

INTEGRATORI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

A cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Integratori alimentari, a base di vitamina B e D, di zinco e magnesio e di rimedi naturali come la curcumina e l'erba di San Giovanni sono stati proposti per il trattamento del dolore neuropatico;
- Numerosi modelli animali sono stati sviluppati per studiare il dolore neuropatico e gli effetti prodotti da tali integratori;
- La terapia analgesica a base di integratori alimentari non è ancora supportata da sufficienti evidenze cliniche.

INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico colpisce il 7-10% della popolazione mondiale (Colloca et al., 2017). La terapia farmacologica di elezione del dolore neuropatico comprende l'impiego di antidepressivi triciclici, di inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, e di anticonvulsivanti come gabapentin e pregabalin (Moisset et al., 2020). Tuttavia, strategie efficaci nel trattamento del dolore neuropatico sono date dalla combinazione di terapie farmacologiche e non farmacologiche. Recentemente, sono stati valutati gli effetti di alcuni integratori quali la vitamina B e la vitamina D, gli oligoelementi zinco e magnesio e i rimedi naturali, come la curcumina e l'erba di San Giovanni. Nella tabella 1 sono riportate la dose raccomandata e la fonte alimentare per ciascuno degli integratori descritti. Sono stati, altresì, sviluppati modelli animali per studiare il dolore neuropatico, come l'induzione di lesioni nervose periferiche mediante assotomia, o di lesioni da costrizione cronica o l'impiego di farmaci come l'oxaliplatino o la streptozocina in modelli murini (Jaggi et al., 2011; Palandi et al., 2020) e gli effetti prodotti da questi integratori. Tuttavia, le evidenze sull'efficacia clinica di questi integratori rimangono ancora limitate.

TABELLA 1. FONTE ALIMENTARE E DOSAGGI RACCOMANDATI PER L'IMPIEGO DI ALCUNI INTEGRATORI NEL DOLORE NEUROPATICO (Abdelrahman et al. 2021).

INTEGRATORE	DOSE RACCOMANDATA		FONTE ALIMENTARE
	Maschio	Femmina	
Zinco	11 mg/d	8 mg/d	Carne rossa, pollame, ostriche, fagioli, noci
Magnesio	400-420 mg/d	310-320 mg/d	Verdure a foglia, legumi, noci, carne
Vitamina D	600-800 IU/d	600-800 IU/d	Tuorlo d'uovo, pesce, fegato, radiazioni UV
Vitamina B9	400 mcg/dDFE	400 mcg/dDFE	Verdure a foglia, noci, fagioli, frutti di mare, latticini, cereali
Vitamina B12	2.4 mcg/d	2.4 mcg/d	Pesce, carne rossa, pollame, uova, latticini
Curcumina	N/A	N/A	Curcuma
Erba di San Giovanni	N/A	N/A	<i>Hypericum Perforatum</i>

Unità di folato alimentare: DFE.

OLIGOELEMENTI

Lo zinco può essere impiegato nel trattamento di varie malattie, tra cui il dolore neuropatico (Nozaki et al., 2011), in quanto è dotato di proprietà antinfiammatorie (Hennigar et al., 2021). Inoltre, sperimentalmente, il trattamento con lo zinco ha dimostrato di ridurre in maniera significativa l'iperalgia infiammatoria e più in particolare di ridurre i livelli dell'IL-1 β e del *nerve growth factor* -NGF in ratti affetti da dolore neuropatico (Safieh-Garabedian et al., 1996). Il NGF è un induttore della sostanza P (Kessler et al., 1980). I pazienti colpiti da dolore neuropatico presentano alti livelli sierici dell'enzima di conversione dell'angiotensina contenente zinco che a sua volta provoca la degradazione di tale sostanza P (Skeggs et al., 1954). Il trattamento a base di zinco è in grado di ridurre l'iperalgia termica in ratti con lesioni del nervo sciatico (Liu et al., 1999) e di ridurre il dolore associato alla chemioterapia, attraverso l'inibizione del recettore della capsaicina TRPV1 in topi trattati con paclitaxel (Luo et al., 2018). Recentemente, è stato osservato in modelli animali che le proteine "zinc-finger" sono implicate nella regolazione della nocicezione (Velázquez et al., 1999).

Il **magnesio** è impiegato nel trattamento di diverse forme di dolore neuropatico, quali la neuropatia diabetica e la nevralgia post-erpetica (Morel et al., 2021). Il recettore NMDA, che risulta bloccato dal magnesio, è coinvolto nella patogenesi del dolore neuropatico (Zhou et al., 2011). Il magnesio è in grado di ridurre la fosforilazione del recettore NMDA nel midollo spinale di ratti con dolore neuropatico e l'allodinia termica e

tattile nello stesso modello sperimentale (Rondón et al., 2010). Inoltre, è stato suggerito l'impiego del magnesio come adiuvante, infatti, la combinazione tra metilprednisolone e solfato di magnesio ha dimostrato ridurre l'iperalgia termica e l'allodinia in un modello animale di dolore neuropatico indotto da una lesione del midollo spinale (Farsi et al., 2015). Tuttavia, i dati sul ruolo del magnesio nel dolore neuropatico sono contrastanti. Secondo i risultati di uno studio controllato randomizzato (RCT) condotto in doppio cieco su 45 pazienti affetti da dolore neuropatico di varia eziologia, la somministrazione orale di magnesio non riduceva significativamente il dolore neuropatico rispetto al placebo (Pickering et al., 2011). Al contrario, in un RCT condotto su 80 pazienti con dolore lombare cronico l'assunzione orale di magnesio migliorava l'intensità del dolore rispetto al gruppo placebo (Yousef et al., 2013). Altri dati hanno suggerito che la somministrazione endovenosa di solfato di magnesio è in grado di alleviare il dolore neuropatico su una serie di pazienti refrattari agli oppioidi (Crosby et al., 2000) ed in pazienti con dolore neuropatico da nevralgia post-erpetica (Farsi et al., 2015).

VITAMINE

L'integrazione di **vitamina D** per il trattamento del dolore neuropatico è stata particolarmente studiata nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, in quanto caratterizzati da una elevata carenza di questa vitamina (Hong et al., 2021). In un RCT condotto su 184 pazienti affetti da fibromialgia con dolore muscoloscheletrico diffuso e 104 pazienti con osteoartrite impiegati come controllo, l'integrazione con vitamina D in soggetti con livelli di vitamina inferiori a 20 ng/ml non ha ridotto il dolore (Warner et al., 2008). Al contrario, un RCT condotto su 57 pazienti affetti da neuropatia diabetica ha rilevato una diminuzione significativa del dolore nel gruppo di trattamento rispetto al placebo (Sari et al., 2020). Tuttavia, le limitate evidenze non permettono di stabilire se la vitamina D può considerarsi un trattamento efficace nel dolore neuropatico.

Dati di letteratura dimostrano che le **vitamine del gruppo B** possono alleviare il dolore neuropatico nei pazienti diabetici. Infatti, è stato dimostrato che un preparato a base di vitamine B1, B6 e B12 ha migliorato l'allodinia in un modello animale di diabete (Cg et al., 2009). In una revisione della letteratura, è emerso che il trattamento con vitamina B12 migliora significativamente i sintomi somatosensoriali e il dolore neuropatico in pazienti con neuropatia diabetica rispetto al placebo (Sun et al., 2005). La combinazione di vitamine del complesso B può essere efficace nel trattamento del dolore neuropatico da diabete mellito, infatti, somministrando una combinazione di folato (vitamina B9), vitamina B12 e vitamina B6 in pazienti con neuropatia e diabete mellito è stato registrato un miglioramento globale dei sintomi associati alla neuropatia. Allo stesso modo, la somministrazione giornaliera di una capsula contenente uridina monofosfato, acido folico e vitamina B12 in 48 pazienti con neuropatia ha comportato riduzioni significative della sintomatologia algica con conseguente riduzione di una terapia analgesica addizionale (Negrão et al., 2016). Il trattamento con acido folico è stato in grado di ridurre significativamente l'iperalgia in modelli animali di dolore da

lesioni al midollo spinale (Miranpuri et al., 2017). Il meccanismo d'azione della vitamina B nel trattamento del dolore neuropatico non è chiaro, tuttavia, occorre considerare che la vitamina B12 svolge un ruolo importante nella riparazione dei nervi e nel processo di mielinizzazione e potrebbe così migliorare i sintomi della neuropatia, compreso il dolore (Didangelos et al., 2021).

RIMEDI NATURALI

Il trattamento a base di **curcumina** è in grado di ridurre in maniera significativa l'iperalgia ed il rilascio di TNF α ed ossido nitrico in modelli animali di neuropatia diabetica indotta da streptozocina (Sharma et al., 2006). La curcumina sembra in grado di arrestare, dopo una lesione nervosa iniziale, la progressione del dolore neuropatico da acuto a cronico (Jeon et al., 2013). In un RCT è stato osservato che una formulazione contenente curcumina fitosoma, piperina ed acido lipoico somministrata in aggiunta al dexibuprofene in 141 pazienti con dolore neuropatico è in grado di determinare una riduzione significativa del dolore rispetto ai pazienti trattati con solo dexibuprofene (Pierro et al., 2013).

La somministrazione di un estratto secco di **iperico** o **erba di San Giovanni** ha ridotto l'iperalgia meccanica in un modello di dolore neuropatico indotto attraverso una lesione da costrizione cronica o per somministrazione di oxaliplatino. L'entità dell'effetto indotto dall'estratto è risultata simile a quella dell'antidepressivo tricyclico amitriptilina, impiegato come farmaco di riferimento (Galeotti et al., 2010). Pertanto, l'iperico, come i TCA, può essere efficace nel trattamento del dolore (Sanna et al., 2017). Inoltre, un *case report* ha dimostrato che l'iperico è efficace nel trattamento della nevralgia del trigemino (Assiri et al., 2017), sebbene le evidenze cliniche riguardo il suo uso nel trattamento del dolore neuropatico risultano ad oggi contrastanti ed insufficienti.

CONCLUSIONI

Le terapie non farmacologiche giocano un ruolo importante nel trattamento del dolore neuropatico, in particolare gli integratori alimentari, a base di oligoelementi, vitamine e prodotti erboristici. Numerosi studi condotti *in vivo* hanno dimostrato i potenziali benefici di questi integratori nel dolore neuropatico, sebbene la maggior parte di essi abbia preso in esame gli integratori come potenziali adiuvanti, in aggiunta ai farmaci analgesici tradizionali, pertanto la monoterapia a base di integratori alimentari non risulta ancora supportata da sufficienti evidenze cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas, Z.G.; Swai, A.B. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *E. Afr. Med. J.* 1997, 74, 803–808.
2. Abdelrahman, K.M. and Hackshaw, K.V. *Biomedicines* 2021, 9(6):674.
3. Assiri, K.; Alyami, Y.; Uyanik, J.M.; Romero-Reyes, M. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN)—A case report. *Complement. Ther. Med.* 2017, 30, 36–39.
4. Cg, J.; Mizisin, L.M.; Nelson, A.; Cunha, J.M.; Ramos, K.M.; Bonke, D.; Calcutt, N.A. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2009, 612, 41–47.
5. Colloca, L.; Ludman, T.; Bouhassira, D.; Baron, R.; Dickenson, A.H.; Yarnitsky, D.; Freeman, R.; Truini, A.; Attal, N.; Finnerup, N.B.; et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017, 3, 1–19.
6. Crosby, V.; Wilcock, A.; Mrcp, D.; Corcoran, R. The Safety and Efficacy of a Single Dose (500 mg or 1 g) of Intravenous Magnesium Sulfate in Neuropathic Pain Poorly Responsive to Strong Opioid Analgesics in Patients with Cancer. *J. Pain Symptom Manag.* 2000, 19, 35–39.
7. Didangelos, T.; Karlafti, E.; Kotzakioulafi, E.; Margariti, E.; Giannoulaki, P.; Batanis, G.; Tesfaye, S.; Kantartzis, K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021, 13, 395.
8. Farsi, L.; Zadeh, M.N.; Afshari, K.; Norouzi-Javidan, A.; Ghajarzadeh, M.; Naghshband, Z.; Keshavarz, M. Effects of Combining Methylprednisolone with Magnesium Sulfate on Neuropathic Pain and Functional Recovery Following Spinal Cord Injury in Male Rats. *Acta Med. Iran.* 2015, 53, 149–157.
9. Galeotti, N.; Farzad, M.; Bianchi, E.; Ghelardini, C. PKC-mediated potentiation of morphine analgesia by St. John's Wort in rodents and humans. *J. Pharmacol. Sci.* 2014, 124, 409–417.
10. Galeotti, N.; Vivoli, E.; Bilia, A.R.; Vincieri, F.F.; Ghelardini, C. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and ϵ activity. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 79, 1327–1336.
11. Hennigar, S.; Kelley, A.; Anderson, B.; Armstrong, N.; McClung, H.; Berryman, C.; McClung, J. Sensitivity and reliability of zinc transporter and metallothionein gene expression in peripheral blood mononuclear cells as indicators of zinc status: Responses to ex vivo zinc exposure and habitual zinc intake in humans. *Br. J. Nutr.* 2021, 125, 361–368.
12. Hong, S.H.; Kim, Y.B.; Choi, H.S.; Jeong, T.D.; Kim, J.T.; Sung, Y.A. Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. *Endocrinol. Metab.* 2021, 36, 106–113.
13. Jaggi, A.S.; Jain, V.; Singh, N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011, 25, 1–28.
14. Jeon, Y.; Kim, C.E.; Jung, D.; Kwak, K.; Park, S.; Lim, D.; Kim, S.; Baek, W. Curcumin Could Prevent the Development of Chronic Neuropathic Pain in Rats with Peripheral Nerve Injury. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2013, 74, 1–4.
15. Kessler, J.A.; Black, I.B. Nerve growth factor stimulates the development of substance P in sensory ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77, 649–652.
16. Liu, S.; Li, Q.; Zhang, M.T.; Mao-Ying, Q.L.; Hu, L.Y.; Wu, G.C.; Mi, W.L.; Wang, Y.Q. Curcumin ameliorates neuropathic pain by down-regulating spinal IL-1 β via suppressing astroglial NALP1 inflammasome and JAK2-STAT3 signalling. *Sci. Rep.* 2016, 6, 28956.

17. Liu, T.; Walker, J.S.; Tracey, D.J. Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury. *Neuroreport* 1999, 10, 1619–1623.
18. Luo, J.; Bavencoffe, A.; Yang, P.; Feng, J.; Yin, S.; Qian, A.; Yu, W.; Liu, S.; Gong, X.; Cai, T.; et al. Zinc Inhibits TRPV1 to Alleviate Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *J. Neurosci.* 2018, 38, 474–483.
19. Miranpuri, G.S.; Meethal, S.V.; Sampene, E.; Chopra, A.; Buttar, S.; Nacht, C.; Moreno, N.; Patel, K.; Liu, L.; Singh, A.; et al. Folic Acid Modulates Matrix Metalloproteinase-2 Expression, Alleviates Neuropathic Pain, and Improves Functional Recovery in Spinal Cord-Injured Rats. *Ann. Neurosci.* 2017, 24, 74–81.
20. Moisset, D.; Bouhassira, J.; Avez Couturier, H.; Alchaar, S.; Conradi, M.H.; Delmotte, M.; Lanteri-Minet, J.P.; Lefaucheur, G.; Mick, V.; Piano, G.; et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev. Neurol.* 2020, 176, 325–352.
21. Morel, V.; Pickering, M.-E.; Goubayon, J.; Djobo, M.; Macian, N.; Pickering, G. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. *Nutrients* 2021, 13, 1397.
22. 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, 25–29.
23. Nozaki, C.; Vergnano, A.M.; Filliol, D.; Ouagazzal, A.-M.; Goff, A.L.; Carvalho, S.; Reiss, D.; Gaveriaux-Ruff, C.; Neyton, J.; Paoletti, P.; et al. Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nat. Neurosci.* 2011, 14, 1017–1022.
24. Palandi, J.; Bobinski, F.; de Oliveira, G.M.; Ilha, I. Neuropathic pain after spinal cord injury and physical exercise in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020, 781–795.
25. Pickering, G.; Morel, V.; Simen, E.; Cardot, J.-M.; Moustafa, F.; Delage, N.; Picard, P.; Eschalier, S.; Boulliau, S.; Dubray, C. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: A randomized clinical trial. *Magnes. Res.* 2011, 24, 28–35.
26. Pierro, F.D.; 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, 6, 497–5.
27. Prasad, A.S.; Bao, B. Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants* 2019, 8, 164.
28. Rondón, L.J.; Privat, A.M.; Daulhac, L.; Davin, N.; Mazur, A.; Fialip, J.; Eschalier, A.; Courteix, C. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J. Physiol.* 2010, 588, 4205–4215.
29. Safieh-Garabedian, B.; Poole, S.; Allchorne, A.; Kanaan, S.; Saade, N.; Woolf, C.J. Zinc reduces the hyperalgesia and upregulation of NGF and IL-1 beta produced by peripheral inflammation in the rat. *Neuropharmacology* 1996, 35, 599–603.
30. Sanna, M.D.; Ghelardini, C.; Galeotti, N. St. John's Wort Potentiates anti-Nociceptive Effects of Morphine in Mice Models of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2017, 18, 1334–1344.
31. Sari, A.; Altun, Z.A.; Karaman, C.A.; Kaya, B.B.; Durmus, B. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? *J. Pain Res.* 2020, 13, 171–179.
32. Sharma, S.; Kulkarni, S.K.; Agrewala, J.N.; Chopra, K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 536, 256–261.

33. Skeggs, L.T.; Marsh, W.H.; Kahn, J.R.; Shumway, N.P. The Purification of Hypertensin I. *J. Exp. Med.* 1954, 100, 363–370.
34. Straube, S.; Moore, A.; Derry, R.S.; McQuay, H.J. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009, 141, 10–13.
35. Sun, Y.; Lai, M.-S.; Lu, C.-J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: Systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005, 14, 48–54.
36. Velázquez, R.A.; Cai, Y.; Shi, Q.; Larson, A.A. The distribution of zinc selenite and expression of metallothionein-III mRNA in the spinal cord and dorsal root ganglia of the rat suggest a role for zinc in sensory transmission. *J. Neurosci.* 1999, 19, 2288–2300.
37. Warner, A.E.; Arnsperger, S.A. Diffuse Musculoskeletal Pain Is Not Associated with Low Vitamin D Levels or Improved by Treatment with Vitamin D. *JCR J. Clin. Rheumatol.* 2008, 14, 12–16.
38. Yousef, A.A.; Al-deeb, A.E. A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnesium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component. *Anaesthesia* 2013, 68, 260–266.
39. Zhou, H.-Y.; Chen, S.-R.; Pan, H.-L. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011, 4, 379–388.