



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Gli integratori alimentari come scelta terapeutica nel trattamento conservativo delle neuropatie e tendinopatie che affliggono l'arto superiore: una revisione sistematica della letteratura

Candidato:

Alberto Dottor

Relatore:

dott.ssa FT Angela De Vanna OMT

INDICE

Abstract.....	5
1. Background.....	7
1.1 Gli integratori.....	7
1.2 Le tendinopatie.....	10
1.3 Le neuropatie periferiche di origine meccanica.....	11
2. Materiali e Metodi:	13
2.1 Criteri di eleggibilità della ricerca	13
2.2 Fonti di informazione e ricerca	14
2.3 Selezione degli studi, processo di raccolta dati	14
3. Risultati	17
3.1 La ricerca	17
3.2 Analisi dei risultati.....	22
3.3 Neuropatie.....	25
3.4 Tendinopatie.....	27
4. Discussione	29
5. Conclusioni	35
6. Bibliografia e sitografia.....	37

Abstract

INTRODUZIONE: affidarsi agli integratori alimentari per dolore, disabilità o anche per mantenere il benessere è ad oggi d'uso comune e tale mercato, non soggetto ai controlli rigorosi dei farmaci, è in costante crescita.

Negli ultimi anni l'interesse si è manifestato anche nella ricerca, il numero degli studi rispetto tale argomento è infatti aumentato notevolmente, ma l'efficacia degli integratori sembra controversa.

OBIETTIVO: obiettivo dello studio è quello di definire lo stato dell'arte dell'efficacia della terapia a base di integratori alimentari nel trattamento conservativo delle neuropatie, radicolopatie e tendinopatie dell'arto superiore rispetto ad outcome quali dolore, limitazioni funzionali e alla partecipazione, confrontati con il wait-and-see, placebo, altri integratori, farmaci o altre terapie conservative.

MATERIALI E METODI: è stata eseguita una revisione sistematica delle banche dati di Medline e PEDro nella terza settimana di Aprile 2017 utilizzando il Mesh term "Supplement" e ricercando articoli inerenti a tendinopatie, neuropatie e radicolopatie dell'arto superiore.

Sono stati inclusi solo studi clinici randomizzati e controllati (RCT), scritti in inglese o italiano, di cui fosse accessibile il full-text, che trattassero di tendinopatie e neuropatie dell'arto superiore di competenza fisioterapica, escludendo i trial post-chirurgici o trial in cui la somministrazione degli integratori avvenisse per iniezione.

RISULTATI E DISCUSSIONE: solo tre RCT di tutti i database hanno rispettato i criteri di eleggibilità e sono stati analizzati. Rispetto alle tendinopatie dell'arto superiore non c'è letteratura a sostegno dell'uso degli integratori, rispetto alle neuropatie ci sono deboli evidenze anche se incoraggianti rispetto al trattamento del tunnel carpale attraverso l'uso sia della vitamina b6 sia dell'acido alpha-lipoico destrogiro. In entrambi i disturbi neuromuscoloscheletrici servono tuttavia più studi, con numerosità del campione più alta e con particolare attenzione alla costruzione metodologica.

CONCLUSIONI: rispetto all'obiettivo della tesi, la quantità in commercio di integratori, ad oggi, non è correlata ad una valida efficacia clinica. Non c'è quindi forte supporto della letteratura, ma solamente prime evidenze rispetto alla sindrome del tunnel carpale. Si è riscontrata inoltre una bassa qualità metodologica (PEDro scale <6) e la presenza di conflitti di interesse in molti articoli esaminati.

Per queste ragioni non è possibile trarre delle raccomandazioni definitive rispetto all'uso degli integratori rispetto alle neuropatie e tendinopatie dell'arto superiore.

1. Background

1.1 Gli integratori

Nel mercato attuale c'è un numero estremamente elevato di integratori alimentari (IA) che vengono presentati soprattutto attraverso i media come efficaci terapie per il trattamento del dolore¹.

La definizione di IA data dal Ministero della Salute è:

“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”².

Sono un gruppo quindi di prodotti commerciali con l'obiettivo di portare benessere all'individuo catalogati dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) all'interno della “Complementary and alternative medicine” (CAM), e non considerati farmaci poiché non ne seguono l'iter di approvazione.

Per CAM, riprendendo la definizione data dalla Cochrane collaboration, si intende:

...“uno spettro vasto ed eterogeneo di approcci che mira a prevenire e guarire una moltitudine di disturbi che comprende varie modalità, pratiche, sostenute da proprie teorie e credenze che si discosta dallo standard di riferimento di un dato periodo storico, rappresentato dal sistema sanitario dominante³.”

Sono raggruppate qui tutte quelle forme di promozione della salute come gli integratori, la meditazione, la chiropratica, lo yoga e l'omeopatia, non facenti parte della medicina convenzionale poiché non c'è prova sufficiente della loro sicurezza ed efficacia⁴, la CAM quindi è in costante mutamento e di differente significato a seconda della cultura di riferimento.

E' d'uso comune affidarsi alla CAM, dalle analisi statistiche del National Center for Health Statistics (NCHS) risulta che una persona su tre negli U.S.A. ricorre a tale medicina nell'arco di 12 mesi, con un trend rimasto costante negli ultimi 15anni: 36% nel 2002⁵, 38.3% nel 2007⁴ e 33,2% nel 2012⁶.

Tra gli approcci considerati: esercizi di respirazione, meditazione, manipolazioni chiropratiche o osteopatiche, yoga, massaggio e diete terapeutiche, quello più comune e rimasto stabile nel tempo è

l'utilizzo degli integratori alimentari con una percentuale del 17,7% degli adulti e il 4,9% dei giovani tra i 4 e i 17 anni.

Dagli stessi studi condotti dal NCHS è emerso che la condizione più frequente per cui le persone si rivolgono agli approcci complementari è il dolore, molto diffuso (metà degli intervistati aveva avuto un episodio algico nei 3 mesi precedenti) e che altera la qualità di vita.

Le variabili che portano a rivolgersi alla CAM sono il livello di istruzione, maggiore è il livello e maggiore è la frequenza di affidarsi a tali approcci, la condizione socioeconomica⁷, soffrire disturbi d'ansia e depressione ed il consumo superiore a 4 porzioni di frutta e verdura al giorno¹¹.

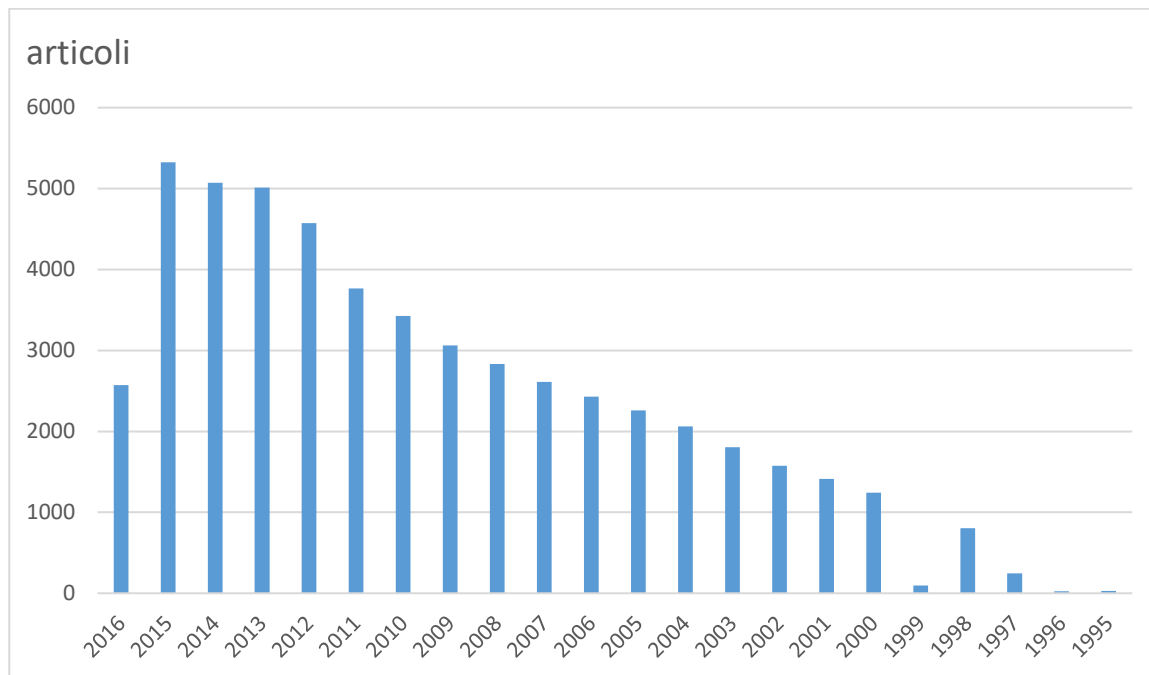
Nel 2009 Callahan ha riscontrato che l'82% dei pazienti affetti da grave artrosi seguiti nelle primary care in USA ed il 90,5% di quelli seguiti da specialisti aveva provato almeno una terapia complementare per alleviare i propri sintomi⁸.

In Europa i dati sull'uso della CAM hanno lo stesso trend di quelli negli USA, nell'arco di un anno il 31% della popolazione del Belgio⁹ nel 1991 si affidava alla medicina complementare, in Francia sempre nello stesso anno il 49% con una diffusione di fitoterapici e piante officinali del 12%¹⁰, nel 2005 il 26,3% degli Inglesi¹¹.

In Italia da una ricerca dell'istituto nazionale di statistica del 1999 è emerso che il 15,6% della popolazione si è affidata ad almeno una tipologia di CAM nel periodo 1997-1999, l'omeopatia risultava la più frequente con l' 8,2%, i fitoterapici raggiungevano il 4,8%. La scelta che spingeva all'uso di queste terapie non convenzionali era incentrata sulla ridotta tossicità rispetto alle terapie farmacologiche, sul fatto che spesso era la sola terapia disponibile e la convinzione che avesse grande efficacia.¹²

Si può constatare dal grafico 1 come negli ultimi 20 anni gli integratori alimentari siano diventati sempre più oggetto di studio; è stata eseguita infatti una ricerca su Medline utilizzando il MeSH term "dietary supplement" suddividendo gli articoli per anno di pubblicazione, ne è risultato un incremento esponenziale degli articoli: fino al 1996 non si superavano i 30 articoli per anno, passando poi a 247 nel 1997 superando poi i 15000 articoli nel triennio 2013-2015.

Grafico 1: articoli inerenti agli IA per anno dal 2005



Oltre agli studi anche il numero degli integratori in commercio è aumentato rapidamente, negli USA si è stimato un incremento da 4000 prodotti nei supermercati nel 1994 a 55000 nel 2012 ¹³.

Rispetto a tali numeri però da un lato è vero che l'uso di integratori alimentari si è dimostrato efficace nei trattamenti specie dell'ipovitaminosi ma è altrettanto vero che molti studi di alta qualità come quelli supportati dal U.S. National Institutes of Health hanno fallito nel dimostrare benefici di molti fitoterapici¹⁴, come l'echinacea nella prevenzione per il raffreddore¹⁵, tradizionalmente ritenuti degli ovvi rimedi dalla popolazione generale.

Pertanto, dato questo contesto contraddittorio in cui gli integratori alimentari non vengono sottoposti ai rigorosi controlli dei farmaci, in questo studio si vorrà fare chiarezza sul concetto di dieta integrativa rispetto alle problematiche del sistema neuromuscoloscheletrico, nello specifico rispetto alle tendinopatie e neuropatie periferiche che affliggono l'arto superiore di competenza fisioterapica.

1.2 Le tendinopatie

Le patologie del tendine sono un problema sottostimato, a volte silente e a volte che non impedisce lo svolgimento delle attività quotidiane o attività sportiva¹⁶. Tuttavia sembrerebbero avere una prevalenza piuttosto elevata, ad esempio in studi su cadavere la tendinopatia della cuffia dei rotatori risulta essere presente in una percentuale che varia dal 30 al 50% in una popolazione over 70 ¹⁷, mentre la tendinopatia del sovraspinato si è riscontrata nel 69% di nuotatori d'élite ¹⁸.

Il tendine in generale è una struttura costituita per lo più da fibre collagene di tipo I che gli conferiscono grande resistenza a basso metabolismo, basti pensare che il consumo di ossigeno nel tendine risulta essere 7,5 volte minore rispetto a quello del muscolo con un turnover di 50-100 giorni, questo da permettere al tendine di sopportare carichi prolungati nel tempo. Tuttavia basso metabolismo implica scarsa vascolarizzazione e pertanto in seguito ad un danno il tasso di guarigione è lento¹⁹.

La tendinopatia è un disturbo ad eziologia multifattoriale: stress locali come traumi o più spesso overuse, fattori genetici²⁰, errori nell'allenamento o nel gesto lavorativo protratti nel tempo, sovrappeso, età (III decade), equipaggiamento e probabilmente uso di farmaci quali statine, contraccettivi orali e iniezione di corticosteroidi. Il risultato è dapprima una modifica della sintesi di collagene che appare disorganizzato, aumento della sostanza fondamentale fino alla rottura dei fasci collagene e neovascolarizzazione all'interno del tendine²¹.

Nell'arto superiore le sedi più colpite sembrerebbero la cuffia dei rotatori, il tendine comune degli estensori dell'avambraccio.

Gli integratori rispetto alla tendinopatia potrebbero giocare un ruolo sulla sintesi del collagene, sull'infiammazione, sulla maturazione delle fibre collagene, effetti antiossidanti, sull'edema, sull'analgesia.

1.3 Le neuropatie periferiche di origine meccanica

Le neuropatie periferiche sono una condizione patologica risultato di un danno al nervo periferico caratterizzate da dolore, alterazione della sensibilità, debolezza muscolare, perdita di coordinazione e deficit vegetativi.

Tale disturbo rappresenta una macrocategoria che comprende radicolopatie, mononeuropatie, polineuropatie, mononeuriti multiple e si stima che affligga il 2,4% della popolazione²².

L'eziologia delle neuropatie è varia: infiammatoria su base autoimmune, da malattie del connettivo, da agenti infettivi, da variazioni proteiche, metabolico-endocrina, tossico-nutrizionale, paraneoplastica, ereditaria, di origine traumatica o meccanica, idiopatica.

Tra tutte le neuropatie, quelle di competenza fisioterapica sono quelle di origine meccanica, in cui uno stimolo chimico e/o fisico esterno irrita il nervo fino a superare la sua tollerabilità dando quindi origine ai comuni sintomi neuropatici²³.

Il rationale dell'eziologia di questi disturbi è che le strutture che costituiscono il letto del nervo in tutto il suo decorso, radice compresa e definite interfacce meccaniche, possano, o per loro modificazione o per modifica della loro funzione (aumento delle attività ripetitive ad esempio), irritare il nervo alterandone la meccanosensibilità attraverso cambiamenti dello sliding longitudinale o trasversale, della resistenza alla tensione o alla compressione del nervo.

L'alterazione della neuromeccanica si ripercuote sulla neurofisiologia, modificando la microcircolazione del tessuto connettivo perineurale, la conduzione dell'impulso ed il trasporto assonale²⁴ e dando origine a tutti quei segni e sintomi positivi e negativi tipici di una neuropatia.

Le sedi più colpite nell'arto superiore sono tunnel carpale, tunnel cubitale, la sindrome dello stretto toracico e radicolopatie cervicali.

In questo contesto gli integratori potrebbero quindi giovare come terapia complementare nel trattamento delle neuropatie agendo sull'analgesia, su fattori protettivi e di nutrimento del nervo.

2. Materiali e Metodi:

Obiettivo della tesi sarà definire lo stato dell'arte degli integratori alimentari nei disturbi neuromuscoloscheletrici più comuni dell'arto superiore.

Nello specifico si eseguirà una review sistematica attraverso le banche dati Medline e PEDro di studi RCT che comparano l'efficacia degli integratori come unico trattamento o in combinazione con terapia manuale e/o esercizio terapeutico a confronto tra loro, rispetto al placebo, al wait-and-see e a farmaci nel trattamento di neuropatie periferiche, cervicobrachialgie e tendinopatie che affliggono l'arto superiore, che abbiano outcome quali dolore, disabilità e limitazione alla partecipazione.

2.1 Criteri di eleggibilità della ricerca

I criteri di inclusione sono:

- studi randomizzati e controllati (RCT)
- studi che valutano l'effetto degli integratori alimentari rispetto a dolore, funzione e partecipazione
- studi scritti in lingua inglese o in italiano
- studi che riguardano neuropatie e tendinopatie dell'arto superiore
- studi di cui sia accessibile il full text
- studi che trattano neuropatie di origine meccanica e tendinopatie di competenza fisioterapica

I criteri di esclusione sono:

- studi che associano integratori alla chirurgia
- studi che trattano di integratori somministrati attraverso iniezione

I criteri di rischio di bias:

- a. Punteggio PEDro scale superiore o uguale a 6

- b. Conflitti di interesse
- c. Industrie farmaceutiche promotrici dello studio

La PEDro scale è una valida scala di misura per la qualità metodologica degli studi RCT ²⁵, emanata nel 1999 dal Physiotherapy Evidence Database, che, seguendo una checklist di 11 items, assegna un punteggio compreso tra 0 e 10 dove un risultato compreso tra 6 e 10 rappresenta una medio-alta qualità dello studio.

Il focus della PEDro scale è sulla validità interna (ovvero come è stato condotto lo studio, se è randomizzato, controllato e la cecità) e sui risultati (se danno sufficienti informazioni statistiche per essere interpretati).

2.2 Fonti di informazione e ricerca

Medline - Le stringhe di ricerca che verranno usate su Pubmed saranno:

- (“supplement” OR (dietary supplement[Mesh term])) AND (“Tendinopathy” OR “Tendinosis” OR “Tendinitis” OR “Tendonitis”)
- (“supplement” OR (dietary supplement[Mesh term])) AND (“Neuropathic pain” or “neuropathies” or "neuropathy" or "brachialgia" OR “nerve injury”)
- ("supplement" OR (dietary supplement[Mesh term])) AND “pain”

PEDro - La key word che verrà usata su PEDro sarà:

- “supplement”

2.3 Selezione degli studi, processo di raccolta dati

Il processo di selezione degli studi avverrà nel seguente modo:

Gli studi ottenuti dalle due banche dati saranno inizialmente sottoposti a screening per titolo ed abstract rispetto ai criteri di eleggibilità, successivamente i full-text degli articoli che hanno superato la prima fase e degli articoli provenienti dalla ricerca manuale verranno analizzati rispetto ai criteri di eleggibilità e rischio di bias.

Gli articoli inclusi verranno analizzati da un singolo autore.

3. Risultati

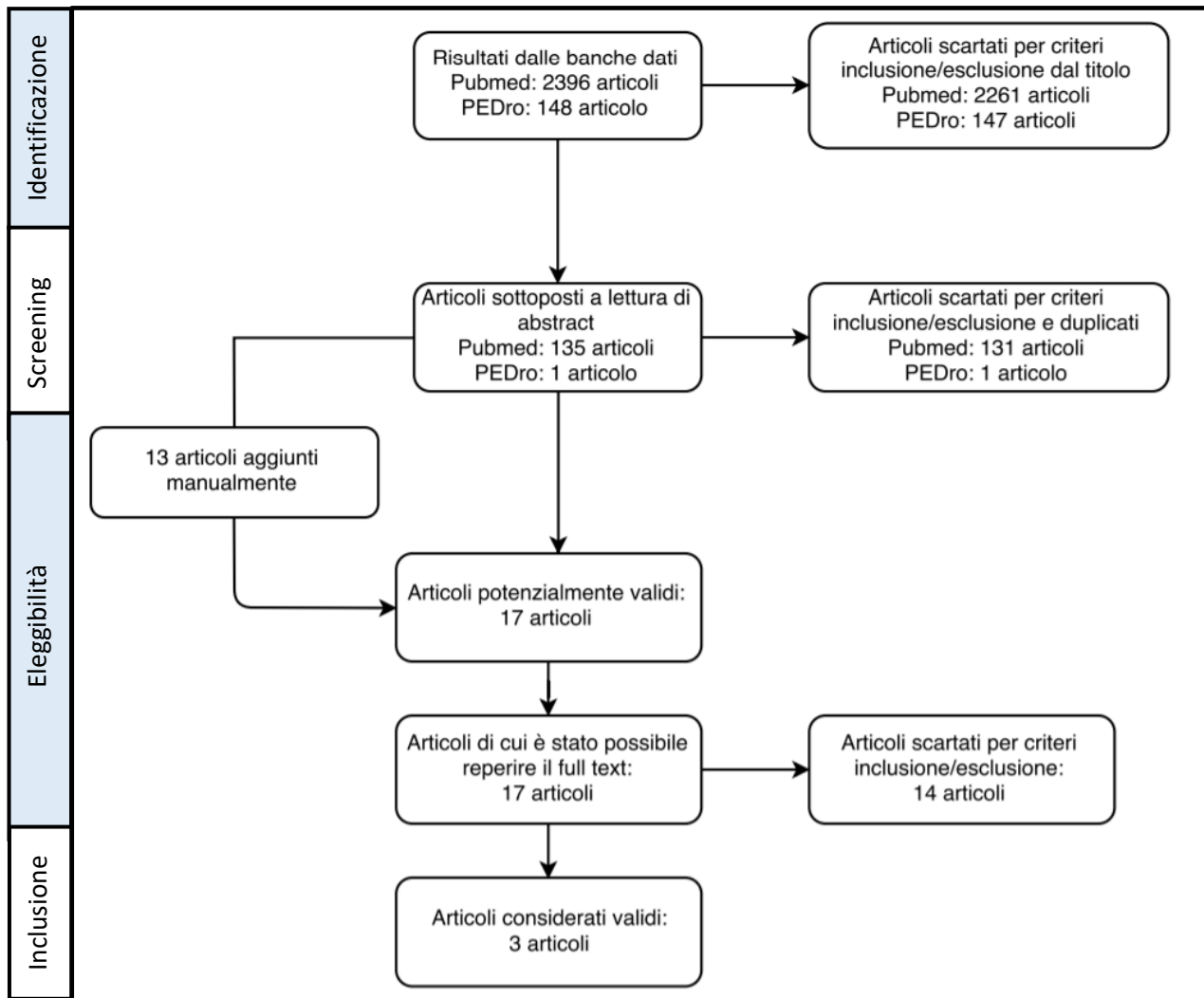
3.1 La ricerca

Nel rispetto delle linee guida “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) statement, il lavoro di ricerca è stato condotto nel seguente modo:

- 1) Identificazione - sono stati identificati i titoli degli articoli dalle banche dati e sottoposti ad un primo screening rispetto ai criteri di inclusione/esclusione
- 2) Screening – sono stati rimossi i duplicati e sono stati sottoposti a screening gli abstract rispetto ai criteri di inclusione/esclusione
- 3) Eleggibilità – sono stati aggiunti gli articoli ottenuti dalla ricerca manuale attraverso la consultazione, valutati i full text degli articoli rispetto ai criteri di inclusione/esclusione ed al rischio di bias al fine di eleggere quelli validi

Di seguito viene presentata la flow chart del lavoro:

Flowchart 1: sintesi del lavoro di ricerca



L'ultima ricerca nelle banche dati risale al 17/04/2017.

Di seguito vengono riportati i 17 full-text sottoposti ai criteri di eleggibilità in due tabelle, la prima (tabella 1) racchiude gli articoli esclusi, la seconda (tabella 2) gli articoli che rispettavano tutti i criteri di eleggibilità.

Tabella 1: full-text esclusi

Rivista, anno, autori	Titolo	Motivo dell'esclusione
Giot, Vol. 40:141-150, 2014, F. Lazzaro	Studio comparativo Sull'efficacia di tendhyal® nella tendinopatia achillea e nell'epicondilite.	non esplicita l'assenza di conflitti d'interesse, PEDro scale 7
Giot, Vol. 40:249-257, 2014, F. Lazzaro, M. Loiero	L'associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (casperome®) nel trattamento delle radicolopatie compressive: studio comparativo sull'efficacia di destior® e destior® Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia.	impossibile ricavare i dati isolati rispetto alla cervicobrachialgia e non esplicita l'assenza di conflitti d'interesse
European Review for Medical and Pharmacological Sciences, Vol. 13: 133-139, 2009, G. Di Geronimo, A. Fonzone Caccese, L. Caruso, A. Soldati, U. Passaretti	Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid.	punteggio PEDro scale 4
Apunts Med Esport. Vol. 49(182):31-36, 2014, A. Arquer, M. García, J. A. Laucirica, M. Rius, M. Blàvia, J. Fontserè, C. Hernández, J. Boluda	Eficacia y seguridad de un tratamiento oral a base de mucopolisacáridos, colágeno tipo i y vitamina C en pacientes con tendinopatías.	articolo in spagnolo
J Hand Surg Am, Vol. 42(4):236-242, 2017, F. Boriani, D. Granchi, G. Roatti, L. Merlini, T. Sabbatini, N. Baldini	Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial.	post-chirurgico, PEDro scale 7
Current Medical Research & Opinion Vol. 28:1767-1774,	Arginine L-alpha-ketoglutarate, methylsulfonylmethane, hydrolyzed	post-chirurgico, PEDro scale 6

2012, S. Gumina, D. Passaretti, M.D. Gurzi, V. Candela	type I collagen and bromelain in rotator cuff tear repair: a prospective randomized study.	
J Pain Res, Vol. 6:497-503, 2013, F. Di Pierro, R. Settembre	Safety and efficacy of an add-on therapy with curcumin phytosome and piperine and/or lipoic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen.	non esplicita l'assenza di conflitti d'interesse, PEDro scale 6
Musculoskelet Surg, Vol. 1:S43-52, 2015, G. Merolla, F. Dellabiancia, A. Ingardia, P. Paladini, G. Porcellini	Co-analgesic therapy for arthroscopic supraspinatus tendon repair pain using a dietary supplement containing Boswellia serrata and Curcuma longa: a prospective randomized placebo-controlled study.	post-chirurgico, PEDro scale 6
Pain Manag, Vol. 4(3):191-6, 2014, L. Negrão, P Almeida, S. Alcino, H. Duro, T. Libório, U. Melo Silva, R. Figueira	Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies.	trial senza controllo
Pain Manag, Vol. 6(1):25-9, 2016, L. Negrão, P. Nunes	Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies.	trial senza controllo
Evid Based Complement Alternat Med. Vol. 2014, 2014, G. Pajardi, P. Bortot, V. Ponti, C. Novelli	Clinical usefulness of oral supplementation with alpha-lipoic Acid, curcumin phytosome, and B-group vitamins in patients with carpal tunnel syndrome undergoing surgical treatment.	post-chirurgico, PEDro scale 6
Tidsskr Nor Lægeforen Vol. 19(125): 2615–8, 2005, C. Røe, T. T. Ødegaard, F. Hilde, S. Mæhlum, T. Halvorsen	Ingen effekt av essensielle fettsyrer ved lateral epikondylitt.	articolo in norvegese
Int J Immunopathol Pharmacol., 2015, Vol. 28(2):256-62, A. Notarnicola,	Comparison of shock wave therapy and nutraceutical composed of Echinacea angustifolia, alpha lipoic acid,	azienda farmaceutica promotrice dello studio

G. Maccagnano, S. Tafuri, A. Fiore, V. Pesce, B. Moretti.	conjugated linoleic acid and quercetin (perinerv) in patients with carpal tunnel syndrome.	
J Biol Regul Homeost Agents, Vol. 24(4):453-9, 2010, R. Saggini, T. Cavezza, L. Di Pancrazio, V. Piscella, G. Saladino, M.C. Zuccaro, R. G. Bellomo.	Treatment of lesions of the rotator cuff.	PEDro scale 1

Tabella 2: full-text inclusi

Rivista, anno, autori	Titolo	Punteggio PEDro scale
Giot, Vol. 39:243-248, 2013, F. Lazzaro, M. Loiero	Maggiore efficacia della terapia con acido lipoico enantiomero destrogiro rispetto alla forma racema alla dose di 600 Mg/die per 8 settimane nella sindrome del tunnel carpale monolaterale.	PEDro scale 6
Can Fam Physician, 39:2122-7, 1993, G.R. Spooner, H.B. Desai, J.F. Angel, B.A. Reeder, J.R. Donat.	Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial.	PEDro scale 6
Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 79:7494-7498, 1982, J. M. Ellis, K. Folkerst, M. Levyt, S. Shizukuishit, J. Lewandowski, S. Nishiit, H. A. Schubertt, R. Ulrich	Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine.	PEDro scale 7

3.2 Analisi dei risultati

Di seguito nella tabella 3 verrà riportato il PICO degli articoli inclusi nello studio.

Tabella 3: full-text analisi

RIVISTA/ ANNO/ AUTORE	Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 79:7494-7498, 1982, J. M. Ellis, K. Folkerst, M. Levyt, S. Shizukuishit, J. Lewandowski, S. Nishiit, H. A. Schubertt, R. Ulrich	Can Fam Physician, 39:2122-7, 1993, G.R. Spooner, H.B. Desai, J.F. Angel, B.A. Reeder, J.R. Donat	Giot, Vol. 39:243-248, 2013, F. Lazzaro, M. Loiero
TITOLO	Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine.	Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial.	Maggiore efficacia della terapia con acido lipoico enantiomero destrogiro rispetto alla forma racema alla dose di 600 Mg/die per 8 settimane nella sindrome del tunnel carpale monolaterale.
PARTECIPANTI	7 partecipanti con sindrome del tunnel carpale ed ipovitaminosi b-6	35 partecipanti con sindrome del tunnel carpale	40 partecipanti con sindrome del tunnel carpale
INTERVENTO	100mg/die di piridossina	200mg/die di piridossina	600mg/die di acido lipoico enantiomero destrogiro

CONTROLLO	Placebo	Placebo	600mg/die di acido lipoico miscela racemica
OUTCOMES	<p>- Questionario su segni e sintomi con punteggio 0-5 che indaga parestesia alle mani, morning stiffness alle dita, limitazione alla flessione dell'interfalangea prossimale, debolezza alla mano, edema alla mano, sensazione di impedimento alle dita, alterazione della coordinazione delle dita, dolorabilità nel Tinel e nel Phalen test, caduta di oggetti, dolore a spalla, dolore al gomito, dolore all'abduzione ed opposizione del pollice, paralisi notturna</p> <p>- attività specifica basale (SA) e percentuale deficit (EGOT) di aspartato aminotranfrasi</p> <p>- rigidità dell'interfalangea prossimale del dito indice</p>	<p>- Misurazione della compliance attraverso aspartato aminotranfrasi (AST) activity legata o meno al piridossalfosfato (PLP)</p> <p>- Questionario su segni e sintomi</p> <p>- EMG</p>	<p>- Visual analogue scale (VAS) dolore</p> <p>- Boston Carpal Tunnel Questionnaire –sintomi (BCTQ- s)</p> <p>- Carpal Tunnel Questionnaire – funzioni (BCTQ- f)</p> <p>- percentuale responders in ciascun gruppo a VAS, BCTQ- s, BCTQ- f</p> <p>- consumo di analgesici</p> <p>- variazione qualità del sonno</p>

	- la forza della pinza tra pollice e indice		
RISULTATI	<p>- Riduzione del punteggio del questionario su segni e sintomi del gruppo intervento con differenza rispetto al controllo con $P < 0,001$.</p> <p>- Gli altri risultati non hanno raggiunto significatività statistica.</p>	<p>- Compliance alla terapia 15/16 partecipanti nel gruppo intervento</p> <p>- Differenze statisticamente significative rispetto alla baseline in sintomi quali: gonfiore ($P < 0,05$), formicolio e fastidio alla mano in seguito a movimenti ripetitivi ($P < 0,001$), no differenze statisticamente significative rispetto a dolore notturno, intorpidimento, segni clinici quali Phalen e Tinel test, EMG.</p> <p>- Il placebo non ha raggiunto la significatività statistica.</p>	<p>- Riduzione di VAS, BCTQ-s, BCTQ-f in entrambi i gruppi, ma l'intervento ha raggiunto significatività statistica rispetto sia a baseline ($P < 0,05$) che al gruppo controllo ($P < 0,05$).</p> <p>- Responders: ↓VAS nel 100% del gruppo intervento (65% nel controllo), ↓ BCTQ-s nel 95% del gruppo di intervento (60% nel gruppo controllo), ↓ BCTQ-f nell'85% del gruppo di intervento (60% nel gruppo controllo).</p> <p>- 19/20 del gruppo intervento hanno ridotto analgesici, 13/20 nel gruppo di controllo</p> <p>- 19/20 del gruppo intervento hanno migliorato la qualità del sonno, 11/20 nel gruppo di controllo</p>

3.3 Neuropatie

L'utilizzo di integratori alimentari nella gestione delle neuropatie compressive è un argomento di ricerche sterili, e tre soli risultati hanno rispettato i criteri di eleggibilità.

- **Vitamina B6 (o Piridossina)**

La piridossina è un composto chimico fondamentale per il sistema nervoso sia centrale sia periferico²⁶, essa agisce come coenzima per la sintesi di neurotrasmettitori ed è necessaria per la produzione degli sfingolipidi, importanti componenti della membrana del neurone e della guaina mielinica²⁷.

Le raccomandazioni di assunzione giornaliera sono di 2 mg per gli uomini e 1,3 mg per le donne ed il limite massimo è di 100 mg/pro die, anche se molti studi fissano a 500mg il limite minimo di effetti avversi osservato²⁸.

J. M. Ellis e colleghi [1982]²⁹ hanno dimostrato che in soggetti affetti da sindrome del tunnel carpale (CTS) e ipovitaminosi b6 la somministrazione della piridossina (100mg/die) per 10-12 settimane produce miglioramenti clinici soggettivi rispetto principalmente a parestesia, dolore, debolezza, edema, alterazioni di sensibilità, coordinazione dei movimenti della mano, morning stiffness alle dita, limitazione alla flessione delle dita.

Questo studio tuttavia presenta un forte rischio di bias dato dal fatto che il campione randomizzato e controllato è costituito da soli 7 partecipanti.

Comunque in presenza di una neuropatia specie la sindrome del tunnel carpale è bene investigare una possibile carenza di tale sostanza e se riscontrata somministrarla per minimo 12 settimane con un dosaggio da non superare il limite minimo di effetti avversi.

Un altro RCT di oltre vent'anni condotto da G.R. Spooner e colleghi [1993]³⁰ su un campione più grande, ma pur sempre a rischio di bias di selezione ha indagato la piridossina rispetto alla sindrome del tunnel carpale. I 35 partecipanti quindi affetti da CTS sono stati randomizzati ed il gruppo intervento ha assunto una capsula al giorno di piridossina a livelli più elevati rispetto allo studio precedente (200mg/die) e sempre per 12 settimane.

In questo studio non importava la presenza o meno di ipovitaminosi b6 alla prima valutazione, tuttavia l'assunzione di piridossina ha condotto ad una riduzione statisticamente significativa rispetto al

placebo di sintomi quali il gonfiore e disturbi motori, ma non c'è stato miglioramento statisticamente significativo dei disturbi notturni, spesso motivo principe del consulto medico, oltre a misure elettromiografiche e esame fisico (Phallen test e Tinel test).

E' importante, infine, sottolineare che in questo studio nessun partecipante nel gruppo intervento durante le 12 settimane ha manifestato reazioni o eventi avversi, nemmeno nei partecipanti persi nel follow-up.

- **Acido alpha-lipoico**

L'acido alpha-lipoico (ALA) detto anche acido tiottico è un composto isolato per la prima volta negli anni '50, che funge da cofattore di numerosi enzimi mitocondriali e gioca un ruolo chiave come antiossidante³¹.

Viene prodotto nei mammiferi ex novo dai mitocondri tuttavia con il passare dell'età il livello di ALA diminuisce significativamente.

Negli ultimi anni sta crescendo molto l'interesse verso l'ALA poiché si è visto che a livello metabolico se assunto attraverso la dieta gode di forte biodisponibilità aumentando rapidamente il suo livello plasmatico e accumulandosi temporaneamente in molti tessuti, inoltre da un punto di vista terapeutico si è visto produrre miglioramenti in molte patologie tra cui le polineuropatie diabetiche³².

In questo contesto F. Lazzaro [2013]³³ ha eseguito un RCT volto a comparare l'efficacia di 2 forme diverse di acido lipoico, la forma enantiomero destrogiro (R+) e quella racemica, rispetto alla sindrome del tunnel carpale.

Ai 20 partecipanti nel gruppo di intervento e ai 20 partecipanti del gruppo controllo, tutti affetti da CTS, veniva data rispettivamente la forma R+ e la forma racemica entrambe al dosaggio di 600mg/die per 8 settimane, e venivano valutati parametri quali visual analogue scale (VAS) dolore, i sintomi tramite Boston carpal tunnel questionnaire – symptom severity scale (BCTQ-S) e la funzionalità della mano tramite Boston carpal tunnel questionnaire – functional status scale (BCTQ-F).

Il risultato è stato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo di intervento (R+) dei sintomi e della funzionalità non solo rispetto alla baseline ma anche rispetto al controllo con Δ VAS 1,4 punti, quando alla baseline i 2 gruppi avevano un Δ VAS di 0,05 punti. Per di più maggiori miglioramenti si sono evidenziati anche nella qualità del sonno e rispetto al consumo di analgesici.

Questi dati acquistano ancor più interesse se si pensa alla costruzione dello studio. Difatti, poiché viene somministrato un altro integratore come controllo, lo scarto di miglioramento raggiunto nel gruppo intervento è più probabile che sia attribuibile ad un reale effetto del trattamento piuttosto che a fattori di contesto o aspettative ottimistiche.

Anche in questo studio, inoltre, non si è verificato alcun evento avverso, sia la forma racemica sia l'enantiomero destrogiro hanno dimostrato tollerabilità e sicurezza.

3.4 Tendinopatie

Rispetto alle tendinopatie la ricerca non ha dato risultati eleggibili.

4. Discussione

Dalla ricerca condotta non sono emersi risultati che contestino o che scoraggino l'uso di integratori nel trattamento delle tendinopatie e neuropatie dell'arto superiore.

Tuttavia non ci sono nemmeno le condizioni per la raccomandazione di tale arma terapeutica, l'utilizzo di tali sostanze sembrerebbe quindi legato più al giudizio e alla clinical expertise del clinico e meno alla letteratura a supporto, che appare difatti molto scarsa.

Tale situazione è probabile conseguenza della normativa nei confronti degli integratori, i quali hanno un iter di approvazione e messa in commercio diverso dai farmaci, molto più rapido e meno rigoroso.

Il Ministero della salute ha l'onere di bloccare la diffusione solo qualora identifichi nel prodotto un pericolo per la salute pubblica². Non serve quindi che ne venga dimostrata l'efficacia attraverso studi ma solamente che la posologia non superi il limite minimo di effetti avversi.

Per l'immissione in commercio non servono pertanto studi preclinici, non servono studi su tossicità e nemmeno sulla dose terapeutica.

Inoltre un dato interessante emerso dalla lettura dei full-text è che tutti gli articoli presentano un miglioramento statisticamente significativo del gruppo di intervento rispetto al gruppo controllo che sia esso placebo o wait-and-see.

E' difficile credere che indipendentemente dal nutraceutico usato si ottengano sempre dei miglioramenti su dolore e/o disabilità, quindi le ipotesi avanzate sono: che indipendentemente da cosa fornisca al paziente questi starà comunque meglio e/o che studi che non producono miglioramenti non vengono pubblicati.

Un altro aspetto sul quale è doveroso soffermarsi è che, rispetto al target della review, sono pochi gli studi costruiti bene qualitativamente:

- due sono studi prospettici non controllati (L. Negrão 2014⁴⁰, L. Negrão 2016⁴¹), preliminari per la costruzione di un RCT ma i risultati prodotti sono di poco valore dato che non possono essere attribuiti all'intervento mancando il gruppo controllo,

- due studi RCT (G. Di Geronimo 2009 ⁴², R. Saggini 2010 ³⁶) hanno ottenuto un punteggio PEDro scale sotto il 6,
- cinque studi (Gumina 2012 ³⁷, F. Di Pierro 2013 ⁴³, F. Lazzaro 2014 ⁴⁴, F. Lazzaro 2014 ³⁴, A. Notarnicola 2015 ³⁹) affermano la presenza di conflitti di interesse con aziende farmaceutiche o non ne negano l'assenza, un fattore di rischio di bias che ha un notevole impatto sull'esito e sulla pubblicazione dell'articolo.

Rispetto ai disturbi muscoloscheletrici trattati, invece, i tre articoli che aderiscono ai criteri di eleggibilità sono tutti incentrati sulla sindrome tunnel carpale; le altre neuropatie dell'arto superiore, tranne la radicolopatia cervicale trattata da un RCT ed da uno studio prospettico non controllato, rispetto agli integratori non hanno bibliografia a supporto.

Discorso simile vale per le tendinopatie, nei 17 articoli esaminati, gli unici due distretti ricorrenti sono la tendinopatia laterale di gomito e della cuffia dei rotatori.

Infine dei tre articoli eletti nessuno vi associa counseling, terapia manuale, strumentale o esercizio terapeutico agli integratori, partendo dall'aspettativa che la sola terapia a base di integratori alimentari possa essere esauriente come trattamento conservativo per un disturbo neuropatico o una tendinopatia.

Dei restanti 14 articoli scartati, due sono gli RCT che comparano fisioterapia + integratore versus sola fisioterapia:

- Lo studio di F. Lazzaro [2014] ³⁴, mostra che l'associazione di fisioterapia e integratore (a base di estratti di boswellia serrata, glucosamina cloridato, acido ialuronico e collagene tipo I) produce migliori outcome nel trattamento della tendinopatia laterale di gomito, tuttavia è importante precisare che il trattamento fisioterapico proposto (massaggio trasversale profondo secondo Cyriax) viene sconsigliato dalla letteratura ³⁵.
- Lo studio di R. Saggini e colleghi [2010] ³⁶, associa integratore (glucosamina solfato, condroitin solfato, collagene di tipo II idrolizzato, acido ialuronico e L-carnitina fumarato) e fisioterapia (costituita da onde d'urto -ESWT- e sedute di Multi Joint System) in tendinopatie di spalla, mostrando anch'esso maggiori miglioramenti nel gruppo terapia strumentale ed integratore.

Due RCT nel post-chirurgico di spalla associano alla riabilitazione post-operatoria gli integratori versus la sola riabilitazione:

- S. Gumina e colleghi [2012]³⁷, ha mostrato maggiori miglioramenti di riparazione del tendine se alla riabilitazione post-chirurgica veniva coadiuvata l'assunzione di integratore a base di arginina-l-alfa-chetoglutarato, metilsulfonilmetano, collagene idrolizzato di tipo II, vinitrox, bromelina e vitamina C.
- G. Merolla e colleghi [2015]³⁸, l'aggiunta di un integratore a base di boswellia serrata e curcuma longa alla fisioterapia post-chirurgica riduce il dolore nel breve termine (prime 2 settimane), rispetto alla sola fisioterapia.

Un RCT, condotto da A. Notarnicola e colleghi [2015]³⁹, confronta infine le onde d'urto rispetto ad un integratore composto da acido alpha lipoico, acido linoleico coniugato, echinacea, quercetina nella terapia del tunnel carpale. Mostrando miglioramenti comparabili nel dolore, severità dei sintomi e funzionalità.

Tenendo in considerazione che questi studi non rispettano i criteri di eleggibilità, alcuni dei quali per rischio di bias (Gumina 2012, Notarnicola 2015, Lazzaro 2014), è però trasversale e importante tenere in considerazione per future ricerche che in tutti gli studi non si siano verificati eventi avversi e l'integrazione alla fisioterapia del nutraceutico ha condotto sempre ad outcome migliori.

Ad ogni modo se ci si pone critici nei confronti degli integratori ci sono le premesse dai risultati della ricerca per considerare la piridossina e l'acido alpha lipoico, in particolare nella sua forma destrogiro, come dei potenziali strumenti per la gestione conservativa della sindrome del tunnel carpale.

E' doveroso precisare che tuttavia servono altri studi, possibilmente con numeri maggiori di partecipanti, che ne confermino o ne confutino l'efficacia.

Gli RCT di buona qualità (PEDro scale >6 e no conflitti di interesse) che valutano gli effetti dei nutraceutici nel post-chirurgico sono stati esclusi poiché il loro effetto terapeutico potrebbe essere dovuto ad effetti nei confronti dell'intervento (cicatrice, stress sui tessuti, ecc.) e non verso il disturbo muscoloscheletrico di base.

Nonostante ciò è bene riportarli poiché pongono le uniche evidenze al momento (oltre ai tre studi eletti) su cui costruire futuri RCT in ambito conservativo.

Due RCT sul post- chirurgico nella sindrome del tunnel carpale:

- F. Boriani e colleghi [2017]⁴⁵ hanno concluso su un campione di 64 persone post decompressione del tunnel carpale che la somministrazione di ALA (800 mg/die) è associata a meno incidenza di pillar pain, ovvero della dolorabilità alla palpazione del tunnel carpale, ma non migliora la velocità di conduzione né migliora significativamente sintomi e disabilità rispetto al placebo.
- G. Pajardi e colleghi [2014]⁴⁶ ha studiato invece su una popolazione di 180 l'associazione di ALA (300mg), curcuma e vitamine B1, B2, B5, B6 2 volte al giorno per 3 mesi prima e post chirurgia (per un totale di 6 mesi). L'RCT ha mostrato che la combinazione è sicura ed efficace verso i sintomi notturni a 40 giorni dall'intervento, rispetto a wait-and-see e all'integratore assunto solo nei tre mesi prima della chirurgia.

Questi due RCT danno ulteriore prova dell'efficacia dell'acido alpha lipoico come nutraceutico indicato nelle neuropatie periferiche, ed incoraggiano maggiori studi a riguardo.

Un RCT sul post-chirurgico nella riparazione delle lesioni a tutto spessore del sovraspinato:

- G. Merolla e colleghi [2015]³⁸, in un gruppo di 122 partecipanti, come riportato precedentemente, migliori outcome nel dolore nel breve termine (1a settimana) si sono riscontrati in chi da 3 settimane prima dell'intervento e per i 2 mesi successivi ha assunto quotidianamente un integratore a base di metilsulfonilmetano (5000mg), collagene idrolizzato (2000mg), d-glucosamina (300mg), condroitin-solfato (300mg), l-arginina (2000mg), l-lisina (1000), boswellia serrata (200mg), curcumalonga (200mg), mirra (100mg) e vitamina c (1000mg), rispetto al placebo, ma senza differenze statisticamente significative nel lungo termine.

Da questo RCT si conclude invece che pur dando effetti terapeutici nel breve termine, l'integratore nel lungo periodo non modifica l'outcome rispetto alla sola riabilitazione.

Pertanto rispetto a costi/beneficio è da valutarne se utile il suo utilizzo per migliorare nella prima settimana la compliance al trattamento del paziente.

Infine dal punto di vista terapeutico è difficile da questo studio comprendere quale o quali siano le sostanze che hanno prodotto l'effetto di riduzione del dolore nel breve termine, pertanto nella situazione bibliografica attuale negli RCT sarebbe bene analizzare sostanza per sostanza per distinguere ciò che è efficace e ciò che non lo è.

Rispetto alla terapia nutraceutica, è importante porre in luce tre riflessioni trasversali a tutti gli integratori emerse dalla lettura degli articoli, che devono essere sempre prese in considerazione dal clinico:

- Il dosaggio del principio attivo

Indubbiamente una dose elevata di un dato nutraceutico può avere effetti tossici, ma è altrettanto vero che assumere una dose bassa non può fornire effetti terapeutici maggiori di quelli che può offrire un placebo.

Ad oggi rispetto alle tendinopatie e neuropatie dell'arto superiore dalla letteratura non viene stabilito un livello minimo di dose efficace del nutraceutico.

Quindi anche se in alcuni studi sull'osteoartrosi al ginocchio si è visto come la combinazione di due o più elementi migliora l'effetto terapeutico⁴⁷, più sostanze ci sono nell'integratore e minore sarà la loro concentrazione e di conseguenza il loro probabile effetto terapeutico.

- L'effetto placebo

Un secondo aspetto è l'effetto placebo, ovvero quell'azione apparentemente curativa che una terapia può dare per il fatto stesso che la persona si aspetta un miglioramento; è indipendente dagli effetti diretti della terapia somministrata e più riconducibile ad un fenomeno di autosuggestione.

Si è visto in farmacologia che è un fenomeno così importante che ad oggi risulta difficile capire quanto l'efficacia di una terapia sia attribuibile agli effetti farmacologici e quanto all'effetto placebo⁴⁸.

Da vari studi la risposta placebo si è vista dipendere da caratteristiche del prodotto quali il prezzo^{49,50}, il brand⁵¹, l'informazione data dall'esperto⁵², l'aspettativa del paziente⁵³.

Come per i farmaci, gli outcome degli integratori dipendono quindi anche dall'effetto placebo, pertanto:

dalla clinica, senza una solida evidence based medicine non si può definire se e quanto l'effetto ottenuto dai pazienti attraverso gli integratori proviene da un reale effetto dato dalle proprietà intrinseche del prodotto,

dalla letteratura, gli RCT che utilizzano come controllo il wait-and-see sono trial di scarsa valenza clinica poiché non sottraggono all'efficacia del trattamento l'effetto placebo.

- La compliance del paziente

Dagli studi analizzati nella review gli integratori sembrano produrre effetti percepibili dai pazienti attorno alle 8 -12 settimane, a differenza dei farmaci che agiscono sui sintomi in minor tempo.

E' necessario che l'assunzione sia giornaliera e regolare, affinché si producano effetti.

Pertanto è indispensabile un'informazione adeguata del paziente, sulla necessità di rispettare la posologia e sui tempi da aspettare prima di ottenere un effetto terapeutico, altrimenti si pone il rischio che venga a mancare l'alleanza terapeutica e che il paziente perda la motivazione, interrompendo l'assunzione e rendendo vana la terapia.

5. Conclusioni

Il mercato degli integratori ha un fatturato da record, in Italia nel 2016 si stima abbia raggiunto i 2,8 miliardi di euro ed è un dato in costante crescita⁵⁴, tuttavia non c'è oggi una stretta corrispondenza tra prodotto ed efficacia.

La ricerca ha mostrato l'assenza di letteratura di qualità rispetto al trattamento conservativo attraverso gli integratori alimentari delle tendinopatie dell'arto superiore e una carenza rispetto al trattamento delle neuropatie, oltretutto due dei tre studi sono ormai datati, risalenti ad oltre vent'anni fa.

E' indubbio che ci sia la necessità e l'urgenza di ulteriori studi sul ruolo degli integratori nella gestione di questi disturbi, e non di meno che ci debba essere maggiore rigore nel condurli. È fondamentale che:

- siano studi randomizzati e controllati
- abbiano una costruzione qualitativamente buona (PEDro scale >6)
- il controllo sia un placebo o un altro integratore
- indaghino la somministrazione di un singolo integratore, per quantificarne l'effetto prima che venga associato con altri
- potenza statistica e dimensione del campione alte

La letteratura sembra concludere che coadiuvare gli integratori alla terapia tradizionale dia outcome migliori, ma come abbiamo detto in precedenza l'effetto potrebbe essere dovuto o ad un effetto placebo o alla risoluzione spontanea del disturbo.

Pertanto nel contesto attuale, in un'ottica di sostenibilità dei costi terapeutici, la letteratura non ci dà valido supporto per consigliare o per prescrivere integratori ai pazienti affetti da tendinopatie e neuropatie dell'arto superiore. Quindi il clinico non dovrebbe proporre a tutti i pazienti, in modo trasversale, l'assunzione di integratori, piuttosto dovrebbe essere capace di identificare il paziente adeguato.

Ad oggi perciò se il paziente affetto da sindrome del tunnel carpale (unica evidenza in letteratura) volesse assumere un integratore alimentare, il clinico, previa adeguata informazione sulla scarsa qualità degli studi (numero esiguo di partecipanti), sui tempi per ottenere l'effetto terapeutico (8-12

settimane) e sulla necessità di una compliance adeguata (rispetto della posologia), ha la possibilità quindi di consigliare l'assunzione di acido alpha lipoico R+ $\approx 600\text{mg}/\text{die}$ e/o vitamina b6 $\approx 200\text{mg}/\text{die}$.

Concludendo, sulla base di questa revisione, un futuro lavoro di notevole interesse potrebbe essere quello di effettuare una ricerca rivolta agli integratori rispetto a tendinopatie e neuropatie dell'arto inferiore al fine di confermare o meno la scarsità di studi.

6. Bibliografia e sitografia

- 1) Grazio S, Balen D., “Complementary and alternative treatment of musculoskeletal pain.”, *Acta Clin Croat.* 2011 Dec;50(4):513-30.
- 2) Decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169: Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari.
- 3) Zollman C, Vickers A., “ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine.”, *BMJ* 1999;319:836-8
- 4) Barnes PM, Bloom B, Nahin RL., “Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007.”, *Natl Health Stat Report.* 2008 Dec 10;(12):1-23.
- 5) Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL., “Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002.”, *Adv Data.* 2004 May 27;(343):1-19.
- 6) “What Complementary and Integrative Approaches Do Americans Use?”, Key Findings from the 2012 National Health Interview Survey, <https://nccih.nih.gov/research/statistics/NHIS/2012/key-findings>.
- 7) Tainya C. Clake, Lindsey I. Black, Barbara J. Stussman, B.A., Patricia M. Barnes, M.A., and Richard L. Nahin, “Trends in the Use of Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2002–2012”, *Natl Health Stat Report.* 2015 Feb 10; (79): 1–16.
- 8) Callahan LF, Wiley-Exley EK, Mielenz TJ, “Use of complementary and alternative medicine among patients with arthritis.” *Prev Chronic Dis* 2009;6:44.
- 9) Sermeus G. “Alternative health care in Belgium: an explanation of various social aspects.” In: Lewith G, Aldridge D, eds. *Complementary medicine and the European Community.* Saffron Walden: CW Daniel, 1991.
- 10) Bouchayer F. “Alternative medicines: a general approach to the French situation” In: Lewith G, Aldridge D, eds. *Complementary medicine and the European Community.* Saffron Walden: CW Daniel, 1991.
- 11) Hunt KJ, Coelho F, Wider B, Perry R, Hung SK, Terry R, Ernst E, “Complementary and alternative medicine use in England: results from a national survey.” *Int J Clin Pract* 2010;64:1496–1502.
- 12) Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R, “Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey.”, *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:61–64.
- 13) Cohen PA, “The Supplement Paradox: Negligible Benefits, Robust Consumption.” *JAMA.* 2016 Oct 11;316(14):1453-1454.

- 14) Kuszak AJ, Hopp DC, Williamson JS, Betz JM, Sorkin BC, “Approaches by the US National Institutes of Health to support rigorous scientific research on dietary supplements and natural products.” *Drug Test Anal.* 2016 Mar-Apr;8(3-4):413-7.
- 15) Marlies Karsch-Völk, Bruce Barrett, David Kiefer, Rudolf Bauer, Karin Ardjomand-Woelkart, and Klaus Linde, “Echinacea for preventing and treating the common cold.”, *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2
- 16) Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. “Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders” *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:10–15.
- 17) Mehta S, Gimbel JA, Soslowsky LJ. “Etiologic and pathogenetic factors for rotator cuff tendinopathy. *Clin Sports Med.*” 2003;22:791–812
- 18) Sein ML, Walton J, Linklater J, Appleyard R, Kirkbride B, Kuah D, Murrell GA. “Shoulder pain in elite swimmers: primarily due to swim-volume-induced supraspinatus tendinopathy.”, *Br J Sports Med.* 2010;44(2):105–113.
- 19) Skjong CC, Meininger AK, Ho SSW, “Tendinopathy Treatment: Where is the Evidence?”, *Clin Sports Med.* 2012 Apr;31(2):329-50
- 20) September AV, Posthumus M, van der ML, Schweltnus M, Noakes TD, Collins M. “The COL12A1 and COL14A1 genes and Achilles tendon injuries.” *Int J Sports Med.* 2008;29:257–263.
- 21) Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, et al. “Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?” *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):235
- 22) Martyn C, Hughes RAC. “Epidemiology of Peripheral neuropathies.” In: *The Epidemiology of Neurological Disorders.* 1st Edition. Martyn C, Hughes RAC editor(s). London: BMJ Books. 1998.
- 23) Nee RJ, Butler DS. “Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence.” *Physical Therapy in Sport.* 2006; 7(1):36–49
- 24) Barral J.P, Croibier A. “Manual therapy for the peripheral nerves”. Ed. Churchill Livingstone 2007
- 25) de Morton N.A. “The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study.”, *Aust J Physiother.* 2009;55(2):129-33.
- 26) Piridossina, “Dizionario di Medicina”, http://www.treccani.it/enciclopedia/piridossina_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- 27) Ryan-Harshman M., Walid Aldoori, “Carpal tunnel syndrome and vitamin B6”, *Can Fam Physician,* 2007 Jul; 53(7): 1161–1162.

- 28) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. "Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline.", Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- 29) J. M. Ellis, K. Folkerst, M. Levyt, S. Shizukuishit, J. Lewandowski, S. Nishiit, H. A. Schubertt, R. Ulrich, "Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine.", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, Vol. 79:7494-7498.
- 30) Spooner GR, Desai HB, Angel JF, Reeder BA, Donat JR. "Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial.", Can Fam Physician, 1993, 39:2122-7
- 31) Reed LJ, "A trail of research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes.", J Biol Chem, 2001, 276:38329–38336.
- 32) Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, "Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress." Curr Med Chem. 2004;11:1135–1146.
- 33) F. Lazzaro, M. Loiero, "Maggiore efficacia della terapia con acido lipoico enantiomero destrogiro rispetto alla forma racema alla dose di 600 Mg/die per 8 settimane nella sindrome del tunnel carpale monolaterale." Giot, 2013, Vol. 39:243-248
- 34) F. Lazzaro, "Studio comparativo sull'efficacia di tendhyal® nella tendinopatia achillea e nell'epicondilita.", Giot, 2014, Vol. 40:141-150
- 35) D. Stasinopoulos, I. Stasinopoulos, "Comparison of effects of exercise programme, pulsed ultrasound and transverse friction in the treatment of chronic patellar tendinopathy.", Clin Rehabil. 2004 Jun;18(4):347-52
- 36) R. Saggini, T. Cavezza, L. Di Pancrazio, V. Piscicella, G. Saladino, M.C. Zuccaro, R. G. Bellomo, "Treatment of lesions of the rotator cuff.", J Biol Regul Homeost Agents, 2010, Vol. 24(4):453-9
- 37) S. Gumina, D. Passaretti, M.D. Gurzi, V. Candela, "Arginine L-alpha-ketoglutarate, methylsulfonylmethane, hydrolyzed type I collagen and bromelain in rotator cuff tear repair: a prospective randomized study.", Current Medical Research & Opinion, 2012, Vol. 28:1767–1774
- 38) G. Merolla, F. Dellabiancia, A. Ingardia, P. Paladini, G. Porcellini, "Co-analgesic therapy for arthroscopic supraspinatus tendon repair pain using a dietary supplement containing *Boswellia serrata* and *Curcuma longa*: a prospective randomized placebo-controlled study.", Musculoskelet Surg, 2015, Vol. 1:S43-52
- 39) A. Notarnicola, G. Maccagnano, S. Tafuri, A. Fiore, V. Pesce, B. Moretti, "Comparison of shock wave therapy and nutraceutical composed of *Echinacea angustifolia*, alpha lipoic acid,

- conjugated linoleic acid and quercetin (perinerv) in patients with carpal tunnel syndrome.”, *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 2015, Vol. 28(2):256-62
- 40) L. Negrão, P Almeida, S. Alcino, H. Duro, T. Libório, U. Melo Silva, R. Figueira, “Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies.”, *Pain Manag*, 2014, Vol. 4(3):191-6
- 41) L. Negrão, P. Nunes, “Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies.” *Pain Manag*, 2016, Vol. 6(1):25-9
- 42) G. Di Geronimo, A. Fonzone Caccese, L. Caruso, A. Soldati, U. Passaretti, “Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid.”, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2009, Vol. 13: 133-139
- 43) F. Di Pierro, R. Settembre, “Safety and efficacy of an add-on therapy with curcumin phytosome and piperine and/or lipoic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen.” *J Pain Res*, 2013, Vol. 6:497-503
- 44) F. Lazzaro, M. Loiero, “L’associazione di acido tiocico destrogiro e Boswellia serrata (casperome®) nel trattamento delle radicolopatie compressive: studio comparativo sull’efficacia di destior® e destior® Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia.”, *Giot*, Vol., 2014, 40:249-257
- 45) F. Boriani, D. Granchi, G. Roatti, L. Merlini, T. Sabbatini, N. Baldini, “Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial. *J Hand Surg Am*, 2017, Vol. 42(4):236-242
- 46) G. Pajardi, P. Bortot, V. Ponti, C. Novelli, “Clinical usefulness of oral supplementation with alpha-lipoic Acid, curcumin phytosome, and B-group vitamins in patients with carpal tunnel syndrome undergoing surgical treatment.”, *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2014, Vol. 2014
- 47) M. Pectenò, “Il ruolo degli integratori alimentari nel trattamento del dolore neuromuscoloscheletrico: quali implicazioni per il fisioterapista?”, *Tesi di Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici*, AA 2013/2014, Università degli Studi di Genova
- 48) Il farmaco del corpo, <http://www.angelini.it/wps/wcm/connect/it/home/il-magazine/approfondimenti/il-farmaco-nel-corpo>
- 49) A.R. Rao, K.B. Monroe, “The effect of price, brand name, and store name on buyers' perceptions of product quality.” *J Mark Res.* 1989; 26:351–357.
- 50) A.J. Espay, M.M. Norris, J.C. Eliassen, et al. “Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: A randomized double-blind study.” *Neurology.* 2015;84(8):794-802.

- 51) R.I. Allison, K.P. Uhl. "Influence of beer brand identification on taste perception.", *J Mark Res.*, 1964;1:36–39.
- 52) L. Lee, S. Frederick, D. Ariely. "Try it, you'll like it: the influence of expectation, consumption, and revelation on preferences for beer." *Psychol Sci.*, 2006; 17:1054–1058
- 53) U. Bingel, V. Wanigasekera, K. Wiech, "The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl", *Science Translational Medicine*, 2011, Vol. 3, Issue 70, pp. 70ra14
- 54) Cresce il valore della filiera degli integratori alimentari, FederSalus, <http://www.federsalus.it/news.php?id=1711>