

***Studio Preliminare di Efficacia
di un nutraceutico a base di Acido Lipoico,
Vitamina B₁, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂,
Vitamina E e Magnesio, in pazienti
con PND sensori/motoria a carattere assonale***

B. Ciccone¹

¹ Neurofisiopatologo, M.D.
Ambulatorio di Neurologia, Neurofisiopatologia e Neuropsicologia, - Saviano (NA)
già Resp U.O. Neurologia Istituto Ospedaliero del Sud, Pomigliano d'Arco (NA)

Studio Preliminare di Efficacia di un nutraceutico a base di Acido Lipoico, Vitamina B₁, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina E e Magnesio, in pazienti con PND sensori/motoria a carattere assonale

B. Ciccone¹

¹ Neurofisiopatologo, M.D.

Ambulatorio di Neurologia, Neurofisiopatologia e Neuropsicologia, - Saviano (NA)
già Resp U.O. Neurologia Istituto Ospedaliero del Sud, Pomigliano d'Arco (NA)

ABSTRACT

La polineuropatia diabetica (PND) è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica. Le modalità diagnostiche includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici e lo studio elettroneurografico (ENG) dei nervi lunghi. Abbiamo, quindi, condotto uno studio osservazionale su pazienti diabetici, il cui scopo era dimostrare l'efficacia di un prodotto nutraceutico a base di Acido Lipoico, Vitamina B₁, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina E e Magnesio (ECUNERV - Ecupharma s.r.l.), sia rispetto alla modificazione dei punteggi delle scale del dolore neuropatico, sia alle eventuali modificazioni dei parametri elettroneurografici dei nervi lunghi studiati (ampiezza SAP e MAP). I risultati confermano quanto già noto in letteratura e cioè che nei soggetti diabetici affetti da PND l'utilizzo di nutraceutici specifici aiuta a ridurre l'intensità del

dolore neuropatico. Il dato nuovo e interessante è che l'utilizzo del nutraceutico oggetto dello studio, in più della metà di questi pazienti, ha migliorato anche i valori di ampiezza dei SAP e dei MAP dei nervi lunghi esaminati all'esame ENG.

INTRODUZIONE

La polineuropatia diabetica (PND) è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente, attribuibile, nei pazienti diabetici, ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare^{1,2}. Applicando la definizione di dolore neuropatico dell'International Association for the Study of Pain (IASP) la PND è definita come la forma di PND in cui è presente dolore neuropatico come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche. Le modalità diagnostiche includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici e



lo studio elettroencefalografico (ENG) dei nervi lunghi^{3,4}. Abbiamo, quindi, condotto uno studio osservazionale su pazienti diabetici afferenti a due ambulatori per diabetici di Napoli e Provincia. Lo scopo dello studio era confrontare l'efficacia di un prodotto nutraceutico a base di Acido Lipoico, Vitamina B₁, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina E e Magnesio (Ecunerv - Ecupharma s.r.l.), su pazienti diabetici affetti da PND sensori/motoria a carattere assonale, utilizzando come end point:

- A. la modificazione dei punteggi dolore neuropatico (scala NRS e questionario DN4);
- B. la modificazione dei parametri elettroencefalografici (ampiezza SAP e MAP).

Il razionale dell'utilizzo del nutraceutico oggetto dello studio risiede nella completezza della formula contenente ingredienti funzionali a un miglioramento del quadro clinico in caso di neuropatie e dolore neuropatico di varia eziologia. L'acido alfa-lipoico esplica infatti un'azione antiossidante (sia contro i radicali liberi che come rigeneratore di altri antiossidanti) e neuroprotettiva^(5,6). È stato inoltre dimostrato in numerosi studi che la somministrazione di 600 mg/die di ALA permette un miglioramento clinicamente significativo e la prevenzione della progressione della compromissione neuropatica.⁽⁷⁾

Le vitamine del gruppo B (B₁, B₆ e B₁₂) sono ampiamente utilizzate nel trattamento delle neuropatie per

la loro efficacia nel miglioramento del dolore e di altri sintomi quali bruciore, intorpidimento, perdita di sensibilità⁽⁸⁾; questo tipo di vitamine B è presente nella formula utilizzata al massimo dosaggio consentito per gli integratori alimentari proprio per potenziarne l'azione benefica.

La formula del nutraceutico utilizzato viene inoltre completata da attivi ad azione antiossidante (Vitamina E) e miorellassante (Magnesio).⁽⁹⁾

PAZIENTI E METODI

Sono stati arruolati e valutati 100 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e afferenti presso due ambulatori per diabetici, nel periodo compreso tra gennaio e settembre 2017. Questi soggetti hanno assunto una compressa al giorno del nutraceutico Ecunerv per novanta giorni consecutivi. Essi avevano un'età media di 65 anni (40-90) ed erano divisi in 53 femmine e 47 maschi (Fig. 1). Questa suddivisione di genere riflette l'incidenza riscontrata nella popolazione generale italiana.⁽¹⁰⁾ I soggetti sono stati sottoposti a TO a una visita neurologica con somministrazione di scala Numeric Rating Scale (NRS) e questionario per il dolore neuropatico Neuropatic Pain 4 o Douleur Neuropathique 4 del 2005 (DN4)⁽¹¹⁾, oltre che ad esame elettroencefalografico agli arti inferiori per la valutazione dei parametri relativi allo studio della velocità di conduzione motoria del nervo sciatico popliteo interno e della velocità di conduzione sensitiva del nervo surale^{12,13,14,15}. Il tutto è stato ripetuto dopo novanta giorni di continuativa monosomministrazione giornaliera al mattino di una compressa per via orale del nutraceutico oggetto dello studio (T1).

RISULTATI

I pazienti che hanno mostrato sia un miglioramento della sintomatologia dolorosa prodotta dalla PND e sia dei valori di ampiezza dei potenziali d'azione sensitivi e motori (SAP e MAP) all'esame ENG, sono stati il 51% del totale pari quindi a 51 pazienti (28 F e 23 M). Questa percentuale di efficacia appare già significativa e confortante.

Questi pazienti, infatti, mostravano i seguenti risultati alla scala del dolore NRS e al questionario DN4 (Fig. 2):

- alla scala analogica per il dolore NRS i 51 soggetti passavano da un punteggio medio a TO di 6 a un punteggio medio di 4 a T1, quindi con una riduzione

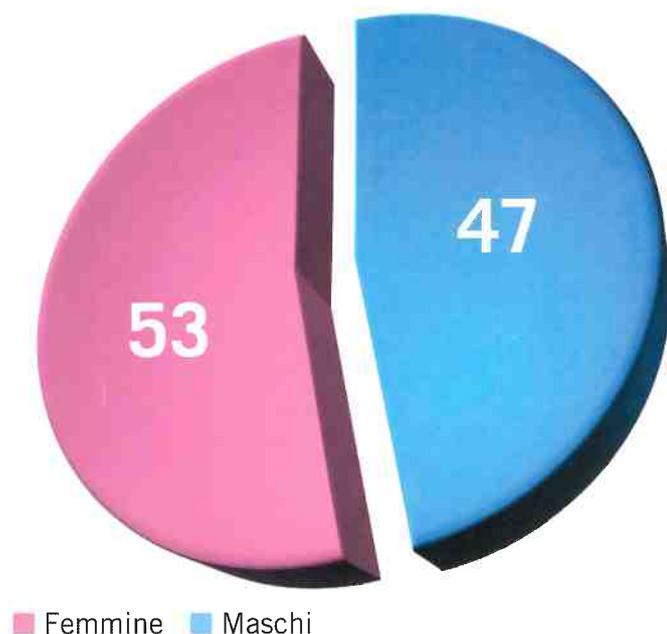


Fig. 1 genere dei pazienti arruolati e valutati

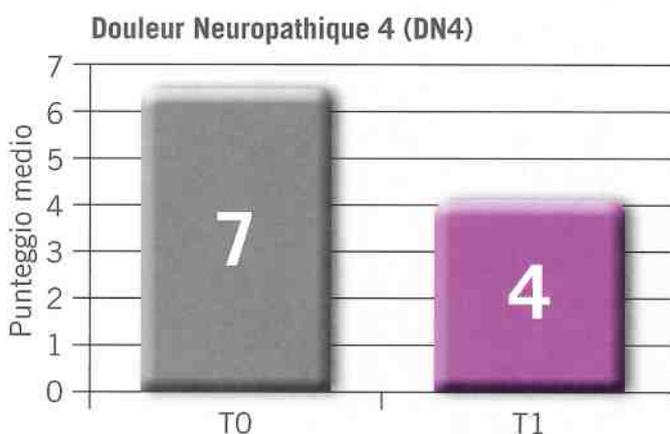
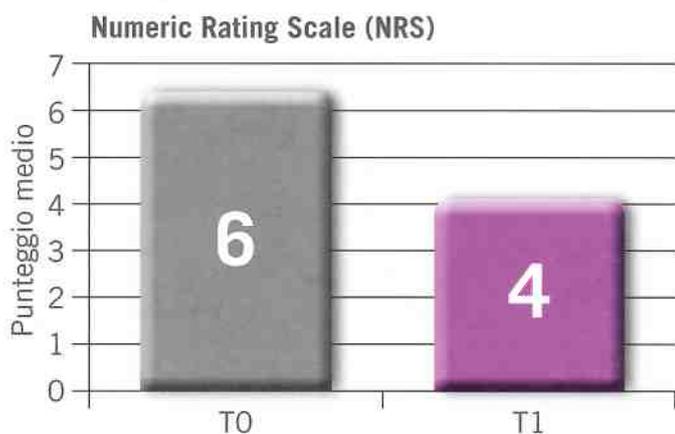


Fig. 2 Valori NRS e DN4 a T0 e T1 (n.51)



Fig. 3 SAP e MAP dei soggetti con PND sensori/motoria

percentuale del dolore pari al 33%;

- negli stessi soggetti (n=51) il punteggio medio al questionario sul dolore neuropatico DN4 a T0 pari a 7 si riduceva a 4 a T1 con un miglioramento della sintomatologia del 42%.

Tutti i soggetti arruolati per lo studio (n=100) erano stati sottoposti ad esame ENG. Di questi, solo quelli che mostravano un miglioramento alla NRS e al DN4 (n=51) scelto come endpoint A avevano anche un miglioramento nei parametri elettroencefalografici (MAP e/o SAP) corrispondente all'endpoint B dello studio. Infatti:

- questi 51 soggetti erano affetti a T0 da una polineuropatia simmetrica distale, a carattere assonale. In particolare il 78,5% (40 soggetti) di loro da una forma sensori/motoria e solo il 21,5% (11 soggetti) da una forma puramente sensitiva. Valutando a T0

e poi a T1, l'incremento medio del SAP (potenziale d'azione sensitivo misurato in µV, valore normale di riferimento 8 µV) del nervo surale e del MAP (potenziale d'azione motorio misurato in mV, valore normale di riferimento 8 mV) del nervo sciatico popliteo interno, si constatava un incremento medio in tutti i pazienti studiati dell'ampiezza dei suddetti potenziali. In particolare nei soggetti affetti dalla PND sensori/motoria il SAP passava da un valore medio di 2,7 µV a 3,1 µV (incremento del 15%), mentre il MAP aumentava mediamente da 4,2 mV a 5,6 mV (incremento del 33%); tuttavia l'incremento medio non raggiungeva il valore normale fissato a 8 µV per il SAP e 8 mV per il MAP (Fig. 3);

- ciò era vero solo per i soggetti affetti dalla forma di PND sensori/motoria assonale; infatti, i soggetti affetti dalla forma di PND esclusivamente sensitiva assonale mostravano un netto miglioramento

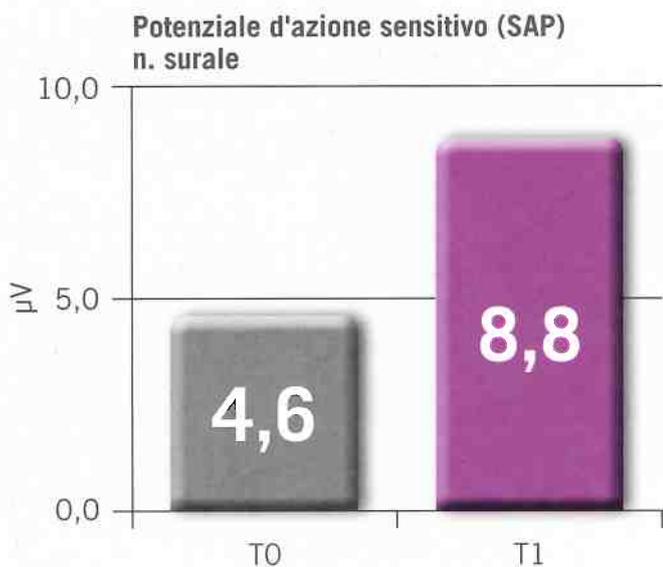


Fig. 4 SAP dei soggetti con PND sensitiva

dell'ampiezza media del SAP (da 4,6 a 8,8 μV), che li portava ad essere classificabili come NON patologici, cioè l'aumento medio dell'ampiezza del SAP del nervo surale superava il valore di 8 μV (incremento medio del 91%, Fig. 4).

CONCLUSIONI

I risultati suddetti confermano in parte quanto già noto in letteratura e cioè che nei soggetti diabetici affetti da PND l'utilizzo di nutraceutici specifici migliora, riducendola, l'intensità del dolore neuropatico

in una buona percentuale di pazienti¹⁶. Il dato nuovo ed interessante è riscontrabile, invece, nel miglioramento dei valori di ampiezza dei SAP e dei MAP di questi soggetti sottoposti allo studio con esame elettroencefalografico, prima e dopo trattamento con nutraceutico specifico (Ecunerv - Ecupharma s.r.l.). Infatti, non solo questi soggetti ottengono tutti un miglioramento dell'ampiezza dei potenziali d'azione, ma in particolare i soggetti affetti dalla forma di PND sensitiva, quindi forma iniziale di screezio polineuropatico, sembrano mostrare una scomparsa del danno dopo il trattamento con il nutraceutico oggetto dello studio, riscontrabile con un valore di ampiezza del SAP NON patologico.

Questo dato impone una attenta riflessione su due aspetti: innanzitutto l'attenta valutazione clinica del paziente diabetico al fine di diagnosticare la presenza anche iniziale di forme di PND non è da sola sufficiente, ma necessita dell'utilizzo di metodiche strumentali come l'ENG; in secondo luogo l'individuazione di una forma di PND sensitiva assonale, all'esame ENG, sembra identificare il target di paziente più responsivo in termini di efficacia all'utilizzo del nutraceutico oggetto del presente studio.

Tutto ciò apre uno scenario complesso e interessante su quali modificazioni neurovascolari, da parte del nutraceutico Ecunerv, portino ai suddetti risultati e sull'efficacia di un trattamento precoce, in particolare in quei soggetti con una forma iniziale di PND. Inoltre, questi risultati spingono a un approfondimento e a un ampliamento di questo studio preliminare, eventualmente con uno studio caso/controllo in doppio cieco.

BIBLIOGRAFIA:

1. **BONORA E, Sesti G**, Il Diabete in Italia, Bononia University Press, 243-263, Aprile 2016;
2. **Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P**; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293;
3. **Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW**; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620-628;
4. **England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ**; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199-207;
5. **Biewenga G, Haenen G, Bast A**: The Pharmacology of the Antioxidant Lipoic Acid. *Gen. Pharmac.* 1997; 29 (3): 315-331;
6. **Murase K et al**: Stimulation of NGF synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem Mol Biol Intn* 1993; 30: 615;
7. **Ziegler D, Low P, Litchy WJ, Boulton AJM, Vink AI, Freeman R, et al**. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2011;34:2054-2060;
8. **Monograph Methylcobalamin** Alternative Medicine Review Volume 3, Number 6 1998;
9. **Regolamento (UE) n. 432/2012** della Commissione, del 16 maggio 2012, relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 136 del 25 maggio 2012);
10. **ISTAT**, Il Diabete in Italia, anno 2000-2011, Focus Statistiche, speciale 24 settembre 2012, 1-17
11. **Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA**. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 578-585;
12. **Fedele D, Comi G, Coscellì C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G**, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Italian Diabetic Neuropathy Committee Diabetes Care* 1997; 20: 836-843;
13. **Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA**. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-1289;
14. **Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Bastyr EJ, Tesfaye S**. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 1 and type 2 diabetes in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 129-134;
15. **Rota E, Quadri R, Fanti E, Isoardo G, Poglio F, Tavella A, Paolasso I, Ciaramitaro P, Bergamasco B, Cocito D**. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10: 348-353;
16. **Woo Yong Lee, Peihan Orestes, Janelle Latham, Ajit K. Naik, Michael T. Nelson, Iuliia Vitko, Edward Perez-Reyes, Vesna Jevtovic-Todorovic, and Slobodan M. Todorovic**, Molecular Mechanisms of Lipoic Acid Modulation of T-Type Calcium Channels in Pain Pathway, *The Journal of Neuroscience*, July 29, 2009 • 29(30):9500–9509;