

## МОРФОЛОГИЧНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ ПОЛЗИ ОТ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПЪРВИЧНА ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА – ПЪРВИ РЕЗУЛТАТИ

Константина Кънчева<sup>1,2</sup>, Зорница Златарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>СОБАЛ – Бургас

<sup>2</sup>Категра „Очни болести и зрителни науки“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

<sup>3</sup>Категра „Оптометрия и професионални болести“, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

## MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF ORAL NUTRITIONAL SUPPLEMENTS IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA TREATMENT—FIRST RESULTS

Konstantina Kancheva<sup>1,2</sup>, Zornitsa Zlatarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Specialized Eye Hospital, Burgas

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology and Vision Sciences, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

<sup>3</sup>Department of Optometry and Occupational Diseases, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

**Цел:** Да се проучи ефектът от използването на хранителната добавка MieloOptik като аглювантна терапия при пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

**Материали и методи:** Това проучване включва резултати от изследвания на двете очи на 60 пациенти с ПОЪГ. Пациентите са случайно разделени в 2 групи от по 30 участници, на възраст 50-75 години, които провеждат топикална антиглаукомна терапия, като стойностите на ВОН са в границите между 14 до 21 mmHg. Пациентите от група А са приемали хранителната добавка миелооптик за период от 6 месеца. Тези от група Б не са приемали никакви хранителни добавки, които биха могли да повлияят положително или негативно резултатите от проучването. Всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед, включително: изследване на зрителна острота с най-добра корекция за всяко око поотделно, тонометрия по Голдман, офталмоскопия, гониоскопия, пахиметрия, автоматична компютърна периметрия (SAP) и оптична кохерентна томография (ОСТ), преди започване на проучването и след 6 месеца.

**Резултати:** След 6 месеца средното отклонение на средните стойности на MD при пациентите от група А е значително по-ниско с 0,59 ( $p < 0,05$ ) от тези в началото. PSD на група А са значително по-ниски с 0,69 ( $p < 0,05$ ) от тези в началото. MD и PSD значително ( $p < 0,05$ ) са намалели с течение на времето. Съответните параметри при пациентите от група В показват статистически значимо влошаване ( $p < 0,05$ ) по време на 6-месечния наблюдаван период.

**Заключение:** Тези резултати предполагат, че приемът на хранителната добавка миелооптик като съпътстваща антиглаукомна терапия изглежда ефективна за забавяне на прогресията на глаукома. Необходими са допълнителни проучвания върху по-голяма популация и с по-дълго проследяване за потвърждаване на това пилотно проучване.

**Ключови думи:** глаукома, MieloOptik, невропротекция, невродегенерация, SAP

### Адрес за кореспонденция:

Константина Кънчева  
Категра „Очни болести и зрителни науки“,  
Медицински университет – Варна  
ул. „Марин Дринов“ 55  
e-mail: konstantina\_kancheva@yahoo.de

### Address for correspondence:

Konstantina Kancheva  
Faculty of Medicine  
Medical University of Varna  
55 Marin Drinov St  
9002 Varna  
e-mail: konstantina\_kancheva@yahoo.de

## ABSTRACT

**Introduction:** Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy characterized by pathological degeneration of retinal ganglion cells (RGCs), with structural damage to the optic nerve and visual field loss.

**Aim:** To study the effect of the oral dietary supplement MieloOptik as an adjuvant therapy in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

**Materials and Methods:** This study included examination results of both eyes of 60 patients with POAG. The patients were randomly divided into 2 groups of 30 participants, aged 50–75 years, who were receiving topical anti-glaucoma therapy, with intraocular pressure (IOP) values between 14 and 21 mmHg. The patients from group A took the dietary supplement MieloOptik for a period of 6 months. Those in group B did not take any nutritional supplements that could positively or negatively affect the results of the study. All patients underwent a complete ophthalmological examination, including best-corrected visual acuity examination for each eye, Goldmann tonometry, ophthalmoscopy, gonioscopy, pachymetry, standard automated perimetry (SAP), and optical coherence tomography (OCT) at the start of the study and after 6 months.

**Results:** After 6 months, the mean deviation (MD) values from SAP in group A was statistically significantly lower ( $p < 0.05$ ), by 0.59, than those at baseline. The pattern standard deviation (PSD) values of group A were statistically significantly lower ( $p < 0.05$ ), by 0.69, than those at baseline. Both MD and PSD significantly ( $p < 0.05$ ) decreased over time. The corresponding parameters in group B patients showed a statistically significant deterioration ( $p < 0.05$ ) during the 6-month observation period.

**Conclusion:** These findings suggest that taking the nutritional supplement MieloOptik as adjuvant therapy for patients with POAG appears to be effective in slowing the progression of the disease. Further studies on a larger population and with longer follow-up are needed to confirm this pilot investigation.

**Keywords:** *glaucoma, MieloOptik, neuroprotection, neuroregeneration, SAP*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Глаукомата е хронична прогресивна оптична невропатия, характеризираща се с патологична дегенерация на ганглийни клетки на ретината (RGCs), със структурно увреждане на зрителния нерв и загуба на зрително поле (1).

Почти 8 милиона души имат загуба на зрение поради глаукома. От тях: 3,6 милиона са слепи, а 4,2 милиона имат умерено до тежко увреждане на зрението. Така глаукомата е класирана като втората водеща причина за слепота и четвъртата водеща причина за умерено и тежко увреждане на зрението и следователно най-честата причина за необратима слепота и втората най-честа причина за необратимо умерено и тежко увреждане на зрението (2).

Определянето на глаукомата като неврологично разстройство поради доказани изменения в зрителните пътища, в страничното коленчато тяло и зрителната кора (3), както и доказателствата за прогресия при някои пациенти, въпреки добрия контрол на основния рисков фактор – ВОН (4), показват, че стандартната хипотензивна терапия не е достатъчна (5). Това дава основание да се предполага, че невропротекцията може да играе терапевтична роля (алтернативна или адювантна) при това заболяване. Неврозащитата е терапевтичен подход, насочен към предотвратяване, забавяне или намаляване на смъртта на нервни клетки (6,7).

Редица молекули, витамини и хранителни добавки с невропротективни и невромодулаторни качества са били проучвани през годините. За целта на актуалното проучване е избрана хранителната добавка миелооптик. Тя се приема per os по една ампула дневно за период от 6 месеца. Една ампула

## INTRODUCTION

Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy characterized by pathological degeneration of retinal ganglion cells (RGCs), with structural damage to the optic nerve and visual field loss (1).

Almost 8 million people have vision loss due to glaucoma. A total of 3.6 million of those are blind and 4.2 million have moderate to severe visual impairment. Glaucoma is thus ranked as the second leading cause of blindness and the fourth leading cause of moderate and severe visual impairment, and, therefore, the most common cause of irreversible blindness and the second most common cause of irreversible moderate and severe visual impairment (2).

The definition of glaucoma as a neurological disorder, due to proven changes in the visual pathways, in the geniculate lateral nucleus and the visual cortex (3), as well as the evidence of progression in some patients, despite good control of the main risk factor—*intraocular pressure (IOP)* (4) show that standard hypotensive therapy is not sufficient (5). This suggests that neuroprotection may play a therapeutic role (alternative or adjuvant) in this disease. Neuroprotection is a therapeutic approach aimed at preventing, delaying, or reducing the death of nerve cells (6,7).

Several molecules, vitamins, and nutritional supplements with neuroprotective and neuromodulatory properties have been studied over the years. The dietary supplement MieloOptik was chosen for the purpose of this study. It is taken per os, one ampoule daily for a period of 6 months. One ampoule contains: curcumin 100 mg, uridine monophosphate 50 mg, lutein 10 mg, vitamin B3 10 mg NE, vitamin B6 6 mg, vitamin B1 4 mg, folic acid 400 µg, vitamin B12 10 µg.

Curcumin is a phytochemical compound extracted from the popular Indian spice turmeric (*Curcuma longa*). Over the past 50 years, in

съдържа: куркумин 100 mg, уридин монофосфат 50 mg, лутеин 10 mg, витамин B3 10 mg NE, витамин B6 6 mg, витамин B1 4 mg, фолиева киселина 400 µg, витамин B12 10 µg.

Куркуминът представлява фитохимично съединение, извлечено от популярната индийска подправка куркума (*Curcuma longa*). През последните 50 години *in vitro* и *in vivo* експерименти разкриват ролята на полифенолите и куркумина за профилактиката и лечението на много различни възпалителни заболявания и тумори поради доказаните му противовъзпалителни, антиоксидантни и антитуморни свойства (8).

Уридин монофосфат представлява един от четирите основни компонента в състава на РНК. Действа като коензим, участващ в синтеза на невронални структури, на глицеролипиди и миелиновата обвивка. Когато се приема като добавка, уридин монофосфатът лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има много по-добра бионаличност от хранителните източници (9,10). Действа регенериращо на невроните и има стимулиращи свойства върху мозъчната активност (11).

Лутеинът предпазва фоторецепторните клетки на ретината от вредното въздействие на светлината. Действа като антиоксидант и предотвратява липидната пероксидация (12). А оксидативният стрес доказано играе патогенна роля в ПОЪГ (13).

Витамин B1 (тиамин) участва в окислителното разграждане на въглехидратите, при което се осигурява енергия за клетките, а витамин B3 (ниацин) е важен за метаболизма на въглехидратите, мазнините и протеините, както и за предаване на междуклетъчните сигнали, участва в образуване на коензимите НАД и НАДФ.

Витамин B6 (пиридоксин) е важен фактор в множество метаболитни реакции на аминокиселините, глюкозата и липидите. Той участва в синтеза на сфинголипиди – съставка на миелиновата обвивка на аксоните и играе роля в биосинтеза на невротрансмитери. Витамин B6 е отговорен за поддържането на нормални нива на хомоцистеин, който генерира оксидативен стрес и индуцира апоптоза в ретиналните ганглийни клетки. По-високи нива на хомоцистеин са открити във вътреочната течност и на пациенти с ПОЪГ (14).

Витамин B9 (фолиева киселина) играе ключова роля в синтеза на ДНК и РНК. При дефицит се потиска синтезата на ДНК и клетъчното делене се нарушава. B9 повлиява активността на гените, участващи в регенерацията на нервните клетки, участва в протеиновия метаболизъм и играе ключова роля в разграждането на хомоцистеин. Производните на фолиевата киселина (фолати) са кофактори на голям брой ензими, участващи в синтеза на аминокиселини (14).

Витамин B12, известен също като кобаламин, е един от витамините, които са от съществено значение за синтеза на ДНК и производството на енергия. Необходим за правилното образуване на червени кръвни клетки и целостта на централната и периферната нервна система. Дефицитът може да доведе до повишаване на нивата на хомоцистеин, оптична невропатия и необратимо увреждане на нервната система (14).

Целта на проучването е да се изследва ефектът от използването на хранителната добавка MieloOptik като адювантна терапия при пациенти с първична откритоъгълна глаукома.

*in vitro* and *in vivo* experiments have revealed the role of polyphenols and curcumin in the prevention and treatment of many different inflammatory diseases and tumors due to its proven anti-inflammatory, antioxidant, and antitumor properties (8).

Uridine monophosphate is one of the four main components of RNA. It acts as a coenzyme involved in the synthesis of neuronal structures, glycolipids, and the myelin sheath. When taken as a supplement, uridine monophosphate easily crosses the blood-brain barrier and has much better bioavailability than dietary sources (9,10). It has a regenerative effect on neurons and has stimulating properties on the brain activity (11).

Lutein protects the photoreceptor cells of the retina from the harmful effects of light. It acts as an antioxidant and prevents lipid peroxidation (12). Oxidative stress has been proven to play a pathogenic role in primary open-angle glaucoma (POAG) (13).

Vitamin B1 (thiamine) participates in the oxidative breakdown of carbohydrates, which provides energy for the cells, and vitamin B3 (niacin) is important for the metabolism of carbohydrates, fats, and proteins, as well as for the transmission of intercellular signals, it also participates in the formation of coenzymes nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH).

Vitamin B6 (pyridoxine) is an important factor for many metabolic reactions of amino acids, glucose, and lipids. It participates in the synthesis of sphingolipids—a component of the myelin sheath of axons and plays a role in the biosynthesis of neurotransmitters. Vitamin B6 is responsible for maintaining normal levels of homocysteine, which generates oxidative stress and induces apoptosis in retinal ganglion cells. Higher levels of homocysteine have been found in the intraocular fluid of patients with POAG as well (14).

Vitamin B9 (folic acid) plays a key role in the synthesis of DNA and RNA. In case of deficiency, DNA synthesis is suppressed, and cell division is impaired. B9 affects the activity of genes involved in the regeneration of nerve cells, participates in protein metabolism, and plays a key role in the breakdown of homocysteine. Derivatives of folic acid (folates) are co-factors of many enzymes involved in the synthesis of amino acids (14).

Vitamin B12, also known as cobalamin, is one of the vitamins essential for DNA synthesis and energy production. It is necessary for the proper formation of red blood cells and the integrity of the central and peripheral nervous system. Deficiency can lead to increased homocysteine levels, optic neuropathy, and irreversible damage to the nervous system (14).

## AIM

The purpose of the study is to investigate the effect of the dietary supplement MieloOptik as an adjuvant therapy in patients with POAG. MATERIALS AND METHODS

In the present prospective study, 60 patients were randomly divided into 2 groups (A and B), each of which included 15 women and 15 men aged 50 to 75 years, who were diagnosed with POAG and receiving topical antiglaucoma therapy. The study was conducted at the Specialized Eye Hospital in Burgas, and the candidates were selected among outpatient, dispensary, and hospitalized patients with POAG from the Mladost Medical Center, the Dr. Ivanovi Center, and the Specialized Eye Hospital, Burgas.

## МЕТОДИ

В настоящото проспективно проучване участваха 60 пациенти, които са случайно разделени в 2 групи (А и Б), всяка от които включва 15 жени и 15 мъже на възраст 50 до 75 години, които са диагностицирани с ПОЪГ и провеждат топикална антиглаукомна терапия. Проучването се провежда в СОБАЛ – Бургас, като кандидатите са подбрани сред амбулаторни, диспансеризирани и хоспитализирани пациенти с ПОЪГ от Медицински център „Младост“, Очна клиника „Д-р Иванови“ и СОБАЛ – Бургас.

Проучването се провежда спрямо етичните норми и стандарти с разрешение на Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Варна – Протокол/Решение номер 103 от дата 27.05.21.

Информирано съгласие е подписано от всеки пациент след детайлно разяснение на същността и процедурата на проучването.

В началото на проучването на всички пациенти е направен пълен офталмологичен преглед, включително измерване на ВОН с апланационна тонометрия по Голдман, гониоскопия, офталмоскопия, автоматична компютърна периметрия (SAP). Тонометрията по Голдман е извършвана между 14 и 16 ч.; SAP е извършена с Humphrey Field Analyzer (HFAII, Carl Zeiss), с размер на стимула III, със стандартен алгоритъм Swedish interactive threshold (SITA) и програма 30-2. При всички пациенти заболяването глаукома е контролирано с топикална антиглаукомна терапия и ВОН е със средна стойност за група А 14,2 mmHg (SD 1,14), а за група Б 13,9 (SD 1,31) mmHg.

Пациентите са случайно разделени в 2 групи: група А включва тези, които приемат миелооптик, а група Б – тези, които не приемат никакви хранителни добавки. Оралната терапия с миелооптик се провежда спрямо предложената от производителя дозировка (производител – Plantapol, Испания, вносител Naturpharma, България), по една ампула дневно за период от 6 месеца.

Следните критерии за изключване бяха съблюдавани: най-добра зрителна острота с корекция (BCVA) < 0,5, намалена прозрачност на очните среди (катаракта, хемофталам), съпътстващи невродегенеративни заболявания или заболявания на задния очен сегмент, които могат да повлияят резултатите на SAP, алергия или непоносимост към съставките на използваните хранителни добавки, отказ от участие в проучването.

През периода от 6 месеца нямаше отпаднали от проучването пациенти и никой не докладва за дискомфорт или странични ефекти вследствие на приема на хранителните добавки.

След изтичане на периода от 6 месеца всички пациенти от двете групи бяха подложени на същите изследвания, които бяха проведени в началото на проучването. Параметрите, които бяха взети под внимание, са следните: MD и PSD, измерени със SAP. В статистическия анализ са включени по две очи на всеки пациент с билатерално диагностицирана ПОЪГ.

## СТАТИСТИЧЕСКО ОЦЕНЯВАНЕ

Всички анализи бяха извършени с помощта на софтуер SPSS (IBM Corp. Армонк, Ню Йорк) версия 19.0. За всички тестове нивото на значимост беше определено на  $p < 0.05$ .

Изпълнението на изискванията за данни за параметричен анализ (нормалност и хомогенност на дисперсията) се оценява чрез специфични тестове (Колмогоров–Смирнов и Ливайн). Групи А и Б бяха сравнени с еднофакторен ANOVA за всеки параметър.

The study was conducted in accordance with ethical norms and standards, approved by the local Committee on Ethics of Scientific Research of the Medical University of Varna with Protocol/Decision No. 103 from 27.05.21.

An informed consent was signed by each patient after a detailed explanation of the nature and procedure of the study.

At the beginning of the study, all patients underwent a complete ophthalmological examination, including IOP measurement with Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, ophthalmoscopy, standard automated perimetry (SAP). Goldmann tonometry was performed between 2 and 4 pm; SAP was performed with a Humphrey Field Analyzer (HFAII, Carl Zeiss), with stimulus size III, with a standard Swedish interactive threshold algorithm (SITA), and program 30-2. In all patients, the disease was controlled with topical antiglaucoma therapy and the IOP averaged 14.2 (SD 1.14) mmHg for Group A and 13.9 mmHg (SD 1.31) for Group B.

The patients were randomly divided into 2 groups: group A included those taking MieloOptik, and group B included those, who did not take any nutritional supplements. The oral therapy with MieloOptik was carried out according to the dosage suggested by the manufacturer (manufacturer: Plantapol Spain, importer: Naturpharma Bulgaria)—one ampoule per day for a period of 6 months.

The following exclusion criteria were observed: best-corrected visual acuity (BCVA) < 0.5, reduced transparency of the ocular media (cataract, hemophthalmos), other neurodegenerative diseases or diseases of the posterior segment of the eye that may affect SAP results, allergy or intolerance to the ingredients of the food supplements used, refusal to participate in the study.

During the 6-month period, there were no patients who dropped out of the study, and no one reported discomfort or side effects as a result of the nutritional supplements.

After the 6-month period, all patients in both groups underwent the same examinations that were performed at the beginning of the study. The parameters that were considered are the following: mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) measured with SAP. Two eyes of each patient with bilaterally diagnosed POAG were included in the statistical analysis.

## STATISTICAL EVALUATION

All analyses were performed using the SPSS software (IBM Corp. Armonk, NY) version 19.0. For all tests, the level of significance was set at  $p < 0.05$ .

The fulfillment of data requirements for parametric analysis (normality and homogeneity of variance) was assessed by specific tests (Kolmogorov-Smirnov and Levine). Groups A and B were compared by one-way factorial ANOVA for each parameter. Intra-group variation of parameters was assessed with Student's t-test for repeated measures. In addition, the following methods were applied: descriptive analysis, variance analysis, graphical analysis, and Pearson correlation analysis.

## RESULTS

Tables 1 and 2 present a statistical comparison of demographic data, MD and PSD parameters for group A and group B, before and after initiation of MieloOptik therapy. During the follow-up period, patients in group A showed effective improvement in the perimetric parameters compared to those in group B not receiving the MieloOptik supplement as MD decreased by 11% and PSD decreased by 17%. The patients in

Вътрешногрупово времево изменение на параметрите беше оценено с t-теста на Стюджънт за повтарящи се измервания. В допълнение бяха приложени следните методи: дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ и корелационен анализ на Pearson.

## РЕЗУЛТАТИ

Table 1. Parameters examined at the start of the study.

Parameter	Group A—0 months		Group B—0 months	
	Mean	SD	Mean	SD
Age	65,77	7,31	64,5	7,92
Sex (M/F)	15/15		15/15	
MD	-5,35	4,83	-3,78	3,29
PSD	4,02	2,84	3,07	2,08

В таблица 1 и 2 е представено статистическо сравнение на демографските данни и параметрите MD и PSD от SAP за група А и група В преди и след започване на терапия с миелооптик.

През периода на проследяване пациентите от група А показват, че имат ефективно подобряване на периметричните показатели в сравнение с тези от група В, неприемащи добавката миелооптик, като MD се е понижило с 11% ,а PSD се е намалило със 17%. Докато при пациентите от група В има влошаване на съответните показатели в сравнение с тези от група А за същия период със статистическа значимост 95%, като MD се е повишило с 4%, PSD се е увеличило с 16%. Оказва се, че двете групи нямат статистически значима разлика относно възрастта на пациентите ( $p = 0,1$ ).

Следващите фигури 1 и 2 показват сравнение на средните стойности на MD и съответно PSD, измерени с SAP за пациенти, приемащи миелооптик (група А) и пациенти, които не са подложени на терапия с миелооптик (група В), преди започване на терапия и на 6 месеца. От диаграма 1 се вижда влошаване на показателя MD при пациентите от група В, а от диаграма 2 се вижда влошаване на показателя PSD при пациентите от група В. Анализът на корелационните връзки, базирани на корелационния коефициент на Пирсън по изследваните параметри на групите А и В в началото и след 6 месеца показва, че MD и PSD са в много висока статистически значима корелация с 95% вероятност със съответните си стойности след 6 месеца – 0,98 и 0,93 за група А; 0,998 и 0,99 за група В. Следователно положителното изменение е настъпило за всички пациенти от група А поради приема на миелооптик, а влошаване на съответните параметри е настъпило при всички пациенти за група В. Наблюдава се статистически значима корелационна връзка между двоиците критерии MD и PSD и за двете изследвани групи. Възрастта и полът не са определящи и за двете групи в началото на изследването. Началните стойности на MD за група А са в статистически значима силна отрицателна корелация съответно -0,74 и -0,78 ( $p=0,0001 \leq 0,05$ ) с началните стойности на PSD и със стойностите на PSD след 6-месечния период. Стойностите на MD след 6 месеца за група А са в статистически значима силна отрицателна

group B had a worsening of the corresponding parameters compared to those in group A over the same period with a statistical significance of 95%, with MD increasing by 4%, and PSD increasing by 16%. It turns out that the two groups do not have a statistically significant difference regarding the age of the patients ( $p = 0.1$ ).

The following Fig. 1 and Fig. 2 show a comparison of the mean values of MD and PSD, respectively, measured with SAP for patients

Table 2. Parameters examined six months after the start of the study.

Parameter	Group A—6 months		Group B—6 months	
	Mean	SD	Mean	SD
Age	67	7,31	65,07	7,92
Sex (M/F)	15/15		15/15	
MD	-4,76	4,47	-3,93	3,36
PSD	3,33	2,39	3,3	2,19

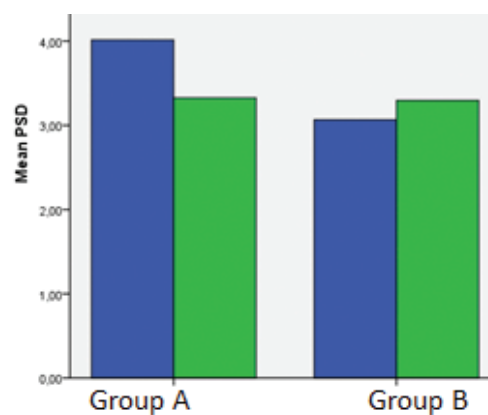


Fig. 1. Comparison of mean MD values for group A and group B.

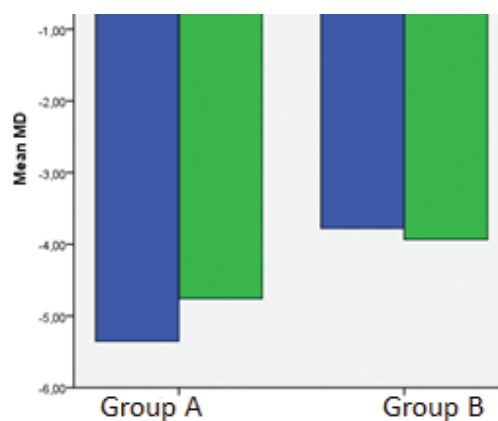


Fig. 2. Comparison of mean PSD values for group A and group B.

taking MieloOptik (group A) and patients not undergoing therapy with MieloOptik (group B) before starting therapy and at 6 months. Fig. 1 shows deterioration of MD in Group B patients and Fig. 2 shows deterioration of PSD in Group B patients. The analysis of the correlations based on the Pearson correlation coefficient for the observed parameters of groups A and B at the start and after 6 months shows that MD and PSD have a very high statistically significant correlation with 95% probability with their respective values after 6

корелация, съответно  $-0,72$  и  $-0,81$  ( $p=0,0001 \leq 0,05$ ) с началните стойности на PSD и със стойностите на PSD след 6-месечния период. Началните стойности на MD за група В са в статистически значима силна отрицателна корелация, съответно  $-0,84$  и  $-0,841$  ( $p=0,0001 \leq 0,05$ ) с началните стойности на PSD и със стойностите на PSD след 6-месечния период. Стойностите на MD след 6 месеца за група

Table 3. MD growth rate of group A and group B after the first six-month period.

MD growth rate at the end of a 6-month period	Group A	Group B
N	30	30
Min	-0.86	-0.88
Max	3.22	0.05
Mean	0.93730	-0.1558
SD	15/15	0.23861

В са в статистически значима силна отрицателна корелация, съответно  $-0,83$  и  $-0,836$  ( $p=0,0001 \leq 0,05$ ) с началните стойности на PSD и със стойностите на PSD след 6-месечния период. Коефициентът алфа на Кронбах има стойности над 0,9 по всички критерии и за двете групи, което показва, че скалата е надеждна. Получената р-стойност е по-малка или равна на предварително зададената от изследователя стойност на алфа  $\alpha$  (обикновено  $\alpha = 0.05$ ), следователно получените резултати са статистически значими.

Следващите таблици 3 и 4 показват темпа на прогресия на MD и PSD за шестмесечния период за двете изследвани групи. MD за група А се е подобрило с 0,59 dB/6 месеца, а MD за група В се е влошило с 0,15 dB/6 месеца, т.е. отчита се бавна прогресия. PSD за група А се е подобрило с 0,69 dB/6 месеца. PSD за група В се е влошило с 0,23 dB/6 месеца, т.е. отново се отчита бавна прогресия. Таблица 5 показва резултатите от прилагането на t-теста на Стюдънт за сравнение на темповете на промяна на стойностите на MD и PSD за двете групи за шестмесечния период, които са статистически значими ( $p < 0.05$ ).

Следователно в група А (пациенти с миелооптик) темпът на прогресия на MD и PSD за 6 месеца е статистически значимо по-малък ( $p=0,0001 \leq 0,05$ ) в сравнение с група В без миелооптик при еднакви други условия – приблизително еднакво ВОН (група А – средно 14,2 mmHg, а за група В – средно 13,9 mmHg), приблизително еднаква възраст на пациентите (за група А – средната възраст е 65,8 години, а за група В – 64,5) и еднакво разпределение по пол за двете групи – 15 мъже и 15 жени.

## ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Експерименталните и клиничните данни показват, че пероралната доза с куркумин се понася добре и е доказано безопасна за хората, което се потвърди и при конкретното клинично проучване. Има доказателства за неврозащитния ефект на куркумина върху ганглийните клетки на ретината, както и за инхибирането на оксидативния стрес и положителното му влияние върху

months—0.98 and 0.93 for group A; 0.998 and 0.99 for group B. Therefore, the positive change occurred for all patients from group A due to MieloOptik, and a deterioration of the corresponding parameters occurred for all patients from group B. A statistically significant correlation was observed between the pairs of the MD and PSD criteria for both studied groups. Age and gender were not significant for both groups at the start of the study. Baseline MD values for group

Table 4. PSD growth rate of group A and group B after the first six-month period

PSD growth rate at the end of a 6-month period	Group A	Group B
N	30	30
Min	-3.45	0.00
Max	0.43	0.88
Mean	-0.6883	0.2293
SD	1.09060	0.27557

А were statistically significantly strongly negatively correlated  $-0.74$  and  $-0.78$  ( $p = 0.0001 \leq 0.05$ ) with baseline PSD values and with PSD values after 6 months. The MD values after 6 months for group A were in a statistically significant strong negative correlation,  $-0.72$  and  $-0.81$  ( $p = 0.0001 \leq 0.05$ ), with baseline PSD values and with PSD values after the 6-month period. The baseline MD values for group B were statistically significantly strongly negatively correlated,  $-0.84$  and  $-0.841$  ( $p = 0.0001 \leq 0.05$ ), with baseline PSD values and with PSD values after the 6-month period. The MD values after 6 months for group B were respectively in a statistically significant strong negative correlation,  $-0.83$  and  $-0.836$  ( $p = 0.0001 \leq 0.05$ ), with baseline PSD values and with PSD values after 6 months. Cronbach's alpha coefficient had values above 0.9 across all criteria for both groups, indicating that the scale was reliable. The obtained p-value was less than or equal to the researcher's predetermined value of alpha ( $\alpha$ ) (usually  $\alpha = 0.05$ ), therefore the obtained results were statistically significant.

The following Tables 3 and 4 show the rate of progression of MD and PSD for the 6-month period for the two observed groups. The MD parameter for group A improved by 0.59 dB/6 months and the MD parameter for group B deteriorated by 0.15 dB/6 months, i.e., it was showing a slow progression of the disease. The PSD parameter for group A improved by 0.69 dB/6 months, and the PSD parameter for group B deteriorated by 0.23 dB/6 months, i.e., it was showing slow progression again.

Table 5 shows the results of applying the Student's t-test to compare the rates of progression of MD and PSD values for the two groups for the six-month period, which are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ). Therefore, in group A (patients with MieloOptik) the rate of progression of MD and PSD in 6 months is statistically significantly lower ( $p = 0.0001 \leq 0.05$ ) compared to group B without MieloOptik, under equal other conditions—approximately equal IOP (group A: average 14.2 mmHg, group B: average 13.9 mmHg), approximately the same age of the patients (group A: average age of 65.8 years, group B: average age of 64.5) and equal gender distribution for both groups—15 men and 15 women.

Table 5. Statistical significance of MD and PSD progression rates of the two groups after 6 months.

PSD growth rate at the end of a 6-month period	MD progression rate at the end of the 6th month period	PSD progression rate at the end of the 6th month period
t	4.241	-4.468
Sig. (2-tailed)	0.00	0.00
Mean Difference	0.74883	-0.91767
Std. error difference	0.17658	0.20537

митохондриалната дисфункция (8,15,16). Al N, Çakir A и съавтори докладват през 2020 за антиоксидантните свойства на уридина в неонатален модел на пълх с хипероксично мозъчно увреждане (17). Lem DW и съавтори (2021 г.) съобщават за неврозащитни свойства на лутеина и положителното му влияние върху оцеляването на ганглийните клетки на ретината и запазването на синаптичната активност. В клиничните проучвания се наблюдава защитна тенденция при по-голяма диетична консумация на каротеноиди при пациенти с риск от развитие на глаукома. По-високите нива на каротеноиди в макуларния пигмент са до голяма степен свързани с подобро зрительно възприятие при глаукомно болни. Данните предполагат, че терапията с каротеноидни витамини има синергични невропротективни ползи и има капацитета да служи като допълнителна терапия при лечението на глаукома (18). Не се откриват проучвания, които да докладват негативен или липса на ефект при добавяне на куркумин, уридин или лутеин към терапията на пациенти с ПОЪГ. Установена е връзка между дефицита на тиамин (витамин В1) и зрителните невропатии и се съобщава, че пациентите с ПОЪГ имат по-ниско ниво на В1 (19). Ramdas WD и съавтори (2012 г.) установяват протективен ефект на витамин В1 върху ПОЪГ, който е независим от ВОН, и докладват, че има връзката между дефицита на витамин В1 и дегенерацията на ганглийните клетки на мозъка и гръбначния мозък при опити с животни и между дефицита на витамин В1 и намалената дебелина на слоя ганглийни клетки на ретината при пълховете. Освен това връзката между дефицита на витамин В1 и други оптични невропатии е добре установена (20). Синтетично производно на витамин В1, сулбутиамин, има невропротективен ефект върху ганглийните клетки на ретината, вероятно поради неговите антиапоптотични свойства (21). Проучвания подкрепят връзката между ниския прием на ниацин и глаукома. Научни данни показват, че никотинамидът намалява увреждането на ретината, причинено от исхемия, подобрява ендотелната функция и действа като антиоксидант. Той подкрепя функциите на нервната система, аксоналния транспорт и връзката между отделните неврони и има невропротективен ефект (22). Türkyilmaz и колеги (2013) показват, че пациентите с дефицит на витамин В12 имат по-тънък слой нервни влакна на ретината в сравнение с контролите (23). Проучвания са открили подобрене на зрителното поле с добавяне на витамин В12 при глаукомно болни (24).

За разлика от положителния ефект на комплексната добавка в конкретното проучване и цитираните по-горе източници, други

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Experimental and clinical data show that the oral dose of curcumin is well tolerated and proven to be safe in humans, which was confirmed in the specific clinical study. There is evidence for the neuroprotective effect of curcumin on retinal ganglion cells, as well as for the inhibition of oxidative stress and its positive influence on mitochondrial dysfunction (8,15,16). Al N, Çakir A and co-authors reported in 2020 the antioxidant properties of uridine in a neonatal hyperoxic brain injury rat model (17). Lem DW et al. (2021) reported the neuroprotective properties of lutein and its positive influence on retinal ganglion cell survival and preservation of synaptic activity. In clinical trials, a protective trend was observed with greater dietary carotenoid consumption in patients at risk of developing glaucoma. Higher levels of carotenoids in the macular pigment are largely associated with improved visual perception in glaucoma patients. Data suggest that carotenoid vitamin therapy has synergistic neuroprotective benefits and could be an additional therapy in the treatment of glaucoma (18). No studies that reported a negative or lack of efficiency of adding curcumin, uridine, or lutein to the therapy of patients with POAG were found.

A relationship between thiamine (vitamin B1) deficiency and optic neuropathies has been established, and patients with POAG have been reported to have lower levels of B1 (19). Ramdas WD et al. (2012) found a protective effect of vitamin B1 on POAG that was independent from IOP and reported that there was an association between vitamin B1 deficiency and degeneration of brain and spinal cord ganglion cells in animal experiments, and between deficiency of vitamin B1 and reduced retinal ganglion cell layer thickness in rats. Additionally, the association between vitamin B1 deficiency and other optic neuropathies is well stated (20).

A synthetic derivative of vitamin B1, sulbutiamine, has a neuroprotective effect on retinal ganglion cells, possibly due to its antiapoptotic properties (21). Studies support a connection between low niacin intake and glaucoma. Scientific evidence shows that nicotinamide reduces retinal damage caused by ischemia, improves endothelial function, and acts as an antioxidant. It supports the functions of the nervous system, axonal transport, and the connection between neurons, and has a neuroprotective effect (22). Türkyilmaz and colleagues (2013) showed that patients with vitamin B12 deficiency had a thinner retinal nerve fiber layer compared to controls (23). Studies have found visual field improvement with vitamin B12 supplementation in glaucoma patients (24).

In contrast to the positive effect of complex supplement in the particular study and the sources cited above, others report no difference in serum levels of B6, B9, and B12 (25, 26–29). Roedl JB and co-authors (2007) prove the presence of elevated levels of homocysteine in the intraocular fluid of patients with POAG (28), but Leibovitz H et al. and Rössler CW et al. found no such connection. (30,31). Giacconi JA et al. did not report an association between dietary intake of B3, B6, or B9 and POAG in 2012 after the Osteoporotic Fracture Study (32).

Prospective observation of patients with POAG on topical antiglaucoma therapy showed promising results after intake of the dietary supplement MieloOptik. The data observed in this study show that MieloOptik has a delaying effect on the progressive deterioration of MD and PSD parameters measured with SAP after 6 months. The study showed that the MieloOptik supplement was proven to be effective, with a statistical significance of 95%, in slowing the

докладват за липса на разлика в серумните нива на B6, B9 и B12 (25, 26-29). Roedl, J.B. и съавтори (2007 г.) доказват наличието на завишени нива на хомоцистеин във вътреочната течност на пациенти с ПОЪГ (28), но Leibovitzh, H. и et al. и Rössler, C.W. и et al. не намират такава връзка (30,31), както и Giacopini, J.A. и et al. не докладват през 2012 г. след проучването за остеопоротични фрактури за асоциация между диетичния прием на B3, B6 или B9 и ПОЪГ (32).

Проспективното наблюдение над пациенти с ПОЪГ на топикална антиглаукомна терапия показва обещаващи резултати при добавяне на хранителната добавка миелооптик. Данните, наблюдавани в това проучване, показват, че миелооптик има ефект на забавяне на прогресивното влошаване на параметрите MD и PSD, измерени с SAP след 6 месеца. Изследването показва, че добавката миелооптик е доказана като ефективна със статистическа значимост 95% при забавяне прогресията на увреждане на зрителния нерв при пациенти с глаукома. Анализът на общите промени в параметрите на група А е в положителна посока, докато за тези от група В – са в посока на влошаване на съответните параметри.

Едно от ограниченията на даденото проучване се дължи на хетерогенността на стадия на ПОЪГ на пациентите, но от друга страна това представя реалистично популацията на болните от глаукома.

Данните, анализирани в това проучване, идват от оценките, извършвани при рутинни прегледи. Важно е да се отбележи, че това е случайно, сравнително проучване и следователно може да се вземе предвид силата на представения статистически анализ. За да се подобри това проучване, то би било полезно към това да се добавят нови методи на изследване на зрителния нерв и такива със сигурност ще бъдат добавени в бъдеще към проучвания от тази група, както и да се извърши сравнителен анализ на параметрите на двете групи след по-дългосрочен прием на миелооптик.

В заключение, въпреки необходимостта от по-продължително наблюдение и по-голям брой пациенти, данните до момента потвърждават, че оралното прилагане на миелооптик като адювантна терапия при ПОЪГ има положителен ефект за пациентите в различни стадии на заболяването.

progression of optic nerve damage in glaucoma patients. The analysis of the general changes in the parameters of group A showed positive trends, while for those of group B—they were towards deterioration of the corresponding parameters.

One of the limitations of this study is the heterogeneity of the POAG stage of the patients, but on the other hand, it realistically represents the patient population.

The data analyzed in this study came from assessments performed at routine examinations. It is important to note that this is a randomized, comparative study, and therefore the presented statistical analysis can be considered worthy. In order to improve this study, it would be beneficial to add new methods of optic nerve examination and these will surely be added in the future to studies of this group, as well as to perform a comparative analysis of the parameters of the two groups after longer-term intake of MieloOptik.

In conclusion, despite the need for longer follow-up and a larger number of patients, the data so far confirm that the oral administration of MieloOptik as an adjuvant therapy in POAG has a positive effect for patients at different stages of the disease.

## REFERENCES

1. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2183-93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e130-43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3.
3. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*. 2020;12(3):793. doi:10.3390/nu12030793
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9.
5. Fogagnolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):947-59. doi: 10.1517/13543784.2011.579901.
6. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):724-30. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027.
7. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can. J. Ophthalmol*. 2007;42(3):396-8. doi: 10.3129/i07-045.
8. Pescosolido N, Giannotti R, Plateroti AM, Pascarella A, Nebbioso M. Curcumin: therapeutical potential in ophthalmology. *Planta Med*. 2014;80(4):249-54. doi: 10.1055/s-0033-1351074.
9. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC12 [corrected]. *Neuroscience*. 2005;134(1):207-14. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.050.



10. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev.* 2006;52(2):389-97. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.05.001.
11. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J.* 2008;22(11):3938-46. doi: 10.1096/fj.08-112425.
12. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging.* 2014;9:637-52. doi: 10.2147/CIA.S52662.
13. Zanon-Moreno V, Marco-Ventura P, Lleo-Perez A, Pons-Vazquez S, Garcia-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, et al. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17(4):263-8. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a7f.
14. Adornetto A, Rombolà L, Morrone LA, Nucci C, Corasaniti MT, Bagetta G, et al. Natural products: evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma. *Nutrients.* 2020;12(10):3158. doi: 10.3390/nu12103158.
15. Wang L, Li C, Guo H, Kern TS, Huang K, Zheng L. Curcumin inhibits neuronal and vascular degeneration in retina after ischemia and reperfusion injury. *PLoS One.* 2011;6(8):e23194. doi: 10.1371/journal.pone.0023194.
16. Matteucci A, Frank C, Domenici MR, Balduzzi M, Paradisi S, Carnovale-Scalzo G, et al. Curcumin treatment protects rat retinal neurons against excitotoxicity: effect on N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca(2+) increase. *Exp Brain Res.* 2005;167(4):641-8. doi: 10.1007/s00221-005-0068-0.
17. Al N, Çakir A, Koç C, Cansev M, Alkan T. Antioxidative effects of uridine in a neonatal rat model of hyperoxic brain injury. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):2059-66. doi: 10.3906/sag-2002-14.
18. Lem DW, Gierhart DL, Davey PG. Carotenoids in the management of glaucoma: a systematic review of the evidence. *Nutrients.* 2021;13(6):1949. doi: 10.3390/nu13061949.
19. Asregadoo ER. Blood levels of thiamine and ascorbic acid in chronic open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol.* 1979;11(7):1095-100.
20. Ramdas WD, Wolfs RC, Kieft-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, et al. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):385-93. doi: 10.1007/s10654-012-9672-z.
21. Kang KD, Majid AS, Kim KA, Kang K, Ahn HR, Nho CW, et al. Sulbutiamine counteracts trophic factor deprivation induced apoptotic cell death in transformed retinal ganglion cells. *Neurochem Res.* 2010;35(11):1828-39. doi: 10.1007/s11064-010-0249-5.
22. Jung KI, Kim YC, Park CK. Dietary niacin and open-angle glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients.* 2018;10(4):387. doi: 10.3390/nu10040387.
23. Türkyilmaz K, Oner V, Ozkasap S, Sekeryapan B, Dereci S, Durmus M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with iron deficiency anemia. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(2):217-22. doi: 10.5301/ejo.5000206.
24. Sasaki T, Murata M, Amemiya T. Effect of long-term treatment of glaucoma with vitamin B-12. *Glaucoma.* 1992;14:167-70.
25. Belmonte A, Tormo C, Lopez N, Villalba C, Fernandez C, Hernandez F. Vitamins A, E, B12 and folate levels in different types of glaucoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:S816.
26. Cumurcu T, Sahin S, Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2006;6:6. doi: 10.1186/1471-2415-6-6.
27. Xu F, Zhao X, Zeng SM, Li L, Zhong HB, Li M. Homocysteine, B vitamins, methylenetetrahydrofolate reductase gene, and risk of primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2493-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.025.
28. Roedel JB, Bleich S, Reulbach U, von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Rejdak R, et al. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(4):445-50. doi: 10.1007/s00702-006-0556-9.
29. Li J, Xu F, Zeng R, Gong H, Lan Y. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR, and risk of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(2):e94-8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000269.
30. Leibovitz H, Cohen E, Levi A, Kramer M, Shochat T, Goldberg E, Krause I. Relationship between homocysteine and intraocular pressure in men and women: A population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4858. doi: 10.1097/MD.0000000000004858.
31. Rössler CW, Baleanu D, Reulbach U, Lewczuk P, Bleich S, Kruse FE, et al. Plasma homocysteine levels in patients with normal tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2010;19(9):576-80. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181ca7c90.
32. Giacconi JA, Yu F, Stone KL, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley JA, et al. The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(4):635-44. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.048.