



**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. 2022/2023

Campus Universitario di Savona

**EFFICACIA DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI NELLE  
NEUROPATIE DELL'ARTO SUPERIORE: UNA REVISIONE  
NARRATIVA DELLA LETTERATURA**

Candidato:

Dott. Leonardo Righetti

Relatore:

Dott. Ft OMPT Jacopo Berti



## INDICE

1. INTRODUZIONE.....	7
1.1 Gli integratori alimentari.....	7
1.2 Le neuropatie periferiche dell'arto superiore.....	8
1.2.1 Le sindromi da entrapment.....	9
1.2.1.1 Sindrome del tunnel carpale.....	11
1.2.1.2 Sindrome del pronatore rotondo.....	12
1.2.1.3 Sindrome del tunnel radiale e del nervo interosseo posteriore .....	12
1.2.1.4 Sindrome del tunnel cubitale.....	13
1.2.1.5 Sindrome del canale di Guyon .....	14
1.3 La manifestazione clinica.....	15
1.4 Diagnosi.....	17
1.5 Trattamento.....	18
2. MATERIALI E METODI.....	21
2.1 Quesito clinico .....	21
2.2 Disegno di studio.....	21
2.3 Strategia di ricerca e fonte dati.....	21
2.4 Parole chiave.....	22
2.5 Selezione degli studi.....	22
2.6 Criteri di elegibilità.....	23
3. RISULTATI .....	25
3.1 STUDI SELEZIONATI.....	26
4. DISCUSSIONE.....	33
5. CONCLUSIONE.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	41



## ABSTRACT

**INTRODUZIONE** Nella pratica clinica si evidenzia che sempre più pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore neuro-muscolo-scheletrico richiedono una terapia complementare a quella fisioterapica e di evitare, qualora possibile, quella farmacologica. Emerge quindi la necessità di una maggior chiarezza e conoscenza condivisa tra professionisti sanitari riguardo l'uso e l'efficacia di integratori alimentari e/o prodotti naturali nella gestione di questo tipo di patologie.

**OBIETTIVI** L'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 e radicolopatie dell'arto superiore rispetto ad outcome quali dolore, limitazioni funzionali e alla partecipazione.

**MATERIALI E METODI** E' stata eseguita una revisione narrativa della letteratura. La ricerca bibliografica è stata condotta prevalentemente nelle banche dati Pub Med, PEDro, Cinhal, Embase e il database Cochrane. La scelta degli studi rilevanti per questa revisione narrativa avviene mediante la lettura di titolo ed abstract degli articoli comparsi alla selezione e successivamente di full-text. Sono stati inclusi studi randomizzati e controllati (RCT), studi osservazionali, revisioni, metanalisi, revisioni sistematiche che trattano tematiche inerenti a pazienti affetti da neuropatie dell'arto superiore, scritti in lingua inglese e italiana. Sono stati esclusi invece articoli con outcome diversi da quelli indagati, in cui si trattano patologie non neuro-muscolo-scheletriche.

**RISULTATI** Solo 8 studi all'interno di tutti i database hanno rispettato i criteri di eleggibilità e sono stati analizzati. Ci sono deboli evidenze anche se incoraggianti rispetto al trattamento del tunnel carpale attraverso l'uso sia della vitamina B6 che dell'acido alpha-lipoico che della vitamina B12 e D. Servono tuttavia più studi, con numerosità del campione più alta e con particolare attenzione alla costruzione metodologica.

**CONCLUSIONE** Data la scarsa presenza di studi in letteratura e la bassa metodologia utilizzata in quei pochi che sono stati analizzati non è possibile attualmente trarre delle raccomandazioni definitive rispetto all'uso degli integratori rispetto alle neuropatie dell'arto superiore.



# 1. Introduzione

## 1.1 Gli integratori alimentari

La definizione di integratori alimentari (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”. 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 dominante.” 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 efficacia<sup>4</sup>, 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.

Tra gli integratori più studiati in letteratura per il trattamento delle neuropatie periferiche dell’arto superiore troviamo: zinco, magnesio, vitamina D, vitamina B9, vitamina B12, la curcumina, l’erba di sangiovanni (*Hypericum perforatum*).

Di seguito nella tabella si possono osservare le dosi raccomandate e testate di questi integratori.

Supplement	Recommended Dietary Allowance		Toxicity Level	Natural Sources	Supplement Doses Available at	Tested Dosages
	Male	Female				
Zinc	11 mg/d	8 mg/d	100 mg/d	Red meat, poultry, oysters, beans, nuts	30–50 mg	Not tested
Magnesium	400–420 mg/d	310–320 mg/d	5000 mg/d	Leafy vegetables, legumes, nuts, meats	250–500 mg	300 mg orally
Vitamin D	600–800 IU/d	600–800 IU/d	10,000 IU/d	Egg yolk, fish, liver, UV radiation	400–5000 IU	2000 IU orally
Vitamin B9	400 mcg/d dietary folate units (DFE)	400 mcg/dDFE	N/A	Leafy vegetables, nuts, beans, seafood, dairy, grains	400–1000 mcg DFE	Not tested alone
Vitamin B12	2.4 mcg/d	2.4 mcg/d	N/A	Fish, red meat, poultry, eggs, dairy	500–1000 mcg	Not tested alone
Curcumin	N/A	N/A	8000 g/d	Turmeric	500–1000 mg	Not tested alone
St. John's Wort	N/A	N/A	Risk of drug interactions	Hypericum Perforatum	100–900 mg	2700 µg

Tab.1 Dosi raccomandate e testate degli integratori alimentari studiati

Vengono inoltre inseriti all'interno della ricerca anche l'acido alfa-lipoico (ALA), l'acido gamma-linolenico (GLA) e l'acetil-L-carnitina (ALCAR).

## 1.2 Le neuropatie periferiche dell'arto superiore

Sono un gruppo di disturbi che colpiscono il sistema nervoso periferico, per il quale sono state identificate centinaia di eziologie. Tra le principali cause di neuropatia dell'arto superiore vi sono il diabete mellito, la compressione nervosa, l'esposizione a tossine e l'uso prolungato di farmaci. Le cause prevalentemente si possono dividere in due categorie: cause locali, che ledono il nervo in un solo punto (per es. traumi o tumori) e cause generali, che provocano lesioni multiple o diffuse (per es. tossici, infiammazioni, carenze vitaminiche, ecc.). Secondo la struttura primitivamente colpita dall'agente causale, le neuropatie si possono dividere in parenchimose, in cui sono lese direttamente le fibre nervose (assoni o guaine mieliniche), e interstiziali, in cui è colpito il tessuto connettivo di sostegno, di solito a livello dei vasa nervorum. Le lesioni che stanno alla base delle neuropatie periferiche sono riconducibili a 1) degenerazione assonale e 2) demielinizzazione segmentaria. La degenerazione assonale consiste nella distruzione primaria degli assoni e secondaria della guaina mielinica.

Se ne distinguono tre tipologie:

1. Degenerazione walleriana: è causata dalla sezione traumatica del tronco nervoso, riguarda tutto il moncone periferico distalmente alla lesione.
2. Neuropatia assonale: è una degenerazione assonale, non secondaria ad un trauma. Può essere causata da altre cause focali o malattie generali.
3. "Dying-back neuropathy": è una degenerazione assonale distale, che interessa la parte più periferica delle fibre nervose e può diffondersi in senso centripeto. Si ritiene che il danno primario sia a livello del corpo cellulare, ma che la sofferenza si manifesti distalmente, poiché viene a mancare l'apporto di metaboliti. La demielinizzazione segmentaria coinvolge le cellule di Schwann e la guaina mielinica ed è detta segmentale, perché non è estesa per tutta la lunghezza delle fibre, ma ha una distribuzione discontinua.

Secondo la sede della lesione, le neuropatie periferiche si possono classificare in tre categorie:

1. Mononeuropatie: la lesione è circoscritta ad un singolo nervo ed è prodotta da una causa locale (es. trauma, compressione, tumore). Nel gruppo delle mononeuropatie si possono far entrare anche le lesioni dei plessi che, interessando territori di più nervi, sono prodotte da lesioni focali. Per la stessa ragione, si possono descrivere in questa categoria anche le lesioni focali delle radici spinali (radicolopatie).
2. Multineuropatie: le lesioni interessando molti nervi distanti tra loro; essi possono essere colpiti in modo sincrono ma asimmetrico oppure diversi nervi sono colpiti in tempi successivi. Le multineuropatie sono sempre causate da malattie generali, che si esprimono con danni nervosi. Le cause più comuni sono il diabete, le collagenosi, le leucemie e i linfomi.
3. Polineuropatie: sono caratterizzate da lesioni di molti nervi, interessati in modo bilaterale, sincrono e simmetrico. Di solito i disturbi interessano le parti distali dei quattro arti (polineuropatie simmetriche distali). Le cause più comuni sono il diabete, l'alcolismo, le intossicazioni, le carenze vitaminiche e i tumori (sindromi paraneoplastiche).

### *1.2.1 Le sindromi da entrapment*

Le neuropatie da entrapment sono un gruppo di disturbi nervosi che si verificano quando un nervo viene compresso o intrappolato in una zona anatomica ristretta. L'eziologia è data da una combinazione di fattori anatomici, fattori traumatici (occupazionali particolari) e fattori psicologici. Nella popolazione generale rappresenta circa il 5% di tutti gli entrapment, con un'incidenza di

100/378 persone ogni 100 000 all'anno. Sono più colpite le donne con un rapporto di 2/4:1, in particolare nella fascia di età tra i 45 e 54 anni. Spesso compare bilateralmente. Il quadro clinico è costituito inizialmente da disturbi sensitivi: dolori, parestesie e difetto di sensibilità a carico delle prime tre dita della mano. I dolori prevalgono durante la notte e quando le braccia sono tenute pendenti lungo il corpo. I difetti motori consistono in un'atrofia ed una debolezza dei muscoli dell'eminenza tenar, particolarmente dell'abduktore breve del pollice. La pressione sul polso può scatenare il dolore e le parestesie (segno di Tinel). La neuropatia ulnare, la neuropatia radiale, la meralgia parestesica e il neuroma di Morton rappresentano le altre mononeuropatie periferiche più comuni.

Le zone a maggiore sollecitazione meccanica del nervo (entrapment) sono:

- tunnel osteofibrosi muscolare
- diramazioni nervose
- interfacce meccaniche rigide
- decorso superficiale
- fissazioni connettivali all'interfaccia meccanica

I principali fattori di rischio sono

-Riduzione di capacità del contenitore dove decorre il nervo

- Esiti di frattura consolidata e con callo o vizi di posizione
- Patologie croniche osteo articolari (artrosi o tumefazione reumatica da artrite)
- Varianti anatomiche
- Predisposizione

-Patologie associate

- Patologie metaboliche (diabete)
- patologie tiroidee

-Aumento di volume del contenuto dove decorre il nervo

- Disendocrinie (gravidanza, menopausa, terapie ormonali, chemioterapia)
- ispessimenti fibrotici
- Borsiti
- Neoformazioni ganglionari (solide o cistiche) che originano in prossimità del tunnel (lipoma, neuroma)

-Attività lavorative e sport

- Movimenti ripetuti e continuativi di un particolare segmento corporeo
- Mantenimento di posture nel tempo
- Vibrazioni, stress meccanici protratti

Le principali patologie da entrapment dell'arto superiore coinvolgono il nervo mediano nella sindrome del tunnel carpale e nella sindrome del pronatore rotondo, il nervo ulnare nella sindrome del tunnel cubitale e nella sindrome del canale di Guyon, il nervo radiale nella sindrome del tunnel radiale e nella sindrome del supinatore.

I sintomi possono variare a seconda del nervo coinvolto e della gravità della compressione. Il dolore, l'intorpidimento e la sensazione di formicolio sono i sintomi più comuni. In alcuni casi, la compressione del nervo può causare debolezza muscolare o atrofia muscolare.

#### *1.2.1.1 Sindrome del tunnel carpale*

La sindrome del tunnel carpale (STC) è una neuropatia da entrapment che si manifesta quando il nervo mediano viene compresso e danneggiato. Esso infatti decorre inferiormente al cavo ascellare, anteriormente alla superficie del gomito e anteriormente rispetto a tutta la parte antibrachiale fino a terminare nel passaggio osteo fibroso del tunnel carpale e nelle prime dita. Il suo danneggiamento può causare dolore, formicolio, intorpidimento e debolezza nella mano e nelle dita.

La STC è una patologia comune, che colpisce circa il 5% della popolazione, con un'incidenza di 100/378 persone ogni 100.000 all'anno. Inoltre sono più colpite le donne con un rapporto di 2/4:1, in particolare nella fascia d'età tra i 45 e 54 anni. Spesso compare bilateralmente. Le cause della STC non sono del tutto chiare, ma si pensa che sia il risultato di una combinazione di fattori. Il tunnel carpale è costituito da una serie di ossa e legamenti che formano un canale stretto attraverso il quale passano il nervo mediano e i tendini. La compressione del nervo può essere causata da gonfiore e infiammazione dei tessuti circostanti, spesso causati da attività ripetitive o lesioni.

La STC può anche essere causata da altre patologie, come l'artrite reumatoide o il diabete, che possono causare infiammazione e compressione del nervo mediano.

### *1.2.1.2 Sindrome del pronatore rotondo*

Si tratta di una neuropatia compressiva che coinvolge il nervo mediano nel suo passaggio a livello della regione mediale del gomito. Il nervo mediano origina dalle radici nervose da C5 a T1, decorre medialmente all'omero passando anteriormente a livello del gomito e medialmente al tendine del bicipite brachiale. Nell'aspetto distale del braccio, prossimalmente e medialmente all'epicondilo mediale del gomito, il nervo attraversa il legamento di Struthers, teso fra il processo sovracondilare omerale e l'epicondilo stesso, costituendo un potenziale sito di compressione. Procedendo a livello dell'avambraccio passa sotto l'aponeurosi bicipitale o lacerto fibroso nella regione antecubitale, volarmente al muscolo brachiale. A questo punto il nervo passa attraverso i due capi del pronatore rotondo, profondamente al capo omerale e superficialmente al capo ulnare, quindi prosegue in profondità verso l'arco fibroso prossimale del muscolo flessore superficiale delle dita, prima di proseguire il suo decorso tra i flessori superficiale e profondo delle dita, passando attraverso il tunnel carpale. Questa sindrome presenta quattro diversi siti di entrapment clinicamente non distinguibili: legamento di Struthers e al lacerto fibroso del bicipite brachiale già descritti, il nervo mediano può potenzialmente rimanere compresso a livello del muscolo flessore superficiale delle dita oppure a livello del pronatore rotondo.

### *1.2.1.3 Sindrome del tunnel radiale e del nervo interosseo posteriore*

Fra le neuropatie compressive dell'arto superiore quelle a carico del nervo radiale sono le più rare, con un'incidenza annuale stimata dello 0.003%. Il nervo radiale origina dalle radici nervose da C5 a T1 come branca terminale della corda posteriore del plesso brachiale. Il suo decorso inizia posteriormente all'arteria ascellare e procede lungo il solco spirale dell'omero, quindi dal compartimento posteriore del braccio si dirige anteriormente all'epicondilo laterale del gomito dove provvede ad innervare i muscoli brachiale, brachioradiale ed estensore radiale lungo del carpo. A livello del gomito si divide in una branca superficiale ed una profonda. La branca superficiale scende verso l'avambraccio formando il nervo radiale superficiale (sensitivo), che innerva la superficie dorsale della mano, del pollice e delle falangi prossimali del secondo, terzo e quarto dito; la branca profonda attraversa il muscolo supinatore sotto l'arcata di Frohse. A livello anatomico questa arcata oltre che essere uno dei potenziali siti di entrapment, rappresenta il punto in cui il nervo radiale si biforca nelle due branche sensitiva e motoria. Per tale motivo la sintomatologia può

dipendere dal punto in cui il nervo rimane compresso: un intrappolamento a monte di tale struttura può dare sintomi misti sensitivo-motori, mentre se il nervo risulta già diviso nel punto in cui è presente l'entrapment possiamo avere una presentazione clinica puramente sensitiva o puramente motoria. Nella sua rarità, la più frequente neuropatia da compressione del nervo radiale coinvolge la branca motoria per dare vita ai due differenti quadri clinici della sindrome del tunnel radiale (Radial Tunnel Syndrome o RTS) e del nervo interosseo posteriore. Il nervo interosseo posteriore (Posterior Interosseous Nerve o PIN) rappresenta la divisione motoria del nervo radiale che rimane compressa nel suo passaggio all'interno del tunnel radiale. Anatomicamente sono presenti cinque possibili siti di entrapment: il più frequente è l'arcata di Frohse, la seconda è rappresentata dalla banda fibrosa localizzata anteriormente alla testa del radio tra i muscoli brachiale e brachioradiale; un terzo sito di entrapment è rappresentato dal ventaglio di vasi che attraversano il PIN a livello del collo radiale; infine il capo prossimale dell'estensore radiale breve del carpo e il capo distale del supinatore. Tutte le attività lavorative e/o sportive che comportano movimenti ripetuti in estensione di polso e prono-supinazione possono essere considerati fattori di rischio, così come la presenza di anomalie ossee e/o rigidità fibro-muscolari.

#### *1.2.1.4 Sindrome del tunnel cubitale*

La neuropatia del nervo ulnare al gomito rappresenta la seconda neuropatia da entrapment più comune dopo la sindrome del tunnel carpale. La sua incidenza annuale è di 24.7 casi per 100.000 persone/anno. Il nervo ulnare si forma direttamente dalla corda mediale del plesso proveniente dalle radici nervose C8 e T1. Nel suo decorso attraversa il braccio da anteriore a posteriore attraversando il setto intermuscolare e l'arcata di Struthers, composta da fibre della fascia profonda della porzione distale del braccio, che connette proprio tale setto e il capo mediale del tricipite brachiale. Rimane abbastanza superficiale a livello del gomito, dove scende nel tunnel cubitale posteriormente all'epicondilo mediale. Il nervo entra anteriormente nell'avambraccio tra i capi omerale ed ulnare del muscolo flessore ulnare del carpo, quindi prosegue scorrendo fra i muscoli flessore profondo delle dita e flessore ulnare del carpo per poi dividersi in due branche, superficiale e profonda, a livello del polso. Nel suo decorso il nervo ulnare può rimanere compresso in diversi punti dell'arto superiore, ma il sito di entrapment più frequente è il tunnel cubitale. Si tratta di un canale anatomico delimitato dalla capsula articolare del gomito, dal legamento collaterale e dal legamento di Osbourne, teso fra l'epicondilo mediale e il processo olecranico. Altri potenziali siti di

compressione sono rappresentati dal capo mediale del tricipite, dal flessore ulnare del carpo e dall'aponeurosi dei flessori. Tutte le attività lavorative e/o sportive che comportano movimenti ripetuti e continuativi, così come il mantenimento di posture fisse prolungate, in flessione di gomito rappresentano dei fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia, soprattutto per quei soggetti che sottopongono il gomito a continue sollecitazioni in valgo, come ad esempio giocatori di golf, baseball, lanciatori o violinisti. Il quadro clinico può avere un esordio insidioso oppure acuto, quest'ultimo più comunemente dovuto a trauma.

#### *1.2.1.5 Sindrome del canale di Guyon*

Si tratta di una neuropatia compressiva del nervo ulnare localizzata al polso. Il canale di Guyon (o tunnel ulnare), così come il tunnel carpale per il nervo mediano, è un canale osteofibroso localizzato a livello del carpo ulnare in corrispondenza dell'eminanza ipotenar. L'ingresso del canale è di forma triangolare con apice radiale: la porzione prossimale è delimitata ulnarmente dall'osso pisiforme, volarmente dal legamento carpale palmare e dorsalmente dal legamento trasverso del carpo.

A livello della porzione distale del tunnel il nervo si biforca in una branca sensitiva e in una branca motoria, quindi a seconda del sito di compressione possiamo avere una sintomatologia puramente sensitiva, puramente motoria oppure mista. Shea e McClain proposero una classificazione dei potenziali siti di lesione del nervo ulnare al polso che riflettono quelli che sono i possibili siti di compressione nervosa. Di conseguenza la sintomatologia può essere variabile. I reali dati di incidenza e prevalenza non sono del tutto chiari, tuttavia è accettato a livello generale che l'incidenza di tale sindrome risulta molto più inferiore rispetto a quella della sindrome del tunnel carpale o del tunnel cubitale. Molte invece sono le possibili cause scatenanti: tra le più frequenti vi è la presenza di cisti ganglionari che potenzialmente possono essere localizzati in tutte le zone del tunnel ulnare producendo sintomi correlati alla loro localizzazione anatomica. Attività ripetute nel tempo possono provocare microtraumi o compressione in corrispondenza dell'eminanza ipotenar, come risulta comune in alcune categorie professionali di lavoratori o nei ciclisti. Questi ultimi possono risultare soggetti a ripetute e prolungate pressioni nell'area ipotenar dovute alla posizione della mano sul manubrio. Altre possibili cause includono neoplasie benigne, fratture del processo unciforme, anomalie della muscolatura ipotenar o disordini vascolari dell'arteria ulnare

### 1.3 La manifestazione clinica

Le lesioni del SNP si manifestano con una sintomatologia che riflette il danno delle componenti sensitive, motorie, anatomiche della radice, plesso o nervo interessato dalla lesione.

a) I disturbi sensitivi possono essere classificati in soggettivi e oggettivi. I disturbi soggettivi consistono in dolori e anestesie.

Raramente il malato riferisce di aver perduto la sensibilità: più spesso riferisce disturbi, che ne fanno sospettare l'esistenza, come difficoltà a manipolare oggetti piccoli, ustioni o ferite prodotte senza avvertire dolore. Se esiste un difetto delle sensibilità profonde, il malato riferisce disturbi del movimento degli arti, della stazione eretta e della marcia, che costituiscono il quadro dell'atassia sensitiva. I disturbi oggettivi vengono messi in evidenza dall'esame della sensibilità. Questi possono essere di vario grado (ipoestesia, anestesia) e interessare tutti i tipi di sensazioni (anestesia globale) o solo alcuni.

b) I disturbi motori hanno i caratteri delle paralisi periferiche: il deficit di forza si associa ad ipotonia, ipo- o areflessia profonda ed ipotrofia muscolare. Nelle lesioni dei nervi periferici sono rare le fascicolazioni, mentre sono frequenti i crampi.

c) I disturbi vegetativi, nelle lesioni dei singoli nervi, consistono in alterazioni locali della vasomotricità (iperemia) e della sudorazione (iperidrosi). La sintomatologia nelle neuropatie periferiche viene generalmente suddivisa in aumento o perdita di funzione. Per aumento di funzione intendiamo sintomi quali parestesie, iperalgesia, allodinia, dolore spontaneo, aumento dei riflessi osteo-tendinei (ROT). La perdita di funzione è invece caratterizzata da ipoestesia/anestesia, perdita di forza, riduzione dei ROT ed è data da una diminuzione di conduzione causata da una demielinizzazione o da un danno assonale. Diagnosi La valutazione della neuropatia inizia con una storia dettagliata dei sintomi, approfondendo l'esordio, l'evoluzione, la localizzazione, l'intensità e la possibile connessione con eventi causali. Nel colloquio iniziale viene raccolta anche l'anamnesi familiare e professionale. Il riconoscimento del pattern di varie neuropatie può aiutare a costruire una diagnosi differenziale basata sulla presentazione. L'esame fisico, di cui fanno parte l'esame neurologico e la valutazione della meccanosensibilità, ha lo scopo di verificare l'ipotesi di una lesione del sistema somatosensoriale, emersa durante l'anamnesi, indagando la presenza di segni e sintomi sensitivi, motori e autonomici. L'esame neurologico composto dai test di sensibilità, dei riflessi e di forza, valuta l'integrità e la capacità del sistema nervoso di condurre impulsi afferenti ed efferenti (loss of function). Inoltre, viene valutata la meccanosensibilità del sistema nervoso, poiché nelle

neuropatie da entrapment può esserci assenza o minima perdita di conduzione nervosa. Per valutare la meccanosensibilità vengono utilizzati dei test di neurotensione, la palpazione e la percussione. I test neurodinamici consistono in specifici movimenti degli arti che stressano una porzione del sistema nervoso. Per l'arto superiore si utilizzano gli "upper limb neurodynamic/neural tension test" (ULNT), per il nervo radiale, mediano e ulnare; Il test neurodinamico è considerato positivo se è in grado di riprodurre i sintomi familiari al paziente e se tali sintomi possono essere modificati attraverso la differenziazione strutturale. Per differenziazione strutturale intendiamo delle manovre, utilizzate per discriminare una problematica neurogena da una problematica di altra natura, svolte aggiungendo o togliendo tensione neurale mediante il movimento di un segmento del corpo distale alla zona sintomatica. Il test di differenziazione verrà considerato positivo se la sintomatologia dovesse modificarsi. La valutazione strumentale viene svolta utilizzando due metodiche di studio della conduzione nervosa: l'elettroencefalografia e l'elettromiografia. Gli studi di conduzione nervosa sono lo strumento diagnostico principale nella valutazione dei pazienti con polineuropatia delle grandi fibre. Uno dei ruoli più importanti di ENG/EMG è quello di aiutare a classificare la neuropatia come assonale primaria rispetto a demielinizzante primaria. Nei pazienti che presentano segni o sintomi neurologici indicativi di una neuropatia periferica gli studi sulla conduzione nervosa sono utili per confermare la diagnosi sospetta, localizzare il processo (dipendente dalla lunghezza, indipendente dalla lunghezza, multifocale), confermare le modalità interessate (sensoriale, motoria), definire se la neuropatia è secondaria a perdita assonale, demielinizzazione o entrambi e definire la gravità della neuropatia. L'elettromiografia e lo studio di conduzione nervosa valutano la funzione e l'integrità delle fibre nervose A beta mielinizzate di grandi dimensioni. Non valutano le piccole fibre nervose (fibre C e piccole fibre mieliniche A delta). Pertanto, i risultati normali sull'EMG non escludono una neuropatia periferica delle piccole fibre (che clinicamente si presenta con dolore prominente, perdita sensoriale e disautonomia).

Conoscere l'anatomia e la funzione del nervo periferico permette la localizzazione clinica dell'entrapment che può essere secondariamente confermata e definita con studi elettrodiagnostici e imaging del nervo periferico. In pazienti con mononeuropatia, l'eziologia, la severità, la probabilità di guarigione spontanea e le preferenze del paziente sono importanti fattori che guidano il trattamento. La diagnosi precoce e un corretto management della neuropatia sono elementi fondamentali per migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre i costi di cura.

## 1.4 Diagnosi

La diagnosi è basata principalmente sulla combinazione di storia clinica, esame fisico ed esami di elettrodiagnostica. La valutazione di un paziente inizia con la raccolta dell'anamnesi, approfondendo quali sono i suoi sintomi (l'esordio e l'evoluzione, la localizzazione, l'intensità e la possibile connessione con eventi causali). L'esame fisico, di cui fanno parte l'esame neurologico e la valutazione della meccanosensibilità, ha lo scopo di verificare l'ipotesi di una lesione del sistema somatosensoriale, emersa durante l'anamnesi, indagando la presenza di segni e sintomi sensitivi, motori e autonomici. L'esame neurologico indaga la conduzione nervosa, valutando la sensibilità tattile, vibratoria e dolorifica oltre che la propiocezione e la capacità di discriminare due punti. Successivamente si valutano i riflessi e la forza muscolare. I test di neurotensione, la palpazione e la percussione (Tinel test) del nervo valutano la meccanosensibilità del sistema nervoso. In particolare i test neurodinamici consistono in specifici movimenti degli arti che stressano una porzione del sistema nervoso. Per l'arto superiore si utilizzano gli "upper limb neurodynamic/neural tension test" (ULNT), per il nervo radiale, mediano e ulnare. I test neurodinamici stressano anche il tessuto non neurale, per questo una risposta positiva durante queste manovre potrebbe essere causata dalla sensibilità di tessuti diversi. La risposta positiva al test è dovuta ad un'implicazione del tessuto neurale quando la meccanosensibilità cambia se si muove una parte lontana del corpo, che aggiunge o diminuisce tensione al sistema nervoso. Questa tecnica di valutazione dei test è chiamata "differenziazione strutturale". Le informazioni da ricercare in questi test sono: la risposta sintomatica (tipo di sintomo, coesistenza di vari sintomi), l'estensibilità delle strutture nervose, l'ampiezza e la resistenza al movimento. I criteri più affidabili di positività nei test ULNT sono la riproduzione della sintomatologia del paziente e la modifica dei sintomi stessi durante le manovre di differenziazione strutturale. La valutazione strumentale della fisiopatologia del SNP si avvale di due metodiche complementari, l'elettroencefalografia (ENG) e l'elettromiografia (EMG), che danno informazioni in merito alla conduzione del nervo, permettendomi di discriminare una patologia periferica isolata, da una diffusa o che interessa il sistema nervoso centrale. La prima fornisce una valutazione multiparametrica delle strutture nervose attraverso una stimolazione elettrica delle stesse, la seconda metodica invece esplora l'unità motoria attraverso l'introduzione di un ago-elettrodo nel ventre muscolare. L'imaging viene a volte utilizzata per confermare le diagnosi; la risonanza magnetica (MRI) e l'ultrasuono ad alta risoluzione (US), tra le tecniche non invasive, forniscono informazioni spaziali preziose nel fare distinzioni diagnostiche importanti riguardo la

causa della sintomatologia neurologica. Anche la radiografia con raggi X, insieme alle sopraccitate MRI e US, può essere utile nella diagnostica di entrapment, mostrando alterazioni a livello osseo o a livello dei tessuti molli che potrebbero essere causa di compressione. La valutazione clinica del SNA è maggiormente di competenza medica, che procede con un esame fisico specifico, test di screening del SNA e test di laboratorio. I fisioterapisti possono valutare solo una piccola parte di questo sistema, come la presenza di rossore, calore, disturbi della sudorazione e scivolamento/scollamento dei tessuti.

## **1.5 Trattamento**

La gestione delle neuropatie dell'arto superiore rimane complessa poiché esistono molte strategie di intervento, ma evidenze limitate. È incerto quale sia il miglior trattamento conservativo, la tempistica con cui proporre l'intervento chirurgico e il suo miglior approccio. Il trattamento conservativo dovrebbe essere effettuato prima dell'intervento chirurgico. La fisioterapia può includere tecniche diverse, ma la loro efficacia non è provata.

Il dolore neuropatico colpisce il 7-10% della popolazione ed è spesso trattato in modo inefficace e incompleto. Sebbene il Gold Standard per il trattamento del dolore neuropatico includa chirurgia, utilizzo di farmaci come gli antidepressivi (TCA), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina e anticonvulsivanti, i pazienti che soffrono di dolore neuropatico si rivolgono sempre più a trattamenti non farmacologici. Per quanto riguarda la sindrome del tunnel carpale, per il quale argomento in letteratura troviamo tanta ricerca nell'ambito di trattamento rispetto a quello che si osserva a livello generale, quando si parla di trattamento conservativo, i trattamenti citati maggiormente sono splints e cortisone.

Molti pazienti tuttavia cercano soluzioni alternative ai farmaci, ai tutori o alla chirurgia per alleviare i sintomi. Tra queste si trovano per l'appunto gli integratori alimentari.

I cosiddetti "nutraceutici" hanno riscosso un notevole interesse tra i pazienti che cercano di auto-trattare il loro dolore mediante l'utilizzo di integratori accessibili sul mercato. Gli integratori alimentari sono prodotti contenenti nutrienti che possono integrare l'alimentazione e fornire benefici per la salute. Tuttavia, il loro utilizzo nelle neuropatie dell'arto superiore è ancora oggetto di dibattito, poiché ci sono poche evidenze scientifiche riguardo alla loro efficacia.

## **Obiettivi**

Considerata la letteratura ad oggi esistente riguardo l'efficacia degli integratori alimentari nelle neuropatie dell'arto superiore, abbiamo deciso di effettuare questa revisione narrativa per approfondire l'efficacia di questa tipologia di trattamento unicamente sulle sindromi da intrappolamento periferico e sulle sindromi radicolari; argomento che ad oggi risulta ancora poco chiaro in letteratura.



## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Quesito clinico

Il quesito di ricerca di questa revisione narrativa è quello di indagare quale sia, se c'è, l'efficacia degli integratori alimentari nelle neuropatie dell'arto superiore.

### 2.2 Disegno di studio

Lo studio riguarda la revisione narrativa della letteratura scientifica, con la selezione ragionata delle fonti.

### 2.3 Strategia di ricerca e fonte dati

La ricerca bibliografica è stata condotta prevalentemente nella banca dati Pub Med, PEDro e il database Cochrane.

Per questo quesito clinico è stato utilizzato il modello "PICO" (Population, Intervention, Comparison, Outcome) che è stato costruito come segue:

**P (Population):** Neuropatie dell'arto superiore

**I (intervention):** Integratori alimentari

**C (Comparison):** non inserito un intervento di confronto in quanto il rationale alla base della ricerca è quello di analizzare le evidenze riguardanti l'efficacia del trattamento, non il suo confronto con un'altra tipologia.

**O (Outcome):** Dolore e disabilità

Partendo dalla review-question e dal modello PICO sono state individuate le parole chiave per effettuare la ricerca nelle diverse banche dati. La stringa di ricerca è stata elaborata mediante il collegamento delle parole chiave (MeshTerms) e dei relativi sinonimi attraverso gli operatori booleani "OR" e "AND". I termini sono stati scelti e collegati in modo tale da rendere la stringa di ricerca sensibile. L'aggiunta di filtri, utilizzati successivamente ha permesso di raggiungere una maggiore specificità della ricerca.

## 2.4 Parole chiave

Parole chiave utilizzate: "supplement\*", "nutritional supplement\*" "dietary supplement\*", "food supplement\*", "Dietary supplements"[Mesh], "neuropathic pain", "neuropathies", "neuropathy", "brachialgia", "nerve injury", "nerve pain", "Carpal Tunnel Syndrome", "Brachial Plexus Neuropathies"[Mesh], "Ulnar Neuropathies"[Mesh], "Radial Neuropathy"[Mesh], "Median Neuropathy"[Mesh], "Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh], "Neuralgia"[Mesh]

Per comporre la stringa sono stati utilizzati i "MeSh Terms" (Medical Subject Headings) dei termini precedentemente selezionati seguiti dalle medesime "parole libere"

Medline - Le stringa di ricerca che verrà usata su Pubmed sarà:

("supplement\*" OR "nutritional supplement\*" OR "dietary supplement\*" OR "food supplement\*" OR "Dietary supplements"[Mesh]) AND ("neuropathic pain" OR "neuropathies" OR "neuropathy" OR "brachialgia" OR "nerve injury" OR "nerve pain" OR "Carpal Tunnel Syndrome" OR "Brachial Plexus Neuropathies"[Mesh] OR "Ulnar Neuropathies"[Mesh] OR "Radial Neuropathy"[Mesh] OR "Median Neuropathy"[Mesh] OR "Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Neuralgia"[Mesh])

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

## 2.5 Selezione degli studi

La scelta degli studi rilevanti per questa revisione narrativa avviene mediante la lettura di titolo ed abstract degli articoli comparsi alla selezione e successivamente di full-text.

Gli articoli che presentano argomenti chiaramente irrilevanti vengono esclusi.

Sono stati inoltre inseriti i seguenti filtri:

- tipi di studio: Abstract, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Control Trial, Review, Systematic Review, Humans, English
- articoli full text

## 2.6 Criteri di elegibilità

Criteri d'inclusione:

- Articoli con outcome diversi da quelli indagati.
- Articoli che prendono in considerazione pazienti in età infantile o adolescenziale.
- Studi che trattano: patologie non muscolo-scheletriche, patologie reumatiche, patologie dismetaboliche, patologie di carattere sistemico, infiammatorio ed infezioni.
- Studi su animali

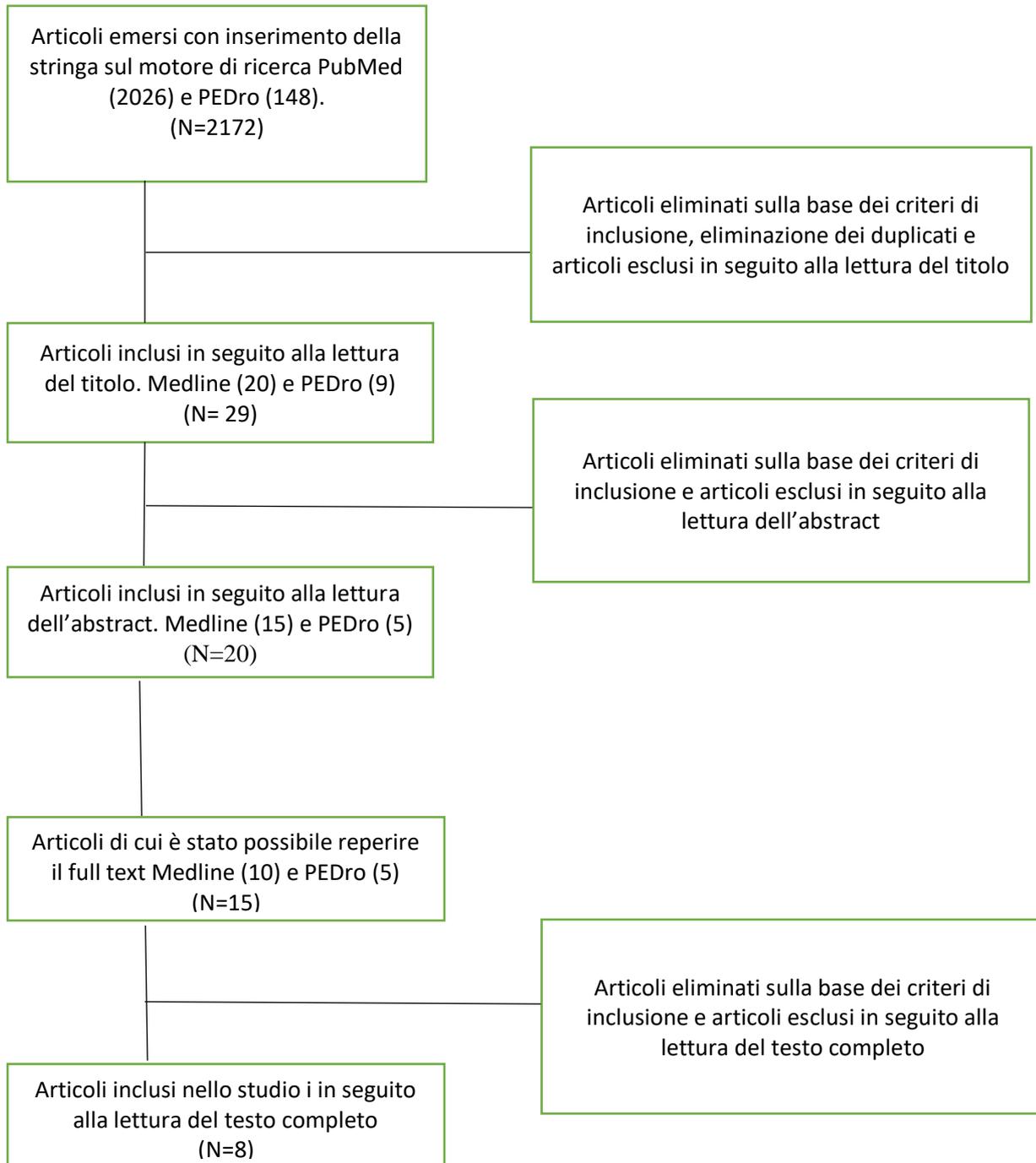
Criteri di inclusione:

- Studi randomizzati e controllati (RCT), studi osservazionali, revisioni, metanalisi, revisioni sistematiche
- Pazienti affetti da neuropatie dell'arto superiore  $\geq 18$  anni.
- Studi che trattano tale patologia nell'ambito del dolore neuropatico relativo agli arti superiori
- Studi su esseri umani
- Articoli scritti in lingua inglese e italiana.
- Studi di cui sia accessibile il full text



### 3. Risultati

*Flowchart: sintesi del lavoro di ricerca*



### 3.1 Studi selezionati

1. *Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Fiore A, Pesce V, Moretti B.* 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 Jun;28(2):256-62. doi: 10.1177/0394632015584501. Epub 2015 May 7. PMID: 25953494.
2. *Di Pierro F, Settembre R.* 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 Jul 3;6:497-503. doi: 10.2147/JPR.S48432. Erratum in: *J Pain Res.* 2013 Aug 26;6:641. PMID: 23861596; PMCID: PMC3704545.
3. *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, Vol. 39:243-248, 2013.*
4. *Spooner GR, Desai HB, Angel JF, Reeder BA, Donat JR.* Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial. *Can Fam Physician.* 1993 Oct; 39:2122-7. PMID: 8219859; PMCID: PMC2379872.
5. *Ellis JM, Folkers K, Levy M, Shizukuishi S, Lewandowski J, Nishii S, Schubert HA, Ulrich R.* Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 Dec;79(23):7494-8. doi: 10.1073/pnas.79.23.7494. PMID: 6961425; PMCID: PMC347366.
6. *Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B.* Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.* 2004 Mar;62(3):96-104. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x. PMID: 15098856.

7. *Negrão L, Nunes P; Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy.* Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-9. doi: 10.2217/pmt.15.60. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26679082.
  
8. *Anusitviwat C, Suwanno P, Suwannaphisit S.* The effects of vitamin D supplementation in carpal tunnel syndrome treatment outcomes: a systematic review. *J Exp Orthop.* 2021 Sep 7;8(1):73. doi: 10.1186/s40634-021-00393-4. PMID: 34490545; PMCID: PMC8421488.

Autore anno	Disegno di Studio	Popolazione	Intervento/Controllo	Outcome
Notarnicola A et al. Epub 2015 May 7	Open, prospective RCT	60 pazienti con sindrome del tunnel carpale da almeno 6 mesi	Gruppo nutraceutico trattato con una dieta integrativa composta principalmente da ALA, GLA ed Echinacea  Il gruppo ESWT è stato trattato con terapia ad onde d'urto extracorporee	-Visual Analogue Scale (VAS) -Boston questionnaire (BCTQ) -Roles and Maudsley score (RMS) -Misurazioni elettroencefalografiche a livello del nervo mediano
F. Di Pierro, R. Settembre. J Pain Res, Vol. 6:497-503, 2013	RCT	141 soggetti affetti da dolore neuropatico. Di questo campione 45 erano affetti da sindrome del tunnel carpale. I restanti: sciatica	Tre gruppi: -uno riceve due compresse/giorno di Seractil contenente dexibuprofene 400 mg/compressa -uno che riceve due compresse/ giorno di Seractil più due compresse/die di Tiobec 400 contenente acido lipoico -uno che riceve due compresse/giorno di Seractil più due compresse/die di Lipicur contenente 400 mg acido lipoico più fitosoma di curcumina 400 mg più piperina 4 mg	- Visual Analogue Scale (VAS)
F. Lazzaro, M. Loiero. Giot, Vol. 39:243-248, 2013	RCT	40 partecipanti con sindrome del tunnel carpale	600mg/die di acido lipoico enantiomero destrogiro  600mg/die di acido lipoico miscela racemica	-Visual analogue scale (VAS) dolore - Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) - percentuale responders in ciascun gruppo a VAS, BCTQ-s, BCTQ-f - consumo di analgesici - variazione qualità del sonno

Autore anno	Disegno di Studio	Popolazione	Intervento/Controllo	Outcome
G.R. Spooner et al. Can Fam Physician, 39:2122- 7, 1993	RCT	35 partecipanti con sindrome del tunnel carpale	200mg/die di piridossina  Placebo	-Misurazione della compliance attraverso aspartato aminotranfrasi (AST) activity legata o meno al piridossalfosfato (PLP) -Questionario su segni e sintomi -EMG
J. M. Ellis et al. Proc. Natl. Acad . Vol. 79:7494-7498, 1982	RCT	7 partecipanti con sindrome del tunnel carpale ed ipovitaminosi b-6	100mg/die di piridossina  Placebo	- 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 - attività specifica basale (SA) e percentuale deficit di aspartato aminotranfrasi (EGOT) - rigidità dell'interfalangea prossimale del dito indice - la forza della pinza tra pollice e indice

Autore anno	Disegno di studio	Popolazione	Intervento/controllo	outcome
Aufiero E et al. Nutr Rev. 2004 Mar	Review	Pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale	È stata condotta una ricerca bibliografica per aiutare a chiarire se l'integrazione di B6 aiuta ad alleviare i segni e i sintomi della STC, e qual è la fisiopatologia sottostante.	/
Negrão L, Nunes P. Pain Manag. 2016	Observational study	48 pazienti CTS, 40 [83.3%]; UTS, 6 [12.5%]; and TTS, 2 [4.2%])	Combinazione a dose fissa di Keltican (UMP [50 mg], acido folico [400 µg] e vitamina B12 [3 µg]) in una capsula giornaliera per 60 giorni.	-PDQ
Anusitiwat C et al. J Exp Orthop. 2021 Sep 7	Systematic review	Pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale	Questo studio ha lo scopo di esaminare se l'integrazione di vitamina D possa migliorare il trattamento nei pazienti con sindrome del tunnel carpale.	/

RCT= Randomized Control Study  
GLA= Acido Gamma Lipoico  
ALA = Acido Alfa Lipoico  
BCTQ= Boston Carpal Tunnel Questionnaire  
BCTQ-s= Boston Carpal Tunnel Questionnaire-syntom  
BCTQ-f= Boston Carpal Tunnel Questionnaire-function  
VAS= Visual Analogue scale  
RMS= Roles and Maudsley score  
EGOT= Deficit di aspartato aminotranfrasi  
SA= Attività specifica basale  
AST= Aspartato aminotranfrasi  
PLP= Piridossalfosfato  
EMG= Elettromiografia  
PDQ= Pain Medication Questionnaire  
PEN= Peripheral Neuropathy  
UMP= Uridina monofosfato  
CTS= Carpal Tunnel Syndrome  
UTS= Ulnar Tunnel Syndrome  
TTS= Tarsal Tunnel Syndrome

Tab.2 Caratteristiche degli studi selezionati.



## 4. Discussione

L'utilizzo degli integratori alimentari nella gestione delle neuropatie periferiche dell'arto superiore è un argomento controverso che mostra una scarsa presenza di evidenza a suo supporto in letteratura scientifica. Infatti gli articoli estrapolati dalla ricerca effettuata ha dimostrato tale realtà. Dalla ricerca condotta non sono emersi risultati che contestino o che scoraggino l'uso di integratori nel trattamento delle neuropatie dell'arto superiore, tali sostanze possono essere considerate difatti sicure, non nocive\dannose per l'organismo. 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 scarna.

Inoltre si è osservato, come gli integratori si sono dimostrati essere maggiormente efficaci quando messi in associazione tra loro anziché quando somministrati singolarmente, questo evidenzia la maggior efficacia del trattamento multimodale.

Tra gli integratori maggiormente studiati in letteratura troviamo:

-La vitamina B6 (o Piridossina)

Un composto chimico fondamentale per il sistema nervoso sia centrale sia periferico 26, 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 mielinica. 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 osservato. **J. M. Ellis e colleghi [1982]** 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 fa condotto **da G.R. Spooner e colleghi [1993]** 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 6 alla prima valutazione, tuttavia l'assunzione di piridossina ha condotto ad una riduzione statisticamente significativa rispetto al 26 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. Secondo la revisione di **Aufiero E e colleghi al del 2004** alcuni studi sostengono che il completamento della vitamina B6 possa alleviare i sintomi. Altri sostengono che il sollievo dal dolore si verifica a causa delle proprietà anti-nocicettive della vitamina B6. Pochi studi fatti su pazienti affetti da STC (sindrome del tunnel carpale) e l'integrazione della vitamina B6 hanno impiegato tecniche elettrodiagnostiche nella diagnosi e pochi mostravano una correlazione tra sintomi e miglioramento dei parametri elettrodiagnostici con l'integrazione. Altri studi non sono riusciti a misurare o stimare i livelli di B6.

Tuttavia, sembra ragionevole raccomandare l'integrazione di vitamina B6 alle persone con STC. Alcuni pazienti miglioreranno sintomaticamente con bassi rischi di tossicità nelle dosi raccomandate.

-L'acido folico e la vitamina B12

Essenziali per lo sviluppo, la crescita ed il recupero del tessuto neurale in vivo. La combinazione di uridina monofosfato (UMP), acido folico e vitamina B12 potrebbe essere utile nei pazienti con neuropatia da intrappolamento. In effetti, questa combinazione è più efficace nella neuropatia assonale che in quella segmentale neuropatia ed è efficace in diversi tipi di neuropatia compressiva. **Negrão L e colleghi nel 2016** hanno indagato l'efficacia dell'utilizzo dell'integratore alimentare composto da uridina monofosfato, acido folico e vitamina B12 nel trattamento delle neuropatie periferiche. È risultato che il suo utilizzo è sicuro ed efficace nei pazienti con neuropatia da intrappolamento periferico e si è osservata inoltre una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore e dei sintomi associati. Gli autori concludono asserendo che

l'integratore alimentare contenente UMP + vitamina B12 + acido folico potrebbe essere un'alternativa ben tollerata per alcuni pazienti la cui diagnosi di PEN (neuropatia periferica) è confermata.

- 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 antiossidante 31. 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 diabetiche. In questo **contesto F. Lazzaro [2013] e colleghi hanno** 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  $\Delta$ VAS 1,4 punti, quando alla baseline i 2 gruppi avevano un  $\Delta$ VAS di 0,05 punti. Per di più maggiori miglioramenti si sono evidenziati anche nella qualità del sonno e rispetto al consumo di analgesici. 27 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.

**Notarnicola A e colleghi** nel 2015 hanno inoltre osservato che la presenza dell'Echinacea medicinale rappresenta un valore aggiunto all'effetto antiossidante negli ALA e GLA evidenziando come

entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi nel dolore, nella gravità dei sintomi e nei punteggi funzionali ed elettrodiagnostici ma si è verificata una tendenza a una migliore regressione del dolore nel gruppo nutraceutico rispetto al controllo.

#### -La vitamina D

Una vitamina liposolubile che svolge un ruolo importante nel mantenimento della salute delle ossa, nel sistema immunitario e nella regolazione di diverse funzioni fisiologiche nel corpo umano, come per l'appunto la trasmissione e la capacità di conduzione del sistema nervoso periferico. Questa vitamina viene prodotta naturalmente dalla pelle attraverso l'esposizione ai raggi solari UVB, ma può anche essere ottenuta attraverso la dieta e gli integratori. L'interesse per la vitamina D come terapia nutrizionale è aumentato drasticamente negli ultimi anni attraverso le discipline. La vitamina D è anche di notevole interesse nella ricerca sul dolore, la sua carenza infatti è associata a sindromi dolorose croniche che condivide caratteristiche fisiopatologiche e cliniche con il dolore neuropatico. Nella revisione sistematica di **Anusitviwat C e colleghi del 2021** quattro sono stati gli studi che hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità. I risultati del trattamento sono stati valutati tramite la scala VAS (124 polsi), punteggi funzionali (176 pazienti), forza muscolare (84 pazienti) e velocità di conduzione nervosa (216 polsi). Dopo l'integrazione di vitamina D, due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi del dolore e della conduzione nervosa e 2 studi hanno mostrato un miglioramento dello stato funzionale. La somministrazione di vitamina dunque D potrebbe offrire risultati favorevoli nel miglioramento del dolore, un migliore stato funzionale e aumento della velocità di conduzione nervosa nella sindrome del tunnel carpale. Tuttavia, ad oggi non ci sono raccomandazioni riguardanti una dose standardizzata o la durata della somministrazione di vitamina D nella sindrome del tunnel carpale.

#### -La curcumina

Un polifenolo estratto dalle radici di *Curcuma Longa* e dotato di proprietà antinfiammatorie; questa proprietà è dovuta dalla modulazione di diversi fattori di trascrizione, che a loro volta sono responsabili per la ridotta sintesi di citochine proinfiammatorie (interleuchina [IL]-1, IL-2, IL-6 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ) e svolgono un ruolo nell'anticicloossigenasi 2 e nell'anti-NO sintasi. Sfortunatamente, la curcumina mostra una scarsa assunzione orale biodisponibilità, causata dal limitato assorbimento intestinale e massiccio metabolismo epatico attraverso gli enzimi di fase 2.

La sua coniugazione con un vettore lipidico e l'associazione con piperina riducono i limiti cinetici della curcumina e rendere più efficace il suo uso orale.

Nello studio di **F. Di Pierro e colleghi del 2013** si è visto come il trattamento con la formula multi-ingrediente (Lipicur, composto da acido lipoico, piperina e curcumina) ha ridotto il dolore neuropatico di oltre 66% in entrambe le condizioni (soggetti con sciatica lombare e con sindrome del tunnel carpale).

Queste riduzioni sono state statisticamente significative. Inoltre, il trattamento ha ridotto l'uso di dexibuprofene di circa il 40%. Una terapia aggiuntiva con solo acido lipoico non ha mostrato risultati significativi.

Sempre più frequentemente si comincia a parlare di *Trattamento Multimodale*. Non solo in riabilitazione, ma in tutti i trattamenti sanitari. Questo si propone di essere la strategia più indicata per prendersi carico delle problematiche del corpo, entità troppo complessa per essere analizzata ed affrontata mediante un solo strumento. In quest'ottica particolare attenzione va posta nei confronti della modalità di somministrazione e combinazione degli integratori. Dagli studi presentati è possibile concludere che effetti maggiori siano ottenibili se si va a combinare più sostanze tra loro, esempio ne è l'acido alfa lipoico con l'acido gamma lipoico o con l'echinacea medicinale o con la curcumina e la piperina oppure l'uridina monofosfato con la vitamina B12 e l'acido folico. Sembrerebbe quindi, andando a confermare la visione maggiormente condivisa nella letteratura scientifica attuale, che una via di trattamento più efficace sia quella "multimodale"



## 5. Conclusione

Il dolore neuropatico continua ad essere una sfida terapeutica e non farmaceutica, infatti le terapie svolgono un ruolo importante nel trattamento. Integratori alimentari, comprese le tracce minerali, le vitamine e i prodotti a base di erbe, sono sempre più utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico.

Visto l'aumento, da parte dei pazienti stessi, di richieste circa l'uso di sostanze alternative ai farmaci per il controllo della sintomatologia dolorosa, l'individuazione degli integratori più efficaci dovrebbe essere un obiettivo importante per la ricerca futura, questo è possibile solo mediante la produzione di lavori metodologicamente validi, privi di qualsivoglia scopo commerciale, utili all'individuazione delle sostanze maggiormente efficaci nella gestione delle problematiche neuromuscoloscheletriche. 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 8 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.

Gli integratori, come si evince dai risultati di questo lavoro, si sono dimostrati essere maggiormente efficaci quando messi in associazione tra loro anziché quando somministrati singolarmente, questo evidenzia la maggior efficacia del trattamento multimodale. Una certezza che deriva dai risultati è che tali sostanze possono essere considerate sicure, non nocive\dannose per l'organismo. Sebbene ancora in mancanza di valide evidenze sia sul piano qualitativo che quantitativo, gli integratori alimentari potrebbero mostrarsi una valida opzione per il raggiungimento di tale obiettivo.

Alcuni studi, come descritto, hanno esplorato il trattamento adiuvante con integratori alimentari in aggiunta ai prodotti farmaceutici tradizionali. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la monoterapia con questi integratori non è supportata da prove di alta qualità in Clinici.

Nel complesso, è evidente che vi è una significativa necessità di ulteriori studi soprattutto con una migliore metodologia in quanto gli integratori stanno diventando sempre più popolari nel trattamento delle neuropatie degli arti superiori. Sarebbe dunque utile creare nuove linee di ricerca che permettano di studiare le interazioni tra più integratori per proporre le associazioni terapeutiche di maggior efficacia e di più semplice fruizione per i pazienti, utilizzabili in clinica.



## Bibliografia

1. Grazio S, Balen D., "Complementary and alternative treatment of musculoskeletal pain.", *Acta Clin Croat.* 2011 Dec;50(4):513-30.
2. Zollman C, Vickers A., "ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine.", *BMJ* 1999;319:836-8
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Callahan LF, Wiley-Exley EK, Mielenz TJ, "Use of complementary and alternative medicine among patients with arthritis." *Prev Chronic Dis* 2009; 6:44.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Cohen PA, "The Supplement Paradox: Negligible Benefits, Robust Consumption." *JAMA*. 2016 Oct 11;316(14):1453-1454. 38
12. 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.
13. Marlies Karsch-Völk, Bruce Barrett, David Kiefer, Rudolf Bauer, Karin ArdjomandWoelkart, and Klaus Linde, "Echinacea for preventing and treating the common cold.", *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;
14. 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.
15. 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
16. September AV, Posthumus M, van der ML, Schwellnus M, Noakes TD, Collins M. "The COL12A1 and COL14A1 genes and Achilles tendon injuries." *Int J Sports Med*. 2008; 29:257–263.
17. Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, et al. "Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?" *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):235

18. 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.
19. Nee RJ, Butler DS. "Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence." *Physical Therapy in Sport*. 2006; 7(1):36–49
20. Barral J.P, Croibier A. "Manual therapy for the peripheral nerves". Ed. Churchill Livingstone 2007
21. 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.
22. Ryan-Harshman M., Walid Aldoori, "Carpal tunnel syndrome and vitamin B6", *Can Fam Physician*, 2007 Jul; 53(7): 1161–1162. 39
23. 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.
24. 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.
25. 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
26. Reed LJ, "A trail of research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes.", *J Biol Chem*, 2001, 276:38329–38336.
27. 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.

28. 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. 39:243-24
29. Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Fiore A, Pesce V, Moretti B. 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 Jun;28(2):256-62. doi: 10.1177/0394632015584501. Epub 2015 May 7. PMID: 25953494.
30. Di Pierro F, Settembre R. 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 Jul 3; 6:497-503. doi: 10.2147/JPR.S48432. Erratum in: *J Pain Res*. 2013 Aug 26; 6:641. PMID: 23861596; PMCID: PMC3704545.
31. 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*, Vol. 39:243-248, 2013.
32. Spooner GR, Desai HB, Angel JF, Reeder BA, Donat JR. Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial. *Can Fam Physician*. 1993 Oct; 39:2122-7. PMID: 8219859; PMCID: PMC2379872.
33. Ellis JM, Folkers K, Levy M, Shizukuishi S, Lewandowski J, Nishii S, Schubert HA, Ulrich R. Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Dec;79(23):7494-8. doi: 10.1073/pnas.79.23.7494. PMID: 6961425; PMCID: PMC347366.
34. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev*. 2004 Mar;62(3):96-104. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x. PMID: 15098856.

35. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, Srivastava RN. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6. Epub 2013 Aug 1.
36. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. *QJM*. 2006 Dec;99(12):841-50.
37. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Mar;41(3):279-84.
38. Areces F, Salinero JJ, Abian-Vicen J, González-Millán C, Gallo-Salazar C, RuizVicente D, Lara B, Del Coso J. A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon. *Amino Acids*. 2014 May;46(5):1169-76. doi: 10.1007/s00726-014-1677-3. Epub 2014