

Terapia medica dell'ambliopia con citicolina

Michela Fresina

U.O. di Oftalmologia a Direzione Universitaria - Direttore: Prof E. Campos Policlinico S.
Orsola/Malpighi - Bologna

INTRODUZIONE BIOCHIMICA

La citidin-5'-difosfocolina, nota comunemente con il nome di citicolina, è un nucleoside endogeno, intermedio essenziale nella sintesi dei fosfolipidi in quanto precursore della fosfatidilcolina, il più abbondante fosfolipide nelle membrane cellulari. Viene sintetizzata a partire dalla fosforil-colina e dal nucleotide CTP attraverso una reazione catalizzata dall'enzima citidiltransferasi che costituisce la tappa limitante del processo di sintesi della fosfatidilcolina e quindi dei fosfolipidi di membrana. La citicolina è un donatore di colina, molecola indispensabile, oltre che per la sintesi dei fosfolipidi, anche per la sintesi di acetilcolina e, in particolare a livello epatico, come serbatoio di metili dell'organismo.

La citicolina esogena sia nel letto vascolare in seguito a somministrazione parenterale, sia a livello della mucosa intestinale in seguito a somministrazione orale, si ritiene venga rapidamente idrolizzata in colina, fosfocolina CMP e CDP per azione delle fosfodiesterasi tissutali comportandosi, almeno in parte, come veicolo di colina. Dopo somministrazione di citicolina si osserva, infatti, un aumento transitorio di colina e citidina nel plasma. Studi con marcatori radioattivi hanno, inoltre, evidenziato la capacità della citicolina a penetrare la barriera ematoencefalica e a concentrarsi nel tessuto nervoso: la colina si integra nella struttura fosfolipidica delle membrane, la citidina negli acidi nucleici.

La scomparsa dal plasma è, poi, attribuibile all'assorbimento di colina e citidina da parte dei tessuti. Tra tutti spicca il fegato il quale è peraltro in grado di rilasciare, a seconda delle esigenze dei tessuti periferici, la colina accumulata, costituendo per l'organismo il serbatoio di colina.

La somministrazione di citicolina si è dimostrata vantaggiosa rispetto alla somministrazione di fosfatidilcolina (idrolisi più complessa, presenza di lipidi, e quindi assorbimento più lento) e a quella della stessa colina (assorbimento scarsamente controllato e quindi troppo veloce rispetto alla capacità di utilizzazione da parte dei tessuti).

Il razionale dell'utilizzo della citicolina in campo medico si è basato e si basa sulla necessità di implementare i precursori

dei fosfolipidi soprattutto durante i processi di riparazione delle membrane danneggiate di cellule non dotate di capacità replicative come i neuroni, che risulta di fondamentale importanza in condizioni di stress ischemico, degenerativo o meccanico. Nelle patologie ad eziologia vascolare si rileva, infatti, una perdita di componenti *fosfolipidici*, conseguente ad una alterazione nel loro metabolismo, che conduce a lesioni irreversibili delle membrane cellulari dei neuroni. Studi sperimentali suggeriscono, inoltre, che l'implementazione di citicolina induca una riattivazione dell'anabolismo dei *fosfolipidi* con minore degradazione di fosfatidilcolina. La citicolina possiede, quindi, un effetto neuroprotettivo ascrivibile al mantenimento e alla riparazione delle strutture e del metabolismo cellulare. L'indicazione all'uso della citicolina, nella patologia oculare, è basata su due presupposti principali:

- Effetto di neuroprotezione nei confronti soprattutto del danno ischemico della cellula nervosa.
- Effetto di modulazione della neurotrasmissione attraverso la sintesi di acetilcolina.

STUDIO SPERIMENTALE

E' stato recentemente concluso, presso l'U.O. di Oftalmologia del Policlinico S. Orsola di Bologna, diretta dal Prof. Emilio Campos, uno studio sperimentale il cui obiettivo primario è stato quello di verificare se un prodotto contenente CDP-colina per uso orale, migliorasse l'acuità visiva (AV) e la sensibilità al contrasto (SC) di individui *affetti* da ambliopia, come già osservato dopo somministrazione intramuscolare di 500 -1000 mg di CDP-colina. E' stato adottato un disegno per gruppi paralleli, in aperto, confrontando il prodotto di riferimento con la tradizionale terapia anti-ambliopica occlusiva.

Materiali e metodi

La popolazione in studio è risultata composta da 40 soggetti ambliopi di età compresa fra i 5 ed i 10 anni (media 7,5). Questa è stata suddivisa in due gruppi: il primo gruppo (Gruppo 1), composto di 22 soggetti, è stato sottoposto a trattamento con un prodotto contenente CDPcolina per uso orale (Cebrolux) associato a 2 ore di occlusione al giorno dell'occhio sano; il secondo gruppo (Gruppo 2), composto di 20 controlli, è stato sottoposto a trattamento con 2 ore di occlusione al giorno dell'occhio sano. Il follow-up è stato di 3 mesi. Sono state stabilite delle variabili di efficacia e variabili di tollerabilità sistemica.

Come variabile principale di efficacia è stata presa in considerazione l'acuità visiva (AV) dell'occhio ambliope misurata con «E» unite e come variabili di efficacia secondarie l'AV misurata con «E» separate dell'occhio ambliope, l'AV misurata con «E» unite e con «E» separate dell'occhio sano e la sensibilità al contrasto (SC) dell'occhio ambliope. Come variabile di tollerabilità/sicurezza è stata adottata l'incidenza degli eventi avversi

al trattamento. Nessun evento avverso è stato registrato durante la sperimentazione in nessuno dei due gruppi. La tollerabilità del prodotto è stata quindi giudicata eccellente.

E' stata effettuata una selezione dei soggetti per il loro arruolamento (visita 0) quindi tutti i soggetti reclutati sono stati visitati all'inizio dello studio (visita 1) e, durante questa prima visita, è stato consegnato loro il trattamento, diverso per i due gruppi. I soggetti sono stati, quindi riesaminati dopo un mese di trattamento (visita 2) e dopo 2 mesi dalla sospensione dello stesso (visita 3), come riportato nella tabella (*Tabella I*).

Per quanto riguarda il razionale del regime di dosaggio, la posologia della CDP-colina, per somministrazione orale è di 730 mg/kg al dì, nell'individuo adulto. In età pediatrica, nella fase plastica della visione e nel successivo periodo di accrescimento corporeo, il fabbisogno giornaliero di colina è più elevato e si ritiene che la quantità idonea da somministrare di CDP-colina, per ottenere gli effetti desiderati, sia di circa 40-80 mg/kg al dì. Per individui di peso compreso tra 10-20 kg,

TABELLA 1

Visita 0	VISITA I	VISITA 2	VISITA 3
	Valori basali	Dopo 1 mese <i>(dolo il trattamento)</i>	Dopo 3 mesi <i>(dopo 2 meri di sospensione)</i>
selezione del paziente	Esame obiettivo	Esame obiettivo	Esame obiettivo
verifica criteri eleggibilità	Esame fondo oculare	Esame fondo oculare	Esame fondo oculare
consenso informato			
arruolamento	AV	AV	AV
randomizzazione	SC	SC	SC
Giudizi globali			
	consegna del trattamento	ritiro del trattamento	

la dose di CDP-colina da somministrare dovrebbe essere di circa 800 mg/die e, per individui di 20-30 kg, dovrebbe essere di 1.200 mg/die. Tali dosi corrispondono a un regime posologico di 2 bustine/die e di 3 bustine/die rispettivamente, che sono state consegnate ai soggetti in studio, compresi nel gruppo 1 durante la visita 1.

Trasformazione dei dati

I dati relativi alla misurazione dell'AV, espressi in frazione di Snellen, sono stati convertiti in minuti di arco (MAR) e successivamente trasformati in forma logaritmica (LogMar). Su questi valori è stata eseguita l'analisi statistica.

Nella *Tabella 17* sono riportate le equivalenze tra frazioni di Snellen, MAR e LogMAR.

TABELLA II

Snellen	MAR	logMar
1	1	0,00
0,9	1,1	0,04
0,8	1,25	0,10
0,7	1,33	0,12
0,6	1,66	0,22
0,5	2	0,30
0,4	2,5	0,40
0,3	3,3	0,52
0,2	5	0,70
1	10	1,00

Statistica descrittiva

La popolazione sperimentale era composta da 42 soggetti eleggibili. Tutti i soggetti hanno completato la sperimentazione.

La statistica descrittiva è riportata nella *Tabella III*.

Statistica inferenziale

La popolazione sperimentale tendeva a disporsi secondo una curva di normalità (gaussiana). Anche se la misurazione della AV era stata raccolta con un ottotipo a frazioni di Snellen e quindi con valori non lineari, la trasformazione logaritmica permette, almeno a livello teorico, di applicare, ad una popolazione distribuita normalmente, test inferenziali di tipo parametrico (Fig. 1).

Preliminarmente è stata eseguita un'analisi per verificare l'omogeneità dei gruppi al tempo zero (valori basali) per l'età e la variabile principale di efficacia (AV «E» unite). Gli intervalli di confidenza 95% (IC95 %) della differenza dei valori basali tra i due gruppi includono lo zero e pertanto non sono indicatori di una differenza statisticamente significativa (*Tab. IV*). Per analizzare i risultati dello studio è stato adottato un modello di *one-way* ANOVA per dati parametrici, associata ad un test di *Tukey* per eseguire i confronti dei valori ottenuti dopo il trattamento (30 e 90 gg) verso i valori basali.

Risultati

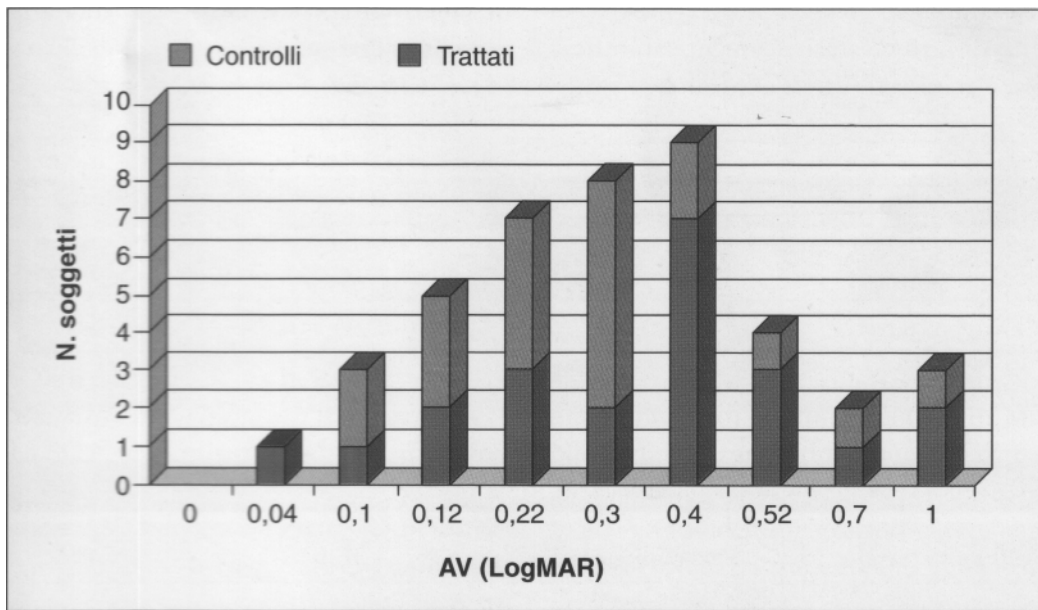
Variabile primaria di efficacia

AV dell'Occhio Ambliope misurata con «E» unite

Una variazione statisticamente significativa è stata osservata in entrambi i grup-

TABELLA III

	Occhio Ambliope			Occhio sano	
	Età (anni)	AV «E» unite (LogMAR)	AV «E» separate (LogMAR)	AV «E» unite (LogMAR)	AV «E» separate (LogMAR)
Trattati (22)					
Media	5,68	0,397	0,315	0,07	0,06
DS	2,38	0,251	0,271	0,106	0,089
Controlli (20)					
Media	5,9	0,313	0,238	0,02	0,02
DS	1,62	0,219	0,221	0,067	0,088



Distribuzione della popolazione in studio.

Figura 1

TABELLA IV

	Differenza trattati- controlli	IC 95%	P
Età	-0,22	-0,83 a 0,39	NS
AV «E» unite	0,88	-0,065 a 0,22	NS

pi al controllo dopo 30 giorni (Tab. V). Al controllo a 90 giorni il miglioramento dell'AV rispetto al basale è significativa solo per il gruppo trattati (Tab. VI; Figg. 2, 3).

Variabili secondarie di efficacia

AV dell'Occhio Ambliope misurata con «E» separate

I risultati ottenuti sono molto simili a quanto osservato per la AV misurata con «E» unite.

Una variazione statisticamente significativa è stata osservata in entrambi i gruppi al controllo dopo 30 giorni, mentre al controllo a 90 giorni il miglioramento dell'AV rispetto al basale è significativa solo per il gruppo trattati (Tab. VII; Figg. 4, 5).

AV dell'Occhio Sano con «E» unite e con «E» separate

Un miglioramento, anche se lieve, del visus nell'occhio sano è stato osservato sia dopo 30 che 90 giorni, per entrambe le misurazioni con «E» unite. Tuttavia le differenze non sono risultate significative (Tabb. VIII, IX; Figg. 6-9).

TABELLA V

30 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,21	-0,05 a -0,38	<0,01
Gruppo controlli	-0,20	-0,03 a -0,37	<0,01

TABELLA VI

90 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,26	-0,09 a -0,42	<0,01
Gruppo controlli	-0,16	+0,01 a -0,33	>0,05; NS

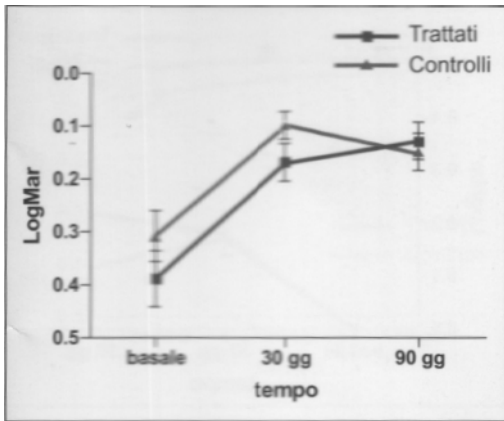


Figura 2

Andamento della AV («E» Unite) al tempo 0 (**basale**), dopo 30 gg di trattamento e dopo 60 **dalla sua sospensione**. I risultati sono **espressi in medie ±SEM**.

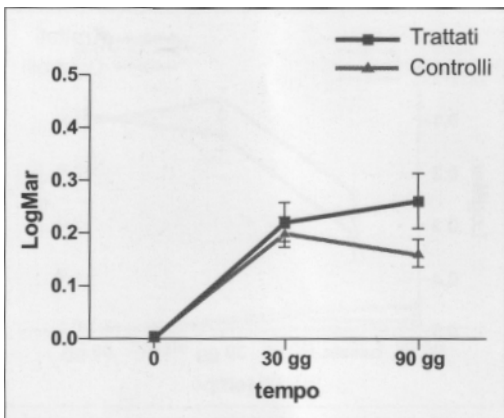


Figura 3

Variatione della AV («E» Unite) rispetto ai valori basali dopo 30 gg di trattamento e dopo 60 dalla sua sospensione. I risultati sono espressi in medie ±SEM.

TABELLA VII

30 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,19	-0,02 a -0,34	<0,01
Gruppo controlli	-0,17	-0,01 a -0,33	<0,05
90 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,22	-0,06 a 0,37	<0,001
Gruppo controlli	-0,13	+0,03 a 0,29	<0,05; NS

Sensibilità al contrasto dell'occhio ambliope La SC è stata misurata ad una unica frequenza spaziale, corrispondente alla massima AV. Pertanto i risultati ottenuti corrispondono a frequenze spaziali differenti: non risultando lineari non possono essere analizzati applicando una ANOVA. Sono stati pertanto analizzati mediante tavole di contingenza (test di McNemar), confrontando il numero di pazienti che presentavano un miglioramento all'interno dei due gruppi.

Il gruppo trattati presenta una più elevata percentuale di miglioramenti, ma tali differenze non risultano significative (Tab. X).

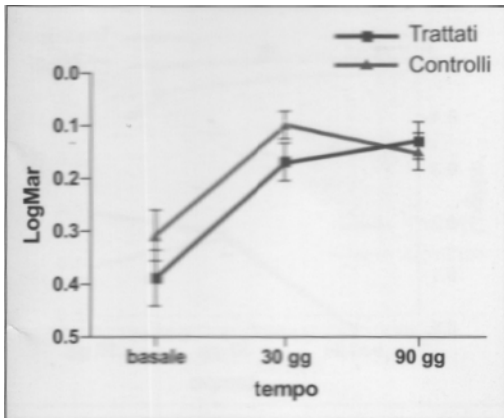


Figura 4

Andamento della AV («E» separate) al tempo 0 (basale), dopo 30 gg di trattamento e dopo 60 dalla sua sospensione. I risultati sono espressi in medie \pm SEM.

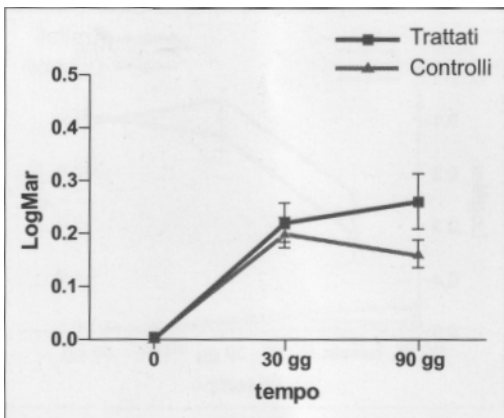


Figura 5

Variatione della AV («E» separate) rispetto ai valori basali dopo 30 gg di trattamento e dopo 60 dalla sua sospensione. I risultati sono espressi in medie \pm SEM.

Tabella VIII
AV «E» UNITE

30 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,03	+0,019 a -0,09	>0,05; NS
Gruppo controlli	-0,017	+0,04 a -0,07	>0,05; NS
90 gg vs basale	Variazione media	IC 95%	P
Gruppo trattati	-0,04	+0,016 a -0,099	>0,05; NS

Gruppo controlli	-0,02	+0,04 a -0,07	>0,05; NS
------------------	-------	---------------	--------------

**Tabella IX
AV «E» SEPARATE**

30 gg vs basale	Variazione media	IC95%	P
Gruppo trattati	-0,022	+0,03a -0,07	>0,05; NS
Gruppo controlli	-0,024	+0,03a -0,08	>0,05; NS
90 gg vs basale	Variazione media	1C95%	p
Gruppo trattati	-0,036	+0,01a -0,09	>0,05; NS
Gruppo controlli	-0,024	+0,03a -0,08	>0,05; NS