarten D.C., Maher T.J.: Use of guinea pig as model to study galactose - induced cataract formation. *J. Pharm. Sci.* 67, 1478-1479, 1978.
- Kuck J.F.R. Jr., Yu N.T., Askren C.C.: Total sulphhydryl by Raman Spectroscopy in the intact lens of several species: variations in the nucleus and along the optical axis during aging. *Exp. Eye Res.* 34, 23-37, 1982.
- Kuwabara T., Obazawa H.: A new method for retroillumination photography of cataractous lens opacities. *Am. J. Ophthalmol.* 90, 186-191, 1980.
- Kwan M., Niinikoski J., Hunt T.K.: In vivo measurement of oxygen tension in the cornea, aqueous humor, and anterior lens of the open eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 11, 108-114, 1972.
- Lerman S., Hockwin O.: Ultraviolet- visible slit lamp densitography of the human eye. *Exp. Eye Res.* 33, 587-592, 1981.
- Mavelli I., Rossi L., Autuori F., Braquet P., Ratiolo G.: Anthocyanosides inhibit cellular reactions of drugs producing oxy radicals. Oxy radicals: their scavenger system. *Proc. Int. Conf. Superoxide Dismutase.* Elsevier Pub. Co., N.Y., 1983.
- Nishigori H., Hayashi R., Lee J.W. et al.: Prevention effect of ascorbic acid against glucocorticoid-induced cataract formation of developing chick embryos. *Exp. Eye Res.* 40, 445-451, 1985.

- Ogino S., Yasukura K.: Studies on cataract: VI. Production of cataracts in guinea pigs with dinitrophenol. *Am. J. Ophthalmol.* 43, 936-946, 1957.
- Ohrloff C., Hockwin O.: Superoxide dismutase (SOD) in normal and cataractous human lenses. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 222, 79-81, 1984.
- Rawal W.M., Patel U.S., Desai R.J.
Biochemical studies on cataractous human lenses. Indian Med. Res. 67, 161-164, 1978.
- Spector A., Garner W.H.: Hydrogen peroxide and human cataract. *Exp. Eye Res.* 33, 673-681, 1981.
- Varma S.D., Beachy H.A., Richards R.D.: Photoperoxidation of lens lipids: Prevention by vitamin E. *Photochem. Photobiol.* 36, 623-626, 1982.
- Varma S.D., Kumar S., Richards R.D.: Light-induced damage to ocular lens cation pump: prevention by vitamin C. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 76, 3504-3506, 1979.
- Varma S.D., Srivastava V.K., Richards R.D.: Photoperoxidation in lens and cataract formation: Preventive role of superoxide dismutase, catalase and vitamin C. *Ophthalmic Res.* 14, 167-175, 1982.
- Weiss J.B., Rand L.L., Gleason R.E., Soeldnes J.S.: Laser light Scattering spectroscopy of "in vivo" human lenses. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 25, 594-598, 1984.

G.O. BRAVETTI

LA B
V4

INTRODUZIONE

Da tempo é nota la poss
Valsalva induce la compars
 Presentiamo un caso di re
 al sollevamento pesi, non se
 sport, considerando la diffu
 permette alcune consideraz

CASO CLINICO

B.M., maschio, di anni 20, s
Anamnesi fisiologica: nato a ter
 di. Non alcoolici. Alvo e diure
Anamnesi patologica generale:
 intervento per varicocele. Per
Anamnesi Oculare: ha sempre v
 per il quale viene ricoverato p