

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Volume 20 - n. 1/2021**

---

**Gennaio-Aprile 2021**

MEDIZIONI

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
CONCIA E.  
DI BIAGIO A.

FERRARA P.  
MARZETTI A.  
PACE F.

SCAGLIONE F.  
VAIRA D.  
VERALDI S.

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2021 **MEDIZIONI** S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@htpec.it

Vol. 20 - n. 1/2021 - gennaio-aprile  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di ottobre 2021

# FARMACI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 20 - n. 1 - gennaio-aprile 2021

## Indice

- 
- Efficacia di un nutraceutico a base di *Withania somnifera*,  
*Crataegus monogyna*, magnesio e vitamina B6 nel trattamento  
del paziente affetto da stress, ansia e disturbi del sonno** 3  
*Giovanni Fasani, Susanna Cohen, Daniele Biasini, Daniela Malagò, Stefano Agostini*
- 
- Piretro, piretroidi e incidenza di Covid-19:  
un dato reale o un miraggio statistico?** 14  
*Domenico Rotondo, Patrizio Signanini*
-

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI  
Direttore della Clinica Malattie Infettive  
Ospedale San Martino, Genova

Prof. ERCOLE CONCIA  
Unità Operativa di Malattie Infettive,  
Azienda Ospedaliera di Verona,  
Università degli Studi di Verona

Prof. ANTONIO DI BIAGIO  
Clinica Malattie Infettive  
Ospedale San Martino, Genova

Prof. PIETRO FERRARA  
Dipartimento di Scienze Pediatriche,  
Università Cattolica del S. Cuore,  
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e  
Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. ANDREA MARZETTI  
Chief of ENT Department - Head&Neck Area  
Frosinone - Alatri Hospital Center

Prof. FABIO PACE  
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva  
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

Prof. FRANCESCO SCAGLIONE  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,  
Università degli Studi di Milano

Prof. DINO VAIRA  
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

Prof. STEFANO VERALDI  
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,  
Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S.,  
Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

# Efficacia di un nutraceutico a base di *Withania somnifera*, *Crataegus monogyna*, magnesio e vitamina B6 nel trattamento del paziente affetto da stress, ansia e disturbi del sonno

Giovanni Fasani<sup>1</sup>, Susanna Cohen<sup>2</sup>, Daniele Biasini<sup>3</sup>, Daniela Malagò<sup>4</sup>, Stefano Agostini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medico Chirurgo, Igiene e Medicina Preventiva, Psicoterapia - Milano; <sup>2</sup>Medico Chirurgo, Psichiatria e Psicoterapia - Milan, Italy

<sup>3</sup>Medico Chirurgo, Psicologia Clinica - Milano; <sup>4</sup>Medico Chirurgo, Ematologia, Master in Ottimizzazione Neuro-Psico-Fisica - Milan, Italy

<sup>5</sup>Pharma Line - Milan, Italy

## Riassunto

L'ansia è definita come un'emozione spiacevole che viene innescata dall'anticipazione di eventi futuri e ricordi di eventi passati. L'ansia è spesso accompagnata dallo stress, che è la risposta fisiologica del corpo a minacce mentali o fisiche. L'esposizione allo stress e all'ansia può causare disordini del tono dell'umore, comportamentali e cognitivi. Ansia e stress inducono sovente il peggioramento della qualità del sonno e ciò comporta un'ulteriore compromissione delle prestazioni nella vita quotidiana. L'evidenza di tutto ciò promuove da tempo un'attiva ricerca di strategie per la gestione dell'ansia, la riduzione dello stress, il miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno allo scopo di mitigare l'effetto di questi rischi prevalenti per la salute e di ridurre il ricorso a farmaci, il cui impiego cronico può esporre ad ulteriori rischi per la salute. Il presente studio clinico si situa nell'ambito della ricerca di soluzioni terapeutiche che possano soddisfare tali necessità. Sono stati inclusi nello studio 44 pazienti (14 uomini, 30 donne) con età media pari a  $46,67 \pm 13,42$  anni. I pazienti si sono presentati all'osservazione del medico lamentando ansia, stress e disturbi del sonno riferibili allo stato d'ansia e hanno totalizzato un punteggio medio nel questionario Perceived Stress Scale (PSS) pari a  $24,7 \pm 5,91$  e un punteggio medio nel questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in 5 domande sullo stato di benessere (WHO-5) pari a  $9,29 \pm 3,06$ . I pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione al momento dell'arruolamento (T0), dopo 35 giorni dall'arruolamento (T1) e dopo 70 giorni dall'arruolamento (T2). Dal giorno dell'arruolamento e nei 70 giorni successivi hanno assunto una compressa di Dianazen al mattino e una alla sera, mezz'ora prima di coricarsi. All'atto dell'arruolamento (T0), i pazienti e i medici sperimentatori hanno compilato i questionari WHO-5, PSS, Hamilton Anxiety Rating Scale, Depression Anxiety Stress Scales-21, Pittsburgh Sleep Quality Index e General Health Questionnaire-28. A T1 e a T2 hanno ripetuto la compilazione dei questionari, salvo il questionario WHO-5. I punteggi di tutti i questionari sono significativamente migliorati a T1 rispetto a T0 e a T2 rispetto a T1. I risultati dello studio dimostrano che Dianazen, nella misura di una compressa per due volte al dì, riduce la percezione dello stress e dell'ansia. Inoltre, migliora la qualità del sonno e il tono dell'umore, riduce il disagio emotivo e migliora la qualità di vita nei soggetti stressati e ansiosi. Infine, il prodotto si è confermato sicuro e gradito. Un solo paziente ha interrotto la terapia a causa della sensazione di nausea che attribuiva all'assunzione del prodotto.

## Abstract

Anxiety is defined as an unpleasant emotion that is triggered by anticipation of future events and memories of past events. Anxiety is often accompanied by stress, which is a physiological response to emotional or physical threats. Exposure to stress and anxiety can cause mood, behavior and cognitive disorders. Anxiety and stress often lead to a worsening of sleep quality, with consequent impact on daily performances. Based on these evidences, about negative effects of anxiety and stress, researchers are constantly looking for new strategies to manage anxiety, reduce stress, improve mood and quality of sleep, in order to mitigate the effects of these prevalent health risks and reduce drug use. Chronic drug use can indeed expose to additional health risks. This clinical study is in the field of research for therapeutic solutions that can meet these needs.

A total of 44 patients (14 men, 30 women) with a mean age of  $46.67 \pm 13.42$  years were included in the study. Patients presenting for medical assessment complained of anxiety, stress and anxiety-related sleeping problems. They achieved a mean score of  $24.7 \pm 5.91$  on the Perceived Stress Scale (PSS) questionnaire and a mean score of  $9.29 \pm 3.06$  on the World Health Organization's well-being questionnaire in 5 questions (WHO-5). Patients were assessed at enrolment (T0), 35 days after enrolment (T1) and 70 days after enrolment (T2). At enrolment day and for the following 70 days, patients received one tablet of Dianazen in the morning and one tablet in the evening, half an hour before bedtime. At the time of enrolment (T0), patients and doctors (the investigators) completed the following questionnaires: WHO-5, PSS, Hamilton Anxiety Rating Scale, Depression Anxiety Stress Scales-21, Pittsburgh Sleep Quality Index and General Health Questionnaire-28. At T1 and T2 they repeated the questionnaires, except for the WHO-5 questionnaire.

Statistically significant improvement in scores on all questionnaires was observed at T1 compared to T0 and at T2 compared to T1. The results of this study show that Dianazen (one tablet twice daily) can reduce perceived stress and anxiety. It can also improve sleep quality and mood, reduce emotional discomfort and improve quality of life in stressed and anxious subjects. Finally, the product has been confirmed to be safe and appreciated. Only one patient discontinued therapy due to a feeling of nausea which he ascribed to therapy.

## Introduzione

L'ansia è definita come un'emozione spiacevole che viene innescata dall'anticipazione di eventi futuri e ricordi di eventi passati, e potrebbe manifestarsi in diverse forme (disturbo di panico, ansia fobica, ansia generalizzata, reazioni ansiose e ansia cronica) (1,2). Secondo uno studio condotto nell'Unione Europea, la prevalenza dell'ansia nel corso della vita in Italia varia tra il 9,3 e il 13% (3).

L'ansia è spesso accompagnata dallo stress, che è la risposta fisiologica del corpo alle minacce mentali o fisiche. Qualsiasi stimolo intrinseco o estrinseco che evoca una peculiare risposta biologica è noto come stress. Le risposte compensative a questi stress sono note come risposte allo stress. In base al tipo, ai tempi e alla gravità di esposizione allo stimolo stressante, lo stress può rappresentare un meccanismo fisiologico vantaggioso per far fronte alle minacce quotidiane oppure esercitare varie azioni sul corpo che vanno dall'alterazione dell'omeostasi ad effetti che minacciano la sopravvivenza. Lo stress a lungo termine può provocare il declino della salute generale e la complicazione di malattie esistenti (4).

L'esposizione allo stress e all'ansia può causare cambiamenti fisiopatologici nel cervello e questi cambiamenti si possono manifestare come disordini del tono dell'umore, comportamentali e cognitivi (4).

Ansia e stress inducono sovente il peggioramento della qualità del sonno e ciò comporta una compromissione delle prestazioni nella vita quotidiana, causata dalla stanchezza e dalla flessione del tono dell'umore (5). I disturbi del sonno includono la difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati e il sonno non ristoratore, nonostante vi siano adeguate opportunità per dormire (5). Nei Paesi occidentali si stimano tassi di insonnia del 13%-33% (6-8). I disturbi del sonno possono manifestarsi come episodi acuti, di solito innescati da fattori come condizioni di ansia e stress, cattiva salute, assunzione di farmaci o cambiamenti nella vita quotidiana (9). I disturbi occasionali del sonno generalmente si risolvono senza trattamento, una volta eliminato il fattore scatenante. Tuttavia, le persone spesso ricorrono all'assunzione a breve termine di farmaci, prodotti erboristici o integratori alimentari per eliminare tali disturbi (9-11). Al contrario, l'insonnia cronica può determinare lo sviluppo di comportamenti disadattivi ed è necessario ricorrere ad un diverso approccio terapeutico (9).

I ricercatori sono continuamente alla ricerca di nuove strategie per la gestione dell'ansia, la riduzione dello stress, il migliora-

mento del tono dell'umore e della qualità del sonno, allo scopo di mitigare l'effetto di questi rischi prevalenti per la salute e di ridurre il ricorso a farmaci, il cui impiego cronico può esporre ad ulteriori rischi per la salute. Il presente studio clinico si situa nell'ambito della ricerca di soluzioni terapeutiche che possano soddisfare tali necessità.

## Scopo dello studio

Gli obiettivi primari dello studio consistono nella valutazione dell'efficacia nella riduzione dell'ansia e dello stress percepiti dai pazienti grazie all'assunzione quotidiana di Dianazen per 70 giorni consecutivi. Gli obiettivi secondari consistono nella valutazione del miglioramento del tono dell'umore, della qualità del sonno e della qualità di vita nei medesimi pazienti.

## Materiali e metodi

### Prodotto testato

Dianazen® (Pharma Line S.r.l. Milano, in commercio da marzo del 2021) è un integratore alimentare in compresse a base di estratto di *Withania somnifera*, estratto di *Crataegus monogyna*, magnesio e vitamina B6. La composizione del prodotto è illustrata nella tabella I. Il prodotto è stato messo a disposizione gratuitamente da Pharma Line S.r.l.

Tabella I. Composizione quali-quantitativa di Dianazen®.

Componente	Contenuto per 2 compresse
<i>Withania somnifera</i> (Sensoril®) e.s. tit. al 10% in withanolidi glicosidi	400 mg, di cui withanolidi glicosidi 40 mg
<i>Crataegus monogyna</i> e.s. tit. al 3% in vitexina-2-O-ramnoside	350 mg, di cui vitexina-2-O-ramnoside 10,5 mg
Magnesio	57 mg
Vitamina B6	8,4 mg

### Soggetti valutati

Sono stati inclusi nello studio soggetti di sesso maschile e femminile con età compresa tra 18 e 73 anni, che si sono presentati all'osservazione del medico lamentando ansia, stress e disturbi del sonno riferibili allo stato d'ansia, confermati da un punteggio di almeno

14 nel questionario Perceived Stress Scale (PSS) (12) e un punteggio minore di 15 nel questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in 5 domande sullo stato di benessere (WHO-5) (13). Sono stati esclusi dallo studio soggetti affetti da patologie, clinicamente significative, che potessero interferire con quanto indagato nello studio, da sindrome delle gambe senza riposo e da apnea durante il sonno. Inoltre, sono stati esclusi soggetti sottoposti a terapia con psicofarmaci in modo continuativo nelle ultime 4 settimane, dediti ad alcol o stupefacenti e donne in gravidanza o allattamento. In totale sono stati arruolati 44 pazienti (14 uomini, 30 donne). L'età media è pari a  $46,67 \pm 13,42$  anni. Il punteggio medio nel questionario PSS è  $24,7 \pm 5,91$  e il punteggio medio nel questionario WHO-5 è  $9,29 \pm 3,06$ .

I pazienti sono stati inseriti attribuendo a ciascuno di essi un numero identificativo e hanno firmato regolare consenso informato sia alla terapia proposta, sia al trattamento dei dati. Per ciascun paziente è stata compilata una scheda anamnestica con tutti i dati raccolti e allegata una scheda da compilare in occasione di ciascun controllo successivo.

### Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico di coorte multicentrico, non comparativo. Lo studio è stato condotto tra marzo e agosto 2021. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione al momento dell'arruolamento (T0), dopo 35 giorni dall'arruolamento (T1) e dopo 70 giorni dall'arruolamento (T2). Dal giorno dell'arruolamento e nei 70 giorni successivi hanno assunto una compressa di Dianazen al mattino e una alla sera, mezz'ora prima di coricarsi.

### Valutazione

I pazienti, all'atto dell'arruolamento, sono stati sottoposti ad

anamnesi accurata con valutazione dei sintomi, dell'attività lavorativa, dello stile di vita, della familiarità per patologie psichiatriche e terapie in corso. All'atto dell'arruolamento (T0), i pazienti e i medici sperimentatori hanno compilato i questionari WHO-5, PSS, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (14), Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21) (15), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (16) e General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) (17) (Tab. II). A T1 e a T2 hanno ripetuto la compilazione dei questionari, salvo il questionario WHO-5.

### Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati raccolti e del confronto tra i dati raccolti a T0 e i dati raccolti a T1 e T2 è stata condotta utilizzando il test di Wilcoxon per dati appaiati. La soglia di significatività è stata posta al valore di  $p = 0,05$ . I dati sono stati riportati come mediana, 25° percentile e 75° percentile. L'analisi dei dati è stata condotta per mezzo del programma Graph Pad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Inc.).

### Risultati

I pazienti sono stati valutati in media dopo  $36,5 \pm 5,04$  giorni (T1) dal T0 e dopo  $35,5 \pm 5,84$  giorni (T2) dal T1.

Quattro pazienti non hanno completato il ciclo di assunzione del prodotto previsto nello studio: due pazienti hanno intrapreso una terapia con farmaci ansiolitici e sono stati esclusi, due pazienti hanno interrotto l'assunzione del prodotto: uno per sottoporsi ad un intervento chirurgico ed uno per sensazione di nausea dopo l'assunzione. Le analisi sono state quindi condotte utilizzando i dati dei restanti 40 pazienti.

**Tabella II.** Descrizione sintetica degli strumenti impiegati nello studio.

Questionario	Informazioni fornite	Calcolo del punteggio	Significato del punteggio
<b>World Health Organization-5 (WHO-5)</b>	Fornisce una misura del benessere psicologico. È formato da 5 voci che fanno riferimento all'umore positivo (buon umore, rilassamento), alla vitalità (sentirsi attivi, svegli e riposati) e agli interessi generali (essere interessati a nuove cose) nelle ultime due settimane.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce scegliendo fra sei opzioni, lungo una scala che va da 0 (mai) a 5 (sempre). Il punteggio totale viene calcolato sommando i numeri delle cinque risposte.	Il punteggio totale varia da 0 a 25, dove 0 rappresenta la peggiore qualità di vita possibile e 25 rappresenta la migliore qualità di vita possibile. Se il punteggio totale è inferiore a 15 il soggetto percepisce uno stato di scarso benessere. Se il punteggio è minore di 13 o se il paziente ha risposto con 0 - 1 a una delle cinque domande, è indicato eseguire un test di approfondimento sulla depressione.

<b>Perceived Stress Scale (PSS)</b>	È comunemente utilizzato per valutare la percezione soggettiva riguardo a particolari situazioni di vita quotidiana, e la reazione in risposta ad avvenimenti percepiti come destabilizzanti e rischiosi. È costituito da 10 domande che riguardano i sentimenti e i pensieri nell'ultimo mese.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce scegliendo fra cinque opzioni, lungo una scala con un valore che va da 0 a 4 in funzione della gravità. Il punteggio totale viene calcolato sommando i numeri delle dieci risposte.	Il punteggio totale varia da 0 a 40, dove il punteggio più elevato indica un più elevato livello di stress percepito. Un punteggio tra 0 e 13 indica un basso livello di stress; tra 14 e 26 indica uno stress moderato; tra 27 e 40 indica un elevato livello di stress.
<b>Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)</b>	È stato sviluppato per misurare la gravità dei sintomi d'ansia. È composto da 14 voci, ognuna delle quali definita da una serie di sintomi di ansia psichica (agitazione mentale e stress psicologico) e di ansia somatica (disturbi fisici legati all'ansia).	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce su una scala da 0 (non presente) a 4 (molto grave). Il punteggio totale viene calcolato sommando i valori attribuiti alle 14 voci.	Il punteggio totale varia da 0 a 56, dove un punteggio uguale o inferiore a 17 indica ansia di lieve entità, da 18 a 24 ansia da lieve a moderata, da 25 a 30 ansia da moderata a grave e superiore a 30 indica ansia severa.
<b>Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21)</b>	È stato messo a punto per rilevare lo stato di distress mediante la valutazione di depressione, ansia e stress con un unico strumento. È costituito da 21 voci che riguardano le situazioni verificatesi negli ultimi sette giorni. Si può considerare il punteggio totale e si possono separare le voci dei singoli costrutti: depressione, ansia e stress.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce mediante una scala da 0 (non mi è mai accaduto) a 3 (mi è capitato quasi sempre).	Viene indicato un punteggio pari a 16 come valore oltre il quale si può reputare che il soggetto sia sottoposto a una condizione di distress che procura ansia, stress e depressione. Al crescere del punteggio cresce lo stato di sofferenza del soggetto.
<b>DASS-21 D</b>	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione della depressione.		Punteggi: da 0 a 4 normale; da 5 a 6 lieve; da 7 a 10 moderata; da 11 a 13 severa; uguali o superiori a 14 estremamente severa.
<b>DASS-21 A</b>	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione dell'ansia.		Punteggi: da 0 a 3 normale; da 4 a 5 lieve; da 6 a 7 moderata; da 8 a 9 severa; uguali o superiori a 10 estremamente severa.
<b>DASS-21 S</b>	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione dello stress.		Punteggi: da 0 a 7 normale; da 8 a 9 lieve; da 10 a 12 moderato; da 13 a 16 severo; uguali o superiori a 17 estremamente severo.
<b>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</b>	È un indice per la valutazione della qualità del sonno nell'ultimo mese. È formato da voci combinate in sette componenti: qualità soggettiva del sonno, latenza del sonno (cioè quanto tempo ci vuole per addormentarsi), durata del sonno, efficienza del sonno abituale (cioè, la percentuale del tempo trascorso a letto dormendo), disturbi del sonno, uso di farmaci per dormire e disfunzione diurna.	Le voci vengono combinate per costituire sette punteggi, ciascuno dei quali ha un intervallo tra 0 e 3, dove 0 indica che non vi è alcuna difficoltà e 3 indica una difficoltà severa.	I 7 punteggi vengono sommati in un punteggio globale che varia da 0, nessuna difficoltà, a 21 severe difficoltà in tutte le aree del sonno.
<b>General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)</b>	È un questionario per la valutazione dell'aspetto psicologico della qualità di vita e per la misura del disagio emotivo. Viene frequentemente impiegato come indicatore di benessere psicologico. Il questionario comprende 28 voci, costituite da affermazioni positive che descrivono attività quotidiane e stati psicologici connotati positivamente e da affermazioni negative che descrivono sintomi di disagio psicologico.	Per calcolare il punteggio totale si adotta l'attribuzione di un punteggio da 0 a 3. Per le voci positive 0 indica "meglio del solito" e 3 indica "molto peggio del solito"; per le voci negative 0 indica "no" e 3 indica "molto più del solito".	Il punteggio totale varia da 0 a 84 e si ritiene che un punteggio totale maggiore di 23 indichi una condizione di distress e disagio emotivo.



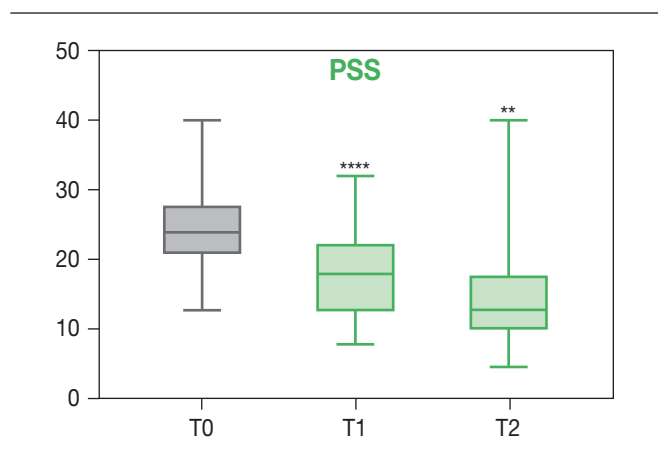
## PSS

Il punteggio del questionario PSS migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. III, Fig. 1). A T0, il punteggio dei questionari del 100% dei soggetti è uguale o superiore a 14, indicando che la popolazione studiata è sottoposta a condizioni di stress da moderato a elevato. A T0 la mediana è pari a 24,0, a T1 scende a 18,0 e a T2 scende a 13,0. Quest'ultimo punteggio è il valore soglia al di sotto del quale un soggetto percepisce un basso livello di stress; a T2 il 51,6% dei pazienti trattati mostra di percepire un basso o nullo livello di stress rilevabile per mezzo del test PSS.

**Tabella III.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario PSS nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

PSS	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile - 75° percentile)</b>	24,0 (21,0 - 28,0)	18,0 (12,75 - 22,25)	13,0 (10,0 - 18,0)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0018 rispetto a T1

**Figura 1.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione dello stress percepito nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*  $p = 0,0018$ , T2 vs T1).



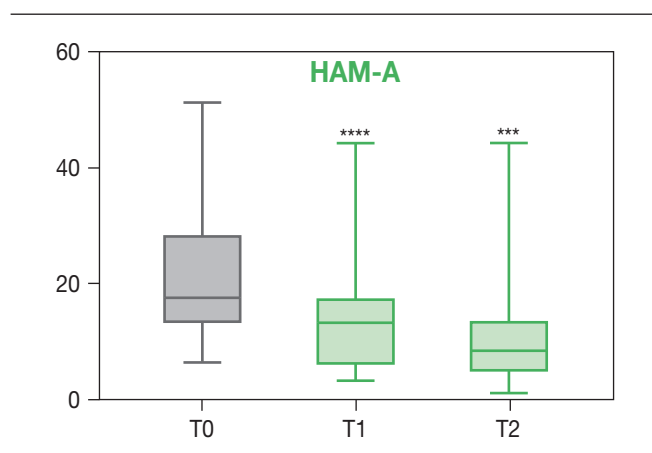
## HAM-A

Il punteggio del questionario HAM-A migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente

**Tabella IV.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario HAM-A nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

HAM-A	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile - 75° percentile)</b>	17,0 (12,75 - 28,0)	12,5 (6,0 - 17,0)	8,0 (4,25 - 13,5)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0006 rispetto a T1

**Figura 2.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione dell'ansia nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*\*  $p = 0,0006$ , T2 vs T1).



in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. IV, Fig. 2). La mediana del punteggio a T0 è pari a 17,0 e più della metà dei soggetti (52,6%) è affetta da ansia da moderata a severa. A T1 la mediana scende a 12,5 e a T2 scende a 8,0. In particolare, a T2, il punteggio dei questionari dell'84,4% dei pazienti risulta minore o uguale a 17, indicando che tale percentuale della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, è affetta da ansia lieve o non è più affetta da ansia rilevabile mediante il test HAM-A.

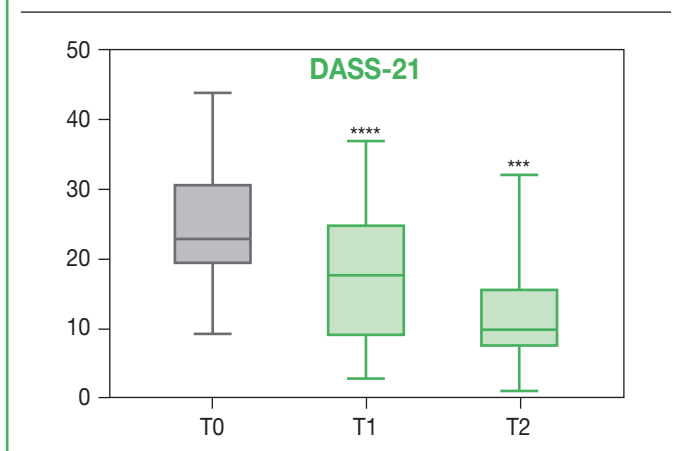
## DASS-21

Il punteggio totale del questionario DASS-21 migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. V, Fig. 3). A T0, il punteggio dei questionari dell'84,2% dei pazienti è superiore a 16, indicando che la popolazione ar-

**Tabella V.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile – 75° percentile)</b>	23,0 (19,0 – 31,0)	18,0 (9,0 – 25,0)	10,0 (7,25 – 16,0)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0006 rispetto a T1

**Figura 3.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione di depressione, ansia e stress (dati aggregati) nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*\*  $p = 0,0006$ , T2 vs T1).



ruolata nello studio è, al momento dell'arruolamento, sottoposta a una condizione di distress che procura ansia, stress e depressione. A T1 la mediana scende a 18,0 e a T2 scende a 10,0. Già a T1, la mediana del punteggio indica che la popolazione inclusa nello studio ha beneficiato di un sensibile miglioramento e a T2 il 78,1% dei pazienti inclusi nella popolazione studiata non soffre più di una condizione di distress rilevabile mediante il questionario DASS-21.

Poiché il questionario DASS-21 consente di rilevare i costrutti depressione, ansia e stress, si è effettuata la separazione dei punteggi attribuiti a ciascun singolo costrutto e si è proceduto all'elaborazione dei dati così ottenuti. Emerge in tal modo che i punteggi attribuiti a depressione, ansia e stress migliorano in modo significativo a T1 rispetto a T0 e a T2 rispetto a T1. In particolare, la mediana del punteggio a T0 del questionario DASS-21 D, pari a 7,5, indica che più della metà dei soggetti

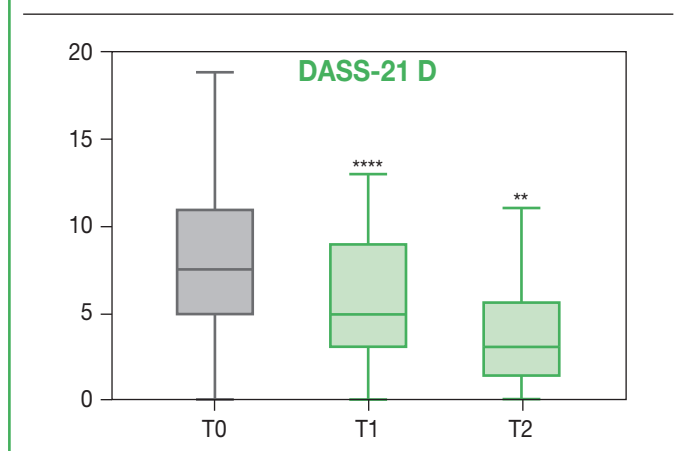
(63,2%) è affetta da depressione da moderata a estremamente severa. A T1 la mediana scende a 5,0 e a T2 scende a 3,0 (Tab. VI, Fig. 4). Quest'ultimo valore è conseguenza del fatto che il 65,6% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da depressione, mentre l'8% è affetto da depressione lieve, rilevabile mediante il questionario DASS-21 D.

La mediana del punteggio del questionario DASS-21 A a T0, pari a 4,0 e il valore del 75° percentile, pari a 8,0, attestano il fatto che il 47,4% dei soggetti arruolati è affetto da ansia da moderata a estremamente severa. A T1 la mediana scende a 2,0 e a T2 scende a 1,0, mentre il valore del 75° percentile scende a 5,0. Questi valori indicano che il 65,6% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da ansia rilevabile mediante il questionario DASS-21 A (Tab. VII, Fig. 5).

**Tabella VI.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 D (valutazione del costrutto depressione) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 D	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile – 75° percentile)</b>	7,5 (4,75 – 11,0)	5,0 (3,0 – 9,0)	3,0 (1,25 – 5,75)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0010 rispetto a T1

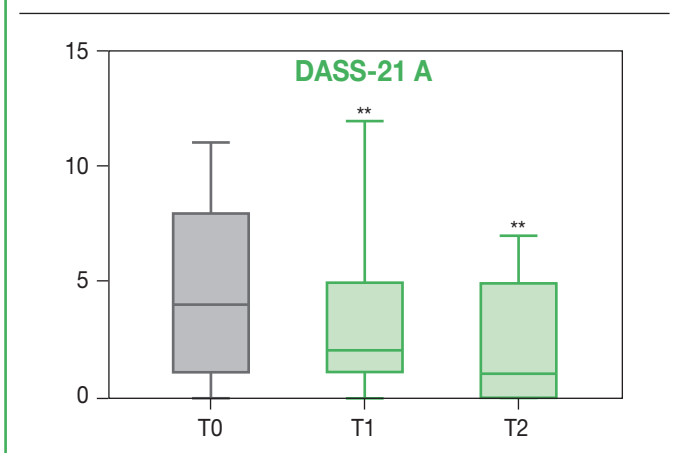
**Figura 4.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto depressione mediante il questionario DASS-21 D nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*  $p = 0,0010$ , T2 vs T1).



**Tabella VII.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 A (valutazione del costrutto ansia) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 A	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile - 75° percentile)</b>	4,0 (1,0 - 8,0)	2,0 (1,0 - 5,0)	1,0 (0,0 - 5,0)
<b>p-value</b>		0,0031 rispetto a T0	0,0015 rispetto a T1

**Figura 5.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto ansia mediante il questionario DASS-21 A nelle tre visite (\*\* p=0,0031, T1 vs T0; \*\* p=0,0015, T2 vs T1).

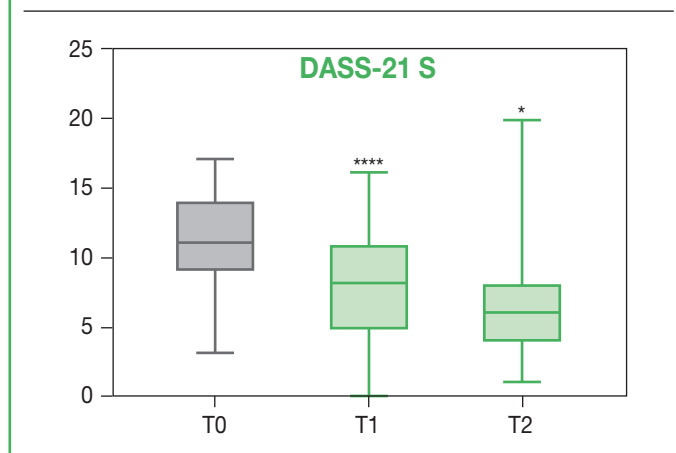


La mediana del punteggio del questionario DASS-21 S a T0, pari a 11,0, e il 75° percentile, pari a 14,0, indicano che il 73,7% dei soggetti arruolati è affetto da stress da moderato a estremamente severo. A T1 la mediana scende a 8,0 e a T2

**Tabella VIII.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 S (valutazione del costrutto stress) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 S	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile - 75° percentile)</b>	11,0 (9,0 - 14,0)	8,0 (4,75 - 11,0)	6,0 (4,0 - 8,0)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0211 rispetto a T1

**Figura 6.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto stress mediante il questionario DASS-21 S nelle tre visite (\*\*\*\* p<0,0001, T1 vs T0; \* p=0,0211, T2 vs T1).



scende a 6,0, mentre il 75° percentile scende a 8,0. Questi valori indicano che il 68,7% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da stress rilevabile mediante il questionario DASS-21 S (Tab. VIII, Fig. 6).

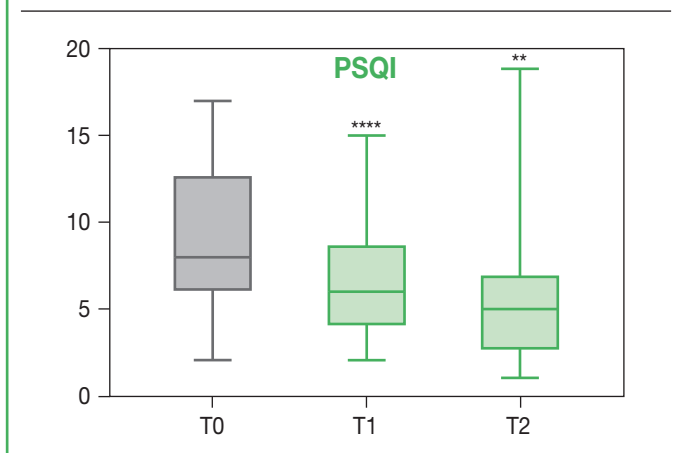
### PSQI

Il punteggio del questionario PSQI migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. IX, Fig. 7). La mediana del punteggio a T0, pari a 8,0, indica che la popolazione arruolata nello studio è affetta da disturbi del sonno, conseguenti ad ansia e stress. A T1 la mediana scende a 6,0 e a T2 scende a 5,0, indicando un significativo miglioramento della qualità del sonno nei soggetti affetti da ansia e stress.

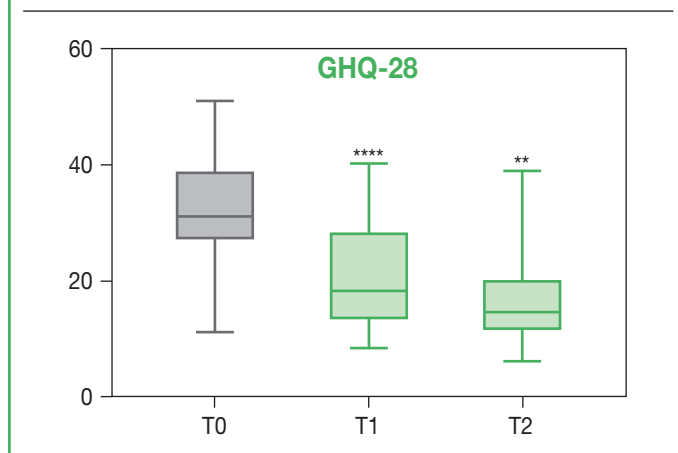
**Tabella IX.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario PSQI nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

PSQI	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile - 75° percentile)</b>	8,0 (6,0 - 12,75)	6,0 (4,0 - 8,75)	5,0 (2,5 - 7,0)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0018 rispetto a T1

**Figura 7.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione della qualità del sonno mediante il questionario PSQI nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*  $p = 0,0018$ , T2 vs T1).



**Figura 8.** Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione della qualità di vita mediante il questionario GHQ-28 nelle tre visite (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ , T1 vs T0; \*\*  $p = 0,0011$ , T2 vs T1).



### GHQ-28

Il punteggio del questionario GHQ-28 migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. X, Fig. 8). La mediana del punteggio a T0, pari a 31,0, e il 25° percentile, pari a 27,0, sono superiori al valore soglia di 23, per mezzo del quale si stabilisce che il soggetto è sottoposto a una condizione di distress e disagio emotivo. Infatti, a T0 l'86,8% della popolazione arruolata manifesta distress e disagio emotivo. A T1 la mediana scende a 18,0 e a T2 scende a 14,0. Già a T1 la mediana indica che la popolazione inclusa nello studio beneficia di un miglioramento molto sensibile e a T2 il 78,1% della popolazione studiata non percepisce più una condizione di distress e disagio emotivo misurabile mediante il questionario GHQ-28.

**Tabella X.** Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario GHQ-28 nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

GHQ-28	T0	T1	T2
<b>Mediana (25° percentile – 75° percentile)</b>	31,0 (27,0 – 39,0)	18,0 (13,0 – 28,25)	14,0 (11,0 – 19,75)
<b>p-value</b>		< 0,0001 rispetto a T0	0,0011 rispetto a T1

### Effetti avversi registrati

Un solo paziente ha lamentato sensazione di nausea a seguito dell'assunzione del prodotto e ha interrotto la terapia.

### Discussione

Dianazen contiene estratto secco di *W. somnifera* titolato al 10% in withanolidi. Sperimentazioni condotte sugli animali hanno dimostrato che tale estratto è efficace nel ridurre l'ansia, nel migliorare il tono dell'umore (18) e nel favorire il rilassamento e il sonno (19). Si ipotizza che questi effetti siano attribuibili alla sua azione GABA-mimetica o alla modulazione del sistema GABA-ergico e all'azione sulle vie di neurotrasmissione adrenergiche e serotoninergiche (18,19). Altri studi condotti sugli animali dimostrano l'effetto adattogeno e neuroprotettivo dell'estratto, attribuito alla capacità dell'estratto di ridurre lo stress percepito e i livelli di cortisolo e alla sua azione antiossidante (20). Dalla ricerca di base emerge quindi la capacità dell'estratto di modulare l'ipertono simpatico che caratterizza sia l'ansia, sia lo stress.

Studi clinici sull'uomo mostrano la superiorità dell'estratto rispetto al placebo nel favorire il benessere psicologico, riducendo l'ansia e i disturbi ad essa correlati, nel ridurre lo stress percepito e i livelli di cortisolo sierico e nel migliorare la funzione cardiocircolatoria (21-23). Altri studi

clinici dimostrano l'efficacia dell'estratto nel migliorare il tono dell'umore in soggetti cronicamente stressati (24) e in soggetti affetti da disturbi psichiatrici (25). Infine, sono stati pubblicati studi clinici che attestano la superiorità dell'estratto nel favorire il rilassamento e il sonno rispetto al placebo (26).

Dianazen contiene anche l'estratto secco di *C. monogyna* titolato al 3% in vitexina-2-O-ramnoside. Secondo quanto riportato nella monografia dell'European Medicines Agency, tale estratto è un medicinale tradizionale utilizzato per alleviare i sintomi cardiaci causati da disturbi nervosi temporanei, come ad esempio le palpitazioni dovute all'ansia. Inoltre, tale estratto trova impiego, secondo la tradizione, nei disturbi nervosi come l'ansia, l'insonnia e le vertigini (27).

L'estratto di *C. monogyna* ha azione inotropica positiva e cronotropa negativa ed è in grado di favorire la riduzione della frequenza del battito cardiaco e della pressione arteriosa nel soggetto ansioso e stressato. Si reputa che queste azioni siano attribuibili all'attività inibitoria su 3',5'-AMP ciclico fosfodiesterasi (27,28).

La ricerca di base e gli studi clinici confermano l'azione blandamente ansiolitica e ipotensiva dell'estratto di *C. monogyna* (29-31) e la sua efficacia nel controllo della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco rispetto al placebo (32).

Dalla letteratura scientifica emerge che tutti gli effetti terapeutici attribuiti all'estratto di *W. somnifera* e all'estratto di *C. monogyna* dipendono dalla dose somministrata e dalla titolazione degli estratti.

Accanto ai due estratti vegetali, nella composizione di Dianazen è presente vitamina B6 e magnesio. Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano che un'inadeguata disponibilità, protratta nel tempo, di micronutrienti implicati in numerosi processi biochimici fisiologici provoca inevitabilmente una disregolazione metabolica con conseguenti manifestazioni cliniche (33). Si reputa perciò che il miglior modo per affrontare una condizione di sofferenza dell'organismo debba implicare un'adeguata indagine sui nutrienti essenziali necessari per le funzioni organiche coinvolte. Nei pazienti affetti da ansia e stress tendono ad accrescersi i fabbisogni di vitamina B6 (34,35) e magnesio (36) e si possono manifestare condizioni di carenza. Ciò può comportare una compromissione delle funzioni biochimiche cellulari che dipendono da tali nutrienti e una riduzione dell'efficacia

delle terapie intraprese e ciò può rappresentare l'avvio di stati patologici ingravescenti.

Studi sul modello animale e studi clinici sull'uomo dimostrano il ruolo giocato dalla vitamina B6 e dal magnesio nel migliorare la risposta dell'organismo nei confronti dello stress, nel contrastare l'ansia e nel migliorare il tono dell'umore (37-39) e la qualità del sonno (40-44).

La vitamina B6 può determinare questi benefici grazie al suo fondamentale ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori, tra i quali dopamina, serotonina, glutammato, GABA e istamina (45,46). Il magnesio è coinvolto in più di 300 vie metaboliche che investono anche le funzioni del sistema nervoso e la regolazione del ciclo sonno-veglia (47).

La letteratura scientifica mette quindi a disposizione numerose evidenze riguardanti l'utilità degli ingredienti di Dianazen per ridurre l'ansia e lo stress, migliorare il tono dell'umore e la qualità del sonno. Scopo del presente studio era effettuare una raccolta di dati clinici organica e una valutazione statistica per verificare se l'assunzione di Dianazen per 70 giorni consecutivi fosse in grado di determinare significativi benefici nei pazienti affetti da stress, ansia, flessione del tono dell'umore e disturbi del sonno. I risultati confermano l'azione di tali sostanze e contribuiscono a rafforzare l'ipotesi secondo cui possano svolgere un'azione sinergica, come già si potrebbe supporre sulla base delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura.

Un limite del presente studio può essere considerata la mancanza di un gruppo di controllo.

In primo luogo, tale confronto non è stato reputato necessario in quanto la letteratura scientifica mette già a disposizione numerosi lavori clinici nei quali gli effetti terapeutici determinati dagli estratti vegetali, dal magnesio e dalla vitamina B6, contenuti nella composizione di Dianazen, si sono dimostrati più efficaci del placebo nel trattamento di stress, ansia, flessione del tono dell'umore e disturbi del sonno e per alcuni di questi ingredienti esistono anche studi nei quali i loro effetti vengono confrontati con l'effetto di farmaci convenzionali.

In secondo luogo, lo studio è stato condotto da alcuni medici all'interno della loro consueta pratica clinica quotidiana. Dato che il trattamento dei pazienti ansiosi, stressati e affetti da disturbi del sonno rientra nella loro attività clinica quotidiana, tali medici non hanno reputato eticamente accettabile sorteggiare un certo numero di pazienti ai quali somministrare un placebo.

## Conclusioni

I risultati dello studio dimostrano che Dianazen, nella misura di una compressa per due volte al dì, riduce la percezione dello stress e dell'ansia. Inoltre, migliora la qualità del sonno e il tono dell'umore nei soggetti stressati e ansiosi. Infine, riduce il disagio emotivo e migliora la qualità di vita. Nello studio si conferma il rilievo, già emerso nella letteratura scientifica, della dipendenza dei risultati terapeutici dalla dose e dal titolo degli estratti di *W. somnifera* e *C. monogyna* assunti e fornisce un contributo favorevole all'ipotesi secon-

do la quale gli ingredienti di Dianazen esercitano tra loro un'azione sinergica.

Dallo studio emergono utili suggerimenti per l'attuazione della terapia per mezzo di Dianazen: i risultati ottenuti nella popolazione trattata si mostrano già significativi dopo 35 giorni di trattamento e continuano a migliorare sino al raggiungimento dei 70 giorni di trattamento, che rappresentano la massima estensione temporale dello studio.

Infine, il prodotto si è confermato sicuro e gradito. Un solo paziente ha interrotto la terapia a causa della sensazione di nausea che attribuiva all'assunzione del prodotto.

## Bibliografia

1. Boyd JH et al. Exclusion criteria of DSM-III: a study of cooccurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(10):983–989.
2. Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with major depression: is DSM-IV's hierarchy correct? *Am J Psychiatry* 2003;160 (3):504–512.
3. de Girolamo G et al. The ESEMeD-WMH project: strengthening epidemiological research in Europe through the study of variation in prevalence estimates. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15(3):167–173.
4. Yaribeygi H et al. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* 2017;16:1057–1072.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing: Arlington, MA, USA, 2013.
6. Bartlett DJ et al. Sleep Health New South Wales: Chronic Sleep Restriction and Daytime Sleepiness. *Intern Med J* 2008;38:24–31.
7. Lack L et al. A Survey of Sleeping Difficulties in an Australian Population. *Community Health Stud* 1988;12:200–207.
8. Stranges S et al. Sleep Problems: An Emerging Global Epidemic? Findings from the InDepth Who-Sage Study among more than 40,000 Older Adults from 8 Countries across Africa and Asia. *Sleep* 2012;35:1173–1181.
9. Cunnington D et al. Insomnia: Prevalence, Consequences and Effective Treatment. *Med J Aust* 2013;199:S36–S40.
10. Pearson NJ et al. Insomnia, Trouble Sleeping, and Complementary and Alternative Medicine: Analysis of the 2002 National Health Interview Survey Data. *Arch Intern Med* 2006;166:1775–1782.
11. Sanchez-Ortuno MM et al. The Use of Natural Products for Sleep: A Common Practice? *Sleep Med* 2009;10:982–987.
12. Cohen S, Williamson G. Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.) 1988. The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psych Newbury Park, CA: Sage.
13. EUR/ICP/QCPH 05 01 03 Wellbeing Measures in Primary Health Care. The DepCare Project. Report on a WHO Meeting 1998.
14. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–55.
15. Bottesi G et al. The Italian version of the Depression Anxiety Stress Scales-21: Factor structure and psychometric properties on community and clinical samples. *Compr Psychiatry* 2015;60:170–181.
16. Curcio G et al. Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci* 2013;34(4):511–519.

17. Sterling M. General Health Questionnaire - 28 (GHQ-28). *J Physiother* 2011; 57(4):259.
18. Bhattacharya SK et al. Anxiolytic antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine* 2000;7:463–469.
19. Kumar A et al. Effect of *Withania somnifera* on Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats: Possible GABAergic Mechanism. *Indian J Pharm Sci* 2008;70 (6):806–810.
20. Bhattacharya A et al. Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycowithanolides in chronic footshock stress induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *J Ethnopharmacol* 2001;74:1–6.
21. Salve J et al. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus* 2019;11(12):e6466.
22. Lopresti AL et al. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract. *Medicine* 2019;98:37(e17186).
23. Auddy B et al. A Standardized *Withania Somnifera* Extract Significantly Reduces Stress-Related Parameters in Chronically Stressed Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *JANA* 2008;11(1): 50–56.
24. Chandrasekhar K et al. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Study of Safety and Efficacy of a High Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults. *Indian J Psychol Med* 2012;34:255–262.
25. Gannon JM et al. Effects of a standardized extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on depression and anxiety symptoms in persons with schizophrenia participating in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Clin Psychiatry* 2019;31(2):123–129.
26. Langade D et al. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus* 2019;11(9):e5797.
27. EMA/HMPC/159076/2014 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Crataegus* spp., folium cum flore. 13 October 2014.
28. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytoterapy) Monographs. Second edition. 2003. Thieme, Stuttgart.
29. Dias de Oliveira D et al. Vitexin possesses anticonvulsant and anxiolytic-like effects in murine animal models. *Front Pharmacol* 2020;11:1181.
30. Walker AF et al. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res* 2002;16(1):48–54.
31. Walker AF et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006; 56(527):437–443.
32. Guo R et al. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005312.
33. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(47):17589–17594.
34. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses* 2000;54:803–807.
35. Mikawa Y et al. Low serum concentrations of vitamin B6 and iron are related to panic attack and hyperventilation attack. *Acta Med Okayama* 2013;67(2):99–104.
36. Blancquaert L et al. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients* 2019;11:1663.
37. Walia V et al. Anxiolytic-like effect of pyridoxine in mice by elevated plus maze and light and dark box: Evidence for the involvement of GABAergic and NO-sGC-cGMP pathway. *Pharmacol Biochem Behav* 2018;173:96–106.
38. Pouteau E et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS ONE* 2018;13(12):e0208454.
39. Boyle NB et al. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients* 2017;9:429.
40. Chollet D et al. Magnesium Involvement in Sleep: Genetic and Nutritional Models. *Behav Genet* 2001;31:413–425.
41. Depoortere H et al. Effects of a Magnesium-Deficient Diet on Sleep Organization in Rats. *Neuropsychobiology* 1993;27:237–245.
42. Poenaru S et al. Vigilance States and Cerebral Monoamine Metabolism in Experimental Magnesium Deficiency. *Magnesium* 1984;3:145–151.
43. Hornyak M et al. Magnesium Treatment of Primary Alcohol-Dependent Patients during Subacute Withdrawal: An Open Pilot Study with Polysomnography. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1702–1709.
44. Held K et al. Oral Mg(2+) Supplementation Reverses Age-Related Neuroendocrine and Sleep Eeg Changes in Humans. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:135–143.
45. Holst SC et al. Sleep Pharmacogenetics: Personalized Sleep-Wake Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:577–603.
46. Clayton PT. B6-Responsive Disorders: A Model of Vitamin Dependency. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:317–326.
47. Altura BM. Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. *Magn Trace Elem* 1991;10:167–171.

# Piretro, piretroidi e incidenza di Covid-19: un dato reale o un miraggio statistico?

Domenico Rotondo<sup>1</sup>, Patrizio Signanini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiologo, già Dirigente Medico O.C. SS. Annunziata - Chieti e Tutor di Medicina Unich

<sup>2</sup> Già Professore Ordinario di Esplorazione Geologica e Geofisica del sottosuolo Unich

## Abstract

Se si osservano le curve di incidenza del Covid-19 nel mondo ci si accorge che in molti paesi della fascia equatoriale e in particolare in Asia e in Africa ci si ammala e si muore di meno di tale malattia. In particolare sembrerebbero ridotti sia l'incidenza di SARS-CoV2 che il tasso di mortalità per Covid-19 nelle zone endemiche per malaria nonché in quelle zone dove le colture agricole (es. riso) richiedono un uso intensivo di

disinfestanti. Considerato che in tali zone, come prevenzione primaria, si utilizzano l'irrorazione e la diffusione di piretroidi nell'ambiente e sulle zanzariere, si potrebbe ritenere che tali sostanze possano proteggere quelle popolazioni dalla diffusione e/o dall'infezione del virus; d'altro canto si potrebbe ipotizzare che le modificazioni indotte dalla tossina malarica nel sistema immunitario delle persone infette possa in qualche modo proteggere dal viraggio verso le forme più gravi del Covid-19. Ciò potrebbe avere un impatto rilevante nella prevenzione e cura della malattia.

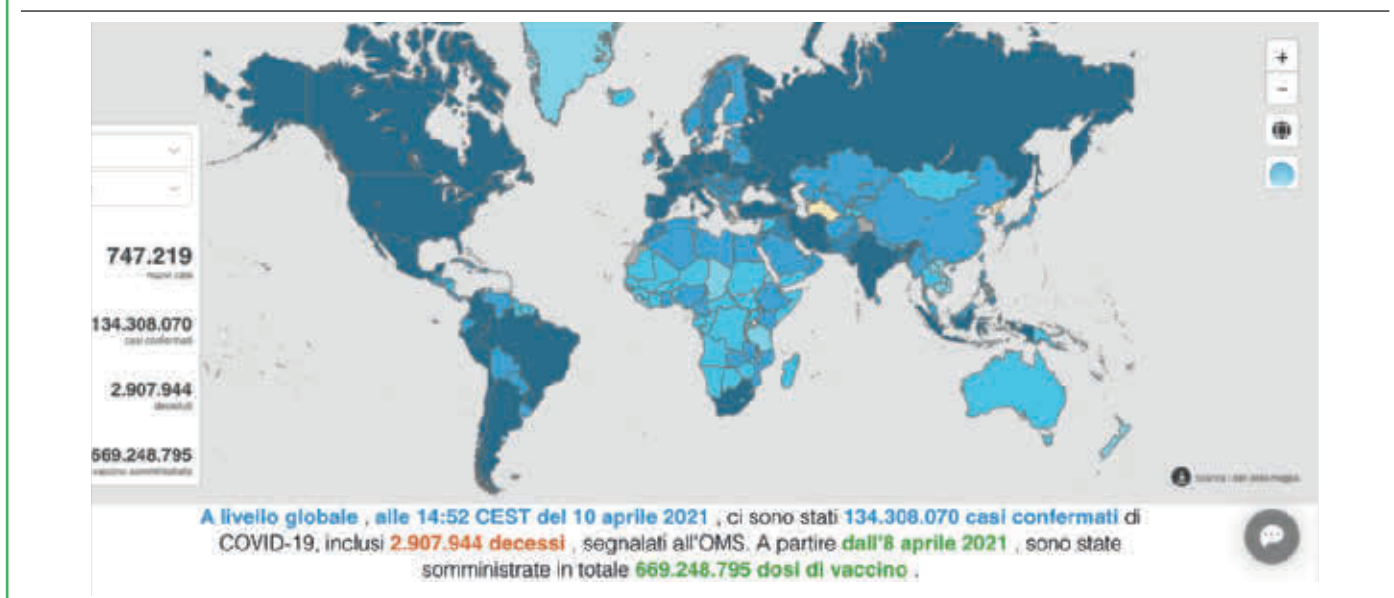
## Introduzione

Osservando le statistiche di incidenza del Coronavirus nei diversi Paesi si nota una sensibile differenza tra varie zone del globo (Fig. 1). In particolare sembrerebbe ridotta l'incidenza di SARS-CoV2 nelle zone endemiche per malaria.

Diverse comunità scientifiche (1-3) hanno tentato di spiegare tale fenomeno prendendo in considerazione diversi fattori:

- nei paesi sopracitati i dati epidemiologici sono meno accurati e potrebbe esserci una sottostima dei casi reali;
- molte morti avvengono a casa e non sono registrate (soprattutto in India e in Africa);

Figura 1. Cruscotto del Coronavirus-Covid-19 (da: WHO aprile 2021).





- la popolazione è più giovane e quindi morbilità e mortalità sono molto minori;
- in quei paesi ci sarebbe una maggiore esposizione a molti tipi di Coronavirus e quindi ci sarebbe una sorta di immunità di classe e una maggiore educazione della popolazione ad affrontare le pandemie;
- soprattutto in Africa sono molto diffusi il Vaccino anti-TBC e i farmaci anti HIV, che potrebbero avere un'azione protettiva contro il SARS-CoV2;
- ci sarebbe inoltre minore circolazione tra le persone e maggiore lontananza dagli aeroporti, e quindi una minore diffusione dei contatti;
- in Africa sono stati realizzati alcuni lockdown molto duri.

Queste argomentazioni sono senz'altro valide ma non sembrano essere esaustive in quanto i fattori citati non sono omogenei e presenti allo stesso modo in tutti i diversi Paesi elencati. Non vanno dimenticati, inoltre, molti altri fattori che potrebbero giocare un ruolo importante nel modificare l'incidenza di malattia: le differenze climatiche, ad esempio, dove situazioni limite come il freddo eccessivo nelle zone del Nord o il caldo torrido delle zone desertiche ostacolano la formazione e la dif-

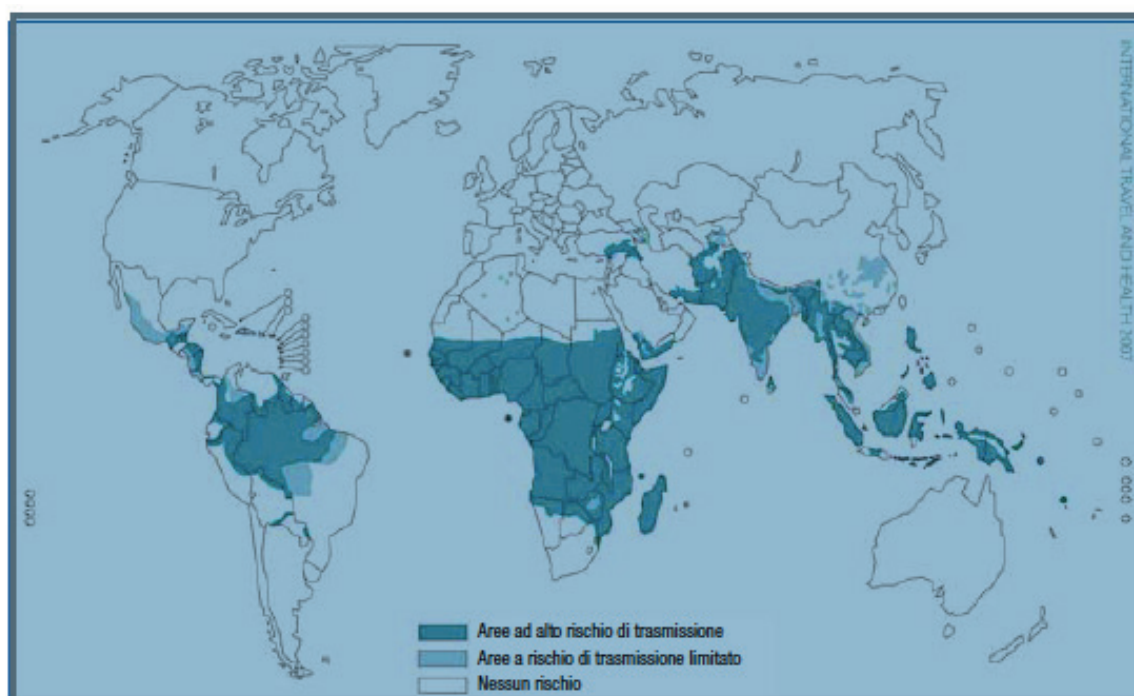
fusione dei "droplets", le differenze nella densità di popolazione, mobilità e assetto sociale.

C'è però una cosa che accomuna molti di questi paesi, differenti per popolazioni, stili di vita, tenore economico etc.: sono tutti a rischio endemico per la malaria e quindi luoghi ove vengono attuate varie strategie di prevenzione e cura di tale malattia e campagne di disinfestazioni e dove infezioni ripetute provocano particolari risposte immunitarie (Fig. 2).

Quale caratteristica di queste zone malariche potrebbe influire sulla diffusione del Covid-19: la lotta alle zanzare possibili veicoli di infezione? L'uso intensivo di farmaci antimalarici? o piuttosto gli stimoli immunologici e/o le tecniche di disinfestazione? Sappiamo che le zanzare non possono essere fonte di infezione, il SARS-CoV2 inoculato mediante puntura di zanzara non infetta l'uomo, non è in grado di replicare e produrre malattia (4), e che i farmaci antimalarici non si sono dimostrati efficaci nella terapia del Covid-19 (5,6).

Riguardo agli stimoli immunologici, è noto da molto tempo che la presenza di malaria ha selezionato nelle zone endemiche i soggetti affetti da talassemia in quanto più resistenti alle forme gravi di tale malattia. D'altro canto sappiamo che la

Figura 2. Diffusione della malaria nel Mondo (tratto da: WHO, 2008).



tossina malarica stimola la produzione di (TNF)- alfa e interferone-gamma oltre che di ossido nitrico (NO) e che in quelle popolazioni ad esempio l'assenza di un antigene (Duffy) impedisce la penetrazione del plasmodio nell'eritrocita (7,8). È possibile dunque che modificazioni del sistema immunitario e della risposta infiammatoria, nelle popolazioni ove la malaria è endemica, possano svolgere un ruolo protettivo che impedisca la progressione del Covid-19 verso le forme più gravi.

Riguardo infine alle tecniche di disinfestazione, quando effettuate con piretro e piretroidi, riteniamo che tale aspetto meriti, in questa trattazione, una valutazione più approfondita.

## Disinfestazione Il piretro e i piretroidi

Le strategie più usate per la disinfestazione sono l'utilizzo di larvicidi e la nebulizzazione nelle zone a rischio di sostanze adulticide quali il piretro e i piretroidi. In questi paesi infatti c'è un uso intensivo di tali disinfettanti (9-14).

Consideriamo alcuni aspetti della infezione da SARS-CoV2.

- L'infezione viene trasmessa principalmente attraverso i droplets (goccioline di saliva) eliminati con tosse starnuti, canto, voce parlata... tali goccioline possono restare sospese nell'aria per diverse ore e infettare persone a distanza (anche 6 metri) e si depositano su diversi materiali dove persistono per molto tempo e possono esser toccati con le mani e portati al volto, agli occhi, alla bocca, al naso determinando l'infezione. Alcuni studi inoltre hanno dimostrato che particelle molto più piccole dei droplets possono veicolare il virus ed essendo di piccolissime dimensioni si diffondono dappertutto in un ambiente, rendendo poco efficace il solo distanziamento tra gli individui come misura preventiva soprattutto al chiuso (15).
- Recenti lavori hanno individuato il punto debole del Coronavirus nei canali ionici lisosomiali TPC (Two-Pore Channels), sui quali agirebbe la naringenina, contenuta negli agrumi e della quale sarebbe dimostrato un effetto protettivo contro il Coronavirus (16).
- Uno studio dell'università di Sassari ha dimostrato l'effetto di nanoparticelle di carbonio innocue per le cellule ma capaci di bloccare la replicazione del Coronavirus (17).

In relazione a queste considerazioni possiamo immaginare che:

- 1) la presenza di piretroidi nell'ambiente o nei materiali può interferire in qualche modo con la trasmissione del virus;

- 2) la diffusione di piretroidi nell'ambiente nebulizzati a formare particelle molto piccole (10-30  $\mu\text{m}$ ) potrebbe essere analoga a quella del Coronavirus (18);
- 3) i piretroidi bloccano i canali del sodio e potrebbero avere, analogamente alla naringenina, un effetto protettivo contro l'infezione da Coronavirus. I canali del sodio sono alla base dei meccanismi di diffusione attraverso le membrane biologiche e pertanto potrebbero essere coinvolti nei meccanismi di danno operati dal virus nell'organismo: ACE2, citochine, macrofagi, canali endoliosomiali (19);
- 4) i piretroidi che sono composti organici e quindi contenenti carbonio, potrebbero penetrare nelle cellule e come le nanoparticelle di carbonio bloccare la replicazione del Coronavirus.

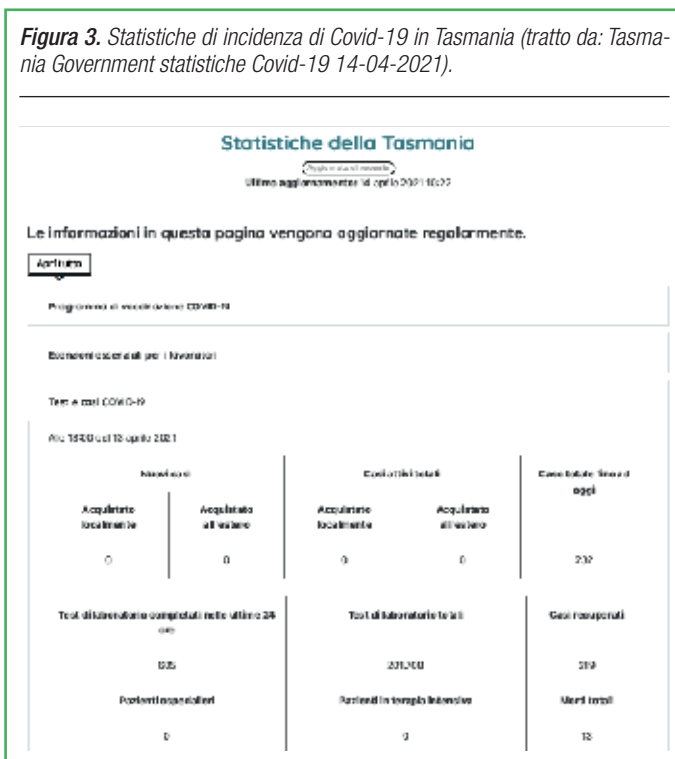
### Alcuni dati epidemiologici

Le piretrine erano usate in Cina già 2000 anni fa. Le qualità insetticide del piretro vennero notate da Koch che aveva osservato in Persia e nel Caucaso l'uso di una polvere a base di *Chrysanthemum roseum* e *Chrysanthemum carneum*. Le piretrine naturali vengono ampiamente utilizzate per la loro rapidità d'azione, la modesta tossicità nei confronti degli animali a sangue caldo e la velocità con cui si degradano (11,12,18). Per tale rapida degradazione si potrebbe ipotizzare che l'effetto venga a perdersi nel periodo autunno, inverno, primavera.

Per piretroidi si intende invece una categoria di molecole che pur originando da quelle naturali sono state modificate artificialmente. Il paese maggior produttore di "Roseum del Piretro" o semplicemente "Margherita Verniciata" da cui si ricava il piretro attraverso estese coltivazioni di tali piante è il Kenia seguito dalla Tasmania, in tale regione si assiste a un appiattimento persistente della incidenza di Covid-19 senza evidente spiegazione (Fig. 3).

Molti dati epidemiologici sembrerebbero collegare la presenza e l'uso di piretroidi alla minore incidenza di morbilità e mortalità della malattia. Prendendo in esame i grafici della statistiche Coronavirus nel mondo appare suggestivo che nelle zone equatoriali, malariche, dove maggiore è la disinfestazione, sia di tipo larvicida che adulticida (nel tentativo di limitare la diffusione delle zanzare e quindi della malaria), la diffusione, la morbilità e la mortalità da Covid-19 sono molto ridotte. Se prendiamo i grafici di Laos o Thailandia della regione del Mekong, dove è molto intensa la lotta alle zanzare (da parte dell'OMS), vediamo che la incidenza di Covid-19 è quasi azzerata.

**Figura 3.** Statistiche di incidenza di Covid-19 in Tasmania (tratto da: Tasmania Government statistiche Covid-19 14-04-2021).



In questi paesi sono fortemente utilizzati i piretroidi sia irrorati nei vari ambienti, sia applicati alle zanzariere. In India, dove l'incidenza del Covid-19 è stata la più alta del mondo, seconda solo agli Stati Uniti, ci si aspettava un'ecatombe, e invece si è assistito ad un progressivo spegnimento della pandemia senza motivi apparenti. È verosimile che dopo il periodo dei monsoni sia ripresa l'attività nelle risaie e la prevenzione della malaria mediante disinfestazione: un articolo mostra un treno che viaggiava attraverso regioni dell'India diffondendo insetticidi nell'aria. Ciò potrebbe aver contribuito ad un progressivo calo dei casi di malattia (Figg. 4,5).

L'eccezione del Brasile, dove invece il SARS-CoV2 ha una grande diffusione, non può spiegarsi solo con dati demografici (3), perché anche l'India ha zone con elevata densità di popolazione, potrebbe invece spiegarsi con il fatto che, in quei luoghi viene contrastata principalmente la febbre dengue che è però veicolata da un anofele diverso, che richiede una tecnica di disinfestazione differente da quella della malaria (20). Se poi ci spostiamo nel nostro Paese e osserviamo le statistiche del Coronavirus nella stessa Italia, ci accorgiamo che l'appiattimento della curva di diffusione della malattia, fino quasi a zero, sembra coincidere con l'inizio e il protrarsi della camp-

**Figura 4.** Australia, India, Italia, Laos, Thailandia: statistiche Covid-19 (tratto da JHU, marzo 2021).

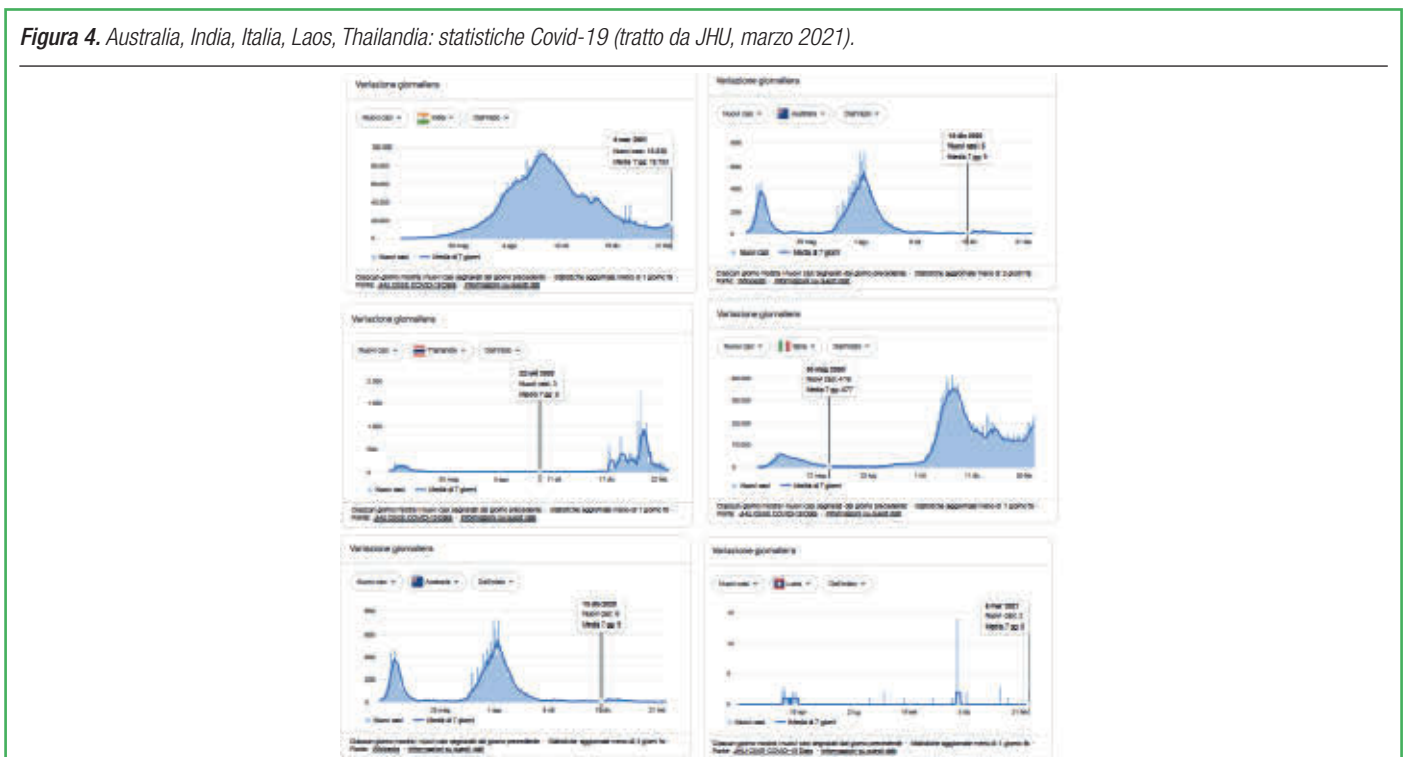


Figura 5. Treno anti-zanzare "Mosquito Terminator" tratto da Agi - LIVE.

### In India per debellare le zanzare si sono inventati il "Treno Terminator"

18 agosto 2017, 17:46

Il convoglio marcerà attorno a Nuova Delhi spargendo insetticida



Foto: MONEY SHARMA / AFP

Treno anti-zanzare "Mosquito Terminator"

gna di disinfestazione anti zanzare che nelle varie regioni inizia a maggio e si protrae fino a settembre, e ricordiamo che gli adulticidi irrorati nei vari ambienti da luglio a settembre sono prevalentemente piretroidi (Figg. 6,7) (13,14,21,22).

I dati fin qui descritti relativi all'India, sono stati rilevati, esami-

nati e interpretati prima della nuova esplosione della pandemia in India. Questo accadimento sembrerebbe contraddire quanto precedentemente argomentato. Se si esaminano, però, le statistiche fino a dicembre 2020 nei paesi sopracitati, si nota che la curva dei contagi appare piatta da ottobre a dicembre 2020. L'irrorazione dei piretroidi viene effettuata in concomitanza con la fine della stagione dei monsoni, pertanto in agosto-settembre. Si può ipotizzare che l'effetto protettivo di tali disinfestazioni perda efficacia nel tempo. Si aggiunga a ciò che la ridotta incidenza della malattia in India aveva condotto a pensare che si fosse instaurata una immunità di gregge che ha portato la popolazione e le amministrazioni a comportamenti imprudenti con macroaggregazioni di folla e libertà di circolazione degli abitanti con scarso uso di dispositivi di protezione. Del resto anche in Italia (Figg. 6,7) il crollo dei contagi si è osservato in concomitanza con l'irrorazione nell'ambiente di piretro e piretroidi che avviene nel nostro paese maggiormente a maggio-giugno e si è protratto nei mesi successivi salvo poi assistere alla ripresa dei contagi nel mese di ottobre 2020. Naturalmente le condizioni estive (vita all'aria aperta, maggior distanziamento, irradiazione solare...) hanno avuto la loro importanza, ma è possibile ipotizzare che l'uso diffuso del piretro

Figura 6. Tratto da: Incidenza Coronavirus in Italia JHU CSSE COVID-19 Data giugno 2020.



Figura 7. Utilizzo dei piretroidi negli interventi adulticidi in Italia.

tipo di intervento	tipo di prodotto	modalità	periodo
riduzione del numero delle larve (Larvicidi)	Pyriproxyfen Diflubenzuron <i>Bacillus thuringiensis</i> var. israelensis	Credocii liquidi o in compresse immessi nelle caditoie e nei tombini	aprile-ottobre
interventi di contenimento degli adulti (Adulticidi)	Piretroidi e Organofosforici	irrorazione d'insetticidi sulla vegetazione posta lungo le strade pubbliche, nei parchi pubblici, nei cimiteri, nei giardini delle scuole, in case e giardini privati e, molto spesso, anche nei Parchi e nelle Aree Protette	luglio-settembre



e piretroidi nell'ambiente e nelle abitazioni domestiche abbia potuto giocare un ruolo rilevante. A questo scopo sarebbero utili valutazioni epidemiologiche accurate sull'incidenza del Covid 19 prima e dopo i periodi di utilizzo intensivo di tali disinfestanti.

## Conclusioni

Qualora i dati epidemiologici che mettono in relazione l'uso di piretro e piretroidi con una riduzione dell'incidenza e della mortalità per Covid-19 fossero confermati si potrebbe ipotizzare che:

1) la disinfestazione di vaste aree mediante nebulizzazione di piretro e piretroidi può rappresentare un'argine efficace alla diffusione del SARS-CoV2 e quindi l'utilizzo di diffusori del piretro e piretroidi in vari locali, RSA, mezzi di trasporto, centri commerciali, scuole etc... potrebbe essere d'aiuto nel limitare la diffusione del virus;

2) qualora sperimentazioni microbiologiche dimostrassero la capacità del piretro e piretroidi di impedire la replicazione del SARS-CoV2 all'interno di colture cellulari, si potrebbe immaginare un loro ruolo nel ridurre significativamente la morbilità e mortalità del Covid-19.

A conferma di queste ipotesi sarebbero pertanto da realizzare studi epidemiologici e immunogenetici accurati che considerino tutte le variabili coinvolte nella diffusione del virus nell'ambiente e valutare se davvero le modificazioni immunologiche e infiammatorie indotte dalla malaria e/o la maggiore diffusione dei piretroidi nell'ambiente coincidano con la riduzione della incidenza e della mortalità del Covid-19. Contemporaneamente sperimentazioni microbiologiche potrebbero valutare l'effetto diretto del piretro e piretroidi su colture di SARS-CoV2 o su cellule trattate con piretroidi e successivamente messe a contatto con il virus per valutare se la replicazione del virus stesso possa esserne bloccata. In tal modo si potrebbe ipotizzare un impiego del piretro e piretroidi sia in strategie di prevenzione che di terapia del Covid-19.

## Bibliografia

1. Landoni G, Maimeri N, Fedrizzi M et al. Why are Asian countries outperforming the Western world in controlling COVID-19 pandemic? *Pathogen and Global Health* 2021;115(1):70-72.
2. Uyoga S, Ifedayo M, Adetifa O et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. *Science* 2021;371(6524):79-82.
3. Dowda JB, Andrianoa L, Brazel DM et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19; PNAS 5 maggio 2020;117(18):9696-9698.
4. ISS It.: Le zanzare non trasmettono il Coronavirus. 26 giugno 2020.
5. WHO-Solidarity Therapeutics Trial; 04-07-2020.
6. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project) *PLOS MEDICINE* 2020;September 17.
7. Mosca A, Basilico N, Grande R, Taramelli D. Aspetti biologici e clinici della malaria: progressi verso l'eradicazione della malattia. *Biochimica clinica* 2011;35(n. 6).
8. Tachado SD, Gerold SD, McConville P et al. Glycosylphosphatidylinositol toxin of Plasmodium induces nitric oxide synthase expression in macrophages and vascular endothelial cells by a protein tyrosine kinase-dependent and protein kinase C-dependent signaling pathway. *J Immunol* 1996;156:1897-907.
9. Castelli F, Buelli F. Profilassi dell'infezione malarica. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2008; n.5:18-23.
10. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges.
11. Mongkalagoon P, Grieco JP, Achee NL, Suwonkerd W, Chareonviriyaphap T. Irritability and repellency of synthetic pyrethroids on an *Aedes aegypti* population from Thailand. *J Vect Ecol* 2009;34(2):217-24.
12. Vatandoost H, Borhani N. Susceptibility and irritability levels of main malaria vectors to synthetic pyrethroids in the endemic areas of Iran. *Acta Med Iranica* 2004;42(4):240-7.
13. WHO: Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030.
14. WHO: World Malaria report 2020.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
16. Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV2 infection in vitro. *Pharmacol Res* 2020 e-pub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105255>.
17. Innocenzi P. Laboratorio di Scienza dei Materiali e Nanotecnologie dell'Università di Sassari. [dottnet.it/articolo/32526833/](http://dottnet.it/articolo/32526833/).
18. Faraji A, Isik Unlu I, Taryn Crepeau T et al. Droplet Characterization and Penetration of an Ultra-Low Volume Mosquito Adulticide Spray Targeting the Asian Tiger Mosquito, *Aedes albopictus*, within Urban and Suburban Environments of Northeastern USA. *PLoS ONE* 2016;11(4): e0152069. doi:10.1371/journal.pone.0152069.
19. Matricardi P, Dal Negro R, Nisini R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. Preprints 2020, 2020040436.
20. Newton EA, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(6): 709-20.
21. COVID-19 Dashboard by Center for System Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). JHU CSSE.
22. Servizio Sanitario Regionale - Emilia Romagna: linee guida per il corretto utilizzo dei trattamenti adulticidi contro le zanzare - 2019.

## NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

## NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2021 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: [amministrazione@medizioni.it](mailto:amministrazione@medizioni.it)

