

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
DI BIAGIO A.  
FERRARA P.

MARZETTI A.  
PACE F.  
SCAGLIONE F.

VAIRA D.  
VERALDI S.

---

**Volume 21 - n. 2/2022**

---

**Maggio-Agosto 2022**

MEDIZIONI

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

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

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

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2022 **MEDIZIONI** S.r.l.  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohptec.it

Vol. 21 - n. 2/2022 - maggio-agosto  
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 2022

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 21 - n. 2 - maggio-agosto 2022

## Indice

---

**Acido acetilsalicilico a basso dosaggio e prevenzione delle malattie cardiovascolari: effetti negativi delle mancate aderenza e persistenza in terapia** 107

*Claudio Ferri*

---

**Il ruolo delle vitamine del complesso B nella conservazione dell'omeostasi cellulare e la loro carenza come concausa e conseguenza delle malattie metaboliche e dei disturbi correlati** 111

*Stefano Agostini*

---

**Acido ialuronico nella terapia conservativa nella gonartrosi: esperienze cliniche a confronto** 125

*Tommaso Amoroso*

---



# Acido acetilsalicilico a basso dosaggio e prevenzione delle malattie cardiovascolari: effetti negativi delle mancate aderenza e persistenza in terapia

Claudio Ferri

*Professore Ordinario in Medicina Interna – Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA*

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano oggi la prima causa di morte nel mondo, con una stima di circa 17 milioni di decessi/anno. Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (CV) ed il raggiungimento dei relativi obiettivi terapeutici è un elemento fondamentale nella prevenzione e nel trattamento delle MCV, che hanno un andamento cronico-progressivo e spesso asintomatico. Ciò al fine di prevenire la comparsa di eventi CV maggiori e ridurre il numero di ospedalizzazioni. Numerosi trial clinici di ampie dimensioni sull'efficacia dei farmaci antiplastrinici nella prevenzione cardiovascolare hanno dimostrato inequivocabilmente il beneficio di questi farmaci nella riduzione di tali eventi (1).

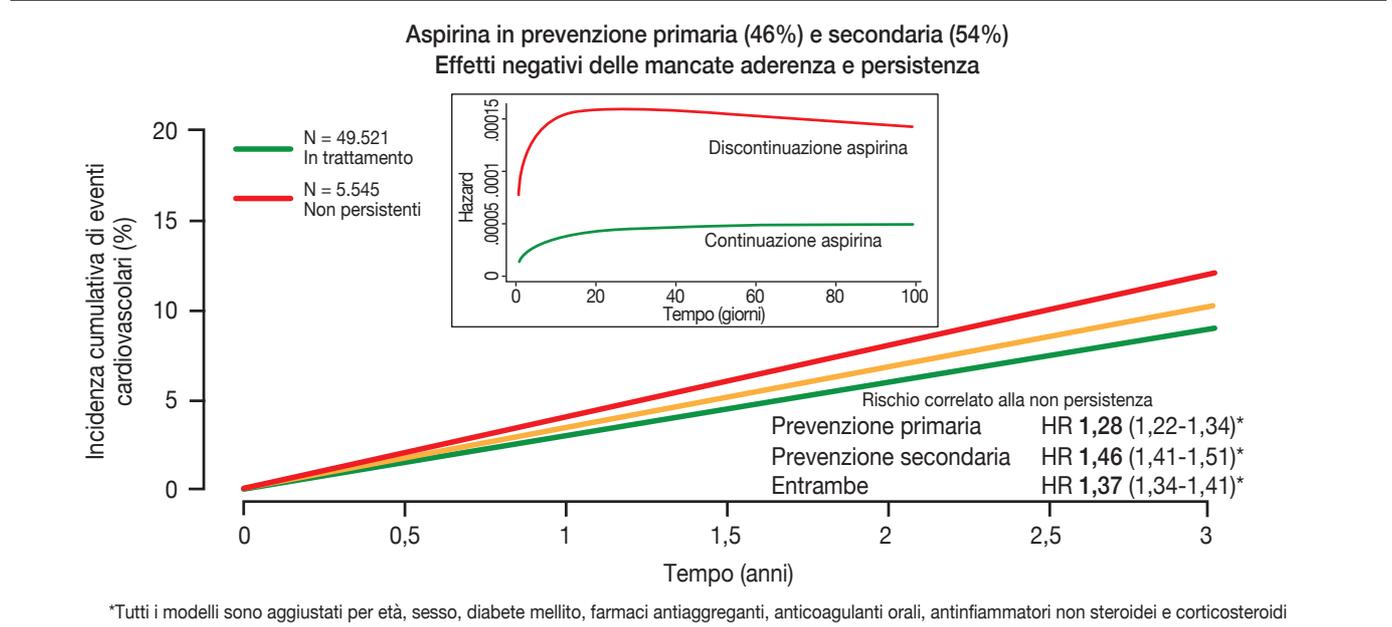
Alla luce di ciò, le porte della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria dovrebbero essere ben oliate e, in effetti, la mortalità legata agli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari si è progressivamente ridotta nelle ultime quattro decadi (2,3). Malgrado questo, diversi sono gli aspetti che ancora suscitano molte perplessità e le problematiche emergenti. La caduta della mortalità successiva all'ingresso delle terapie antiipertensiva, ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante ed all'uso degli antiaggreganti sembra nel tempo essersi stemperata, con anticipazione degli eventi cardiovascolari anche a prima della sesta decade (4). Una disamina della mortalità successiva ad un infarto miocardico (5) ha dimostrato il crollo della mortalità precoce dal 1956 [prima della comparsa delle Unità di Terapia Intensiva Coronarica, (UTIC)] al 2019 (cioè in piena era UTIC), ma la intatta persistenza della differenza tra diabetici e non diabetici, a sfavore dei primi: + 50% nella mortalità precoce nel report di Bradley et al. del 1956 (6); +43% nella mortalità precoce nel report di Marenzi et al. del 2019 (7). Anche la valutazione temporale degli eventi cerebrovascolari mostra lo stesso quadro, rassicurante da un lato, ma preoccupante per altri. Uno studio condotto nella regione Toscana (8), infatti, ha dimostrato con chiarezza – in un totale di 65.165 ictus ischemici – la chiara e rassicurante riduzione (periodo valutato 2004-2011) della loro incidenza nel corso del tempo. Tuttavia, la valutazione per sottogruppi consentiva di rilevare come l'incidenza di ictus ischemico fosse tutt'altro che ridotta nella popolazione con età >70 anni e diabetica (+3% per anno) e, in generale, affetta da diabete mellito. Di conseguenza, la mortalità non era affatto ridotta in questa popolazione

comparando il 2004 al 2011. Per quanto i dati siano molto meno abbondanti rispetto a quelli pubblicati per malattia coronarica ed ictus ischemico, nella malattia vascolare periferica sembra esserci un'anticipazione della comparsa di malattia (9).

Tutto ciò fa ritenere che, da un lato, la terapia preventiva debba essere maggiormente spinta, sia in termini di popolazione trattata che di intensità del singolo trattamento. Dall'altro, invece, fa ragionevolmente ipotizzare che le terapie preventive, anche se correttamente prescritte, non siano usate come dovrebbero dal singolo paziente.

In questo contesto, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio è un caposaldo della prevenzione cardiovascolare, come ben definito anche dalle più recenti Linee Guida relative alla prevenzione cardiovascolare (10). Appare quindi evidente che lo stesso tipo di interferenza negativa possa verificarsi anche per l'acido acetilsalicilico, nella cui assunzione le mancate aderenza e/o persistenza in terapia sono particolarmente subdole, non essendo un parametro – come la pressione arteriosa, la LDL-colesterolemia o l'emoglobina glicata – che possano suggerirne l'esistenza. Malgrado ciò, la letteratura continua a presentare periodicamente alcuni dati di grandissimo interesse, che ci indicano come anche l'acido acetilsalicilico sia vittima della mancata aderenza e della modesta persistenza. In uno studio di coorte svedese (11) sono stati esaminati 601.527 individui di entrambi i generi, trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione primaria o secondaria. Dopo un follow-up (mediana) pari a 3 anni, gli individui non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare addizionale ogni 74 pazienti non persistenti) (Fig. 1). La comparsa del rischio addizionale risultava essere molto rapida (come si vede nell'inserito piccolo della figura, relativo al tempo in giorni), ma non si riduceva con il tempo (nel grafico principale il tempo è espresso in anni), risultando evidente tanto per la prevenzione CV primaria, quanto per quella secondaria. Pertanto, da un lato appare evidente come l'assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio prevenga le MCV (10); ma anche come la mancata assunzione quotidiana nullifichi rapidamente il beneficio, già dopo una settimana (11).

**Figura 1.** In questo studio di coorte svedese sono stati studiati 601.527 pazienti trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione primaria o secondaria. Dopo un follow-up (mediana) di 3 anni, i pazienti non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare addizionale ogni 74 pazienti non persistenti). La comparsa del rischio addizionale è rapida e non si riduce con il tempo (grafico principale: tempo in anni. Insetto centrale: tempo in giorni). Le linee verde molto chiaro e giallo rappresentano rispettivamente il cumulo tra periodo di discontinuazione seguente ad una prescrizione della terapia ed il periodo che segue il precedente cumulo + il 25% del periodo in effettivo trattamento + 20 giorni sempre in effettivo trattamento e rappresenta una aderenza pari all'80% delle compresse prescritte (Modificato da: Sundström J et al *Circulation* 2017;136(13):1183-1192).



La mancata aderenza, d'altra parte, è tutt'altro che un fenomeno raro. La valutazione secondaria dell'Heart Adherence, Behavior, and Cognition (HeartABC) (12) ha permesso di mettere in evidenza per l'aspirina un'aderenza media pari all'83% nei maschi ed all'80% nelle donne. L'influenza esercitata da fattori condizionanti particolarmente robusti, come l'essere in prevenzione primaria oppure secondaria, risultava sorprendentemente non significativa. Questo

anche se – a suggerire il ruolo cruciale della consapevolezza “allargata” e del ruolo del convivente – i separati avevano un'aderenza non significativamente peggiore (77%) versus i non separati (84%). Per converso, l'influenza dell'età appariva molto evidente, con una maggiore aderenza nel paziente anziano, verosimilmente – ma non provatamente – motivata in parte dalla maggiore attenzione ed in parte dalla presenza di un prestatore di cure (Tab. I).

**Tabella I.**

Caratteristica		N = 151 n (%)	Aderenza all'aspirina Media (errore standard)	p
Genere	M	87 (57,6)	83,11 (2.372)	0,540
	F	64 (42,4)	80,84 (2.857)	
Etnia	Bianchi	119 (78,8)	84,47 (1.985)	0,014*
	Neri	32 (21,2)	73,53 (4.120)	
Età	70 anni	74 (49,0)	87,00 (2.509)	0,009*
	<70 anni	77 (51,0)	77,49 (2.541)	

\*p<0,05

Comunque, l'aderenza media era decisamente bassa, intorno all'80% delle compresse prescritte. Inoltre, l'11,9% dei pazienti aveva un'aderenza pessima ( $\leq 50\%$ ) ed il 18,5% un'aderenza media (50% - 80%), mentre appena il 69,5% manifestava una buona aderenza  $\geq 80\%$  (12). Il dato, alla luce dei dati di coorte svedesi, è particolarmente sconcertante, soprattutto in considerazione del criterio oggettivo usato nello studio HeartABC per verificare l'aderenza, quello fondato sul sistema elettronico MedSignals® Pillbox, che attraverso il segnale bluetooth rende inoppugnabile e registrato su supporto informatico almeno l'apertura della scatola nell'orario e nei giorni previsti (12).

**Un deficit nell'aderenza e nella persistenza in terapia, pertanto, rappresenta un fattore di aumentato rischio cardiovascolare maggiore. Ciò tanto in prevenzione cardiovascolare primaria, quanto in prevenzione cardiovascolare secondaria** (1). Nel caso dell'aspirina, la perdita del potere protettivo insorge rapidamente e riguarda, purtroppo, tutti i distretti vascolari interessati dai fenomeni ischemici: sia coronarico che cerebrovascolare. Ignoto, invece, rimane il ruolo della mancata aderenza e/o persistenza in terapia nei confronti della prevenzione oncologica operata dall'aspirina. In questo contesto, comunque, la valutazione dell'uso versus il mancato uso di aspirina (13) in prevenzione cardiovascolare ha messo in evidenza come i pazienti che correttamente assumevano l'antiaggregante avessero una pre-

valenza doppia di conoscenza dell'effetto preventivo operato da aspirina nei confronti delle neoplasie nel paziente cardiovascolare, soprattutto quelle del colon-retto ( $p=0,06$ ) (14-17). Pur essendo evidente, dal medesimo studio (13), come la consapevolezza dell'effetto onco-preventivo esercitato dall'aspirina fosse comunque modesto anche nei corretti utilizzatori di aspirina rispetto ai non utilizzatori, **il dato suggerisce che la conoscenza del beneficio – e, in questo caso, del beneficio eccedente quello cardiovascolare – possa essere un driver importante nel garantire una buona aderenza ed una buona persistenza.**

In conclusione, pertanto, un sistema sanitario moderno deve garantire non solo le migliori prevenzione e cura possibili, in base alle risorse disponibili, ma anche che le risorse vengano ben utilizzate e non disperse (18). Questo è vero sempre, ma soprattutto nei sottogruppi di popolazione con patologie multiple, meno acculturati e/o dotati di risorse economiche adeguate e/o di risorse socio-familiari (19). **Il clinico accorto dovrà – ne consegue – ricordare sempre al proprio paziente la necessità di concordare le cure e di assumerle con regolarità.**

**Il drammatico caso delle mancate aderenza e persistenza in terapia con l'aspirina, d'altra parte, priva il paziente ad alto cardiovascolare di un consistente beneficio, ma non è certo isolato al contesto della terapia antiaggregante ed ha – ormai – costi intollerabili (20), sia in termini umani che monetari.**

## Bibliografia

1. Volpe M et al. Prevenzione Italia 2021 - Un update del Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia Giornale Italiano di Cardiologia.
2. Krumholz HM, Normand SL, Wang Y. Trends in hospitalizations and outcomes for acute cardiovascular disease and stroke, 1999-2011. *Circulation* 2014;130(12):966-75.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(8):e254-e743.
4. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(4):230-240.
5. Milazzo V, Cosentino N, Genovese S et al. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality. *Adv Exp Med Biol* 2021;1307:153-169. doi: 10.1007/5584\_2020\_481.
6. Bradley RF, Bryfogle JW. Survival of diabetic patients after myocardial infarction. *Am J Med* 1956;20:207-221.
7. Marenzi G, Cosentino N, Genovese S et al. Reduced cardiorenal function accounts for most of the in-hospital morbidity and mortality risk among patients with type 2 diabetes undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabetes Care* 2019;42:1305-1311.
8. Policardo L, Seghieri G, Anichini R et al. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(3):280-286.
9. Maillet A, Desormais I, Rivière AB et al., COPART investigators. Peripheral Atheromatous Arterial Disease in the Young: Risk Factors, Clinical Features, and Prognosis From the COPART Cohort. *Angiology* 2017;68(10):893-898.
10. Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021;42:3227-3337.
11. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136(13):1183-1192.
12. Wheat HL, Irani E, Hughes J, Josephson R, Dolansky MA. Insights from Monitoring Aspirin Adherence: A Medication Adherence Cascade Tool. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:1639-1646.
13. Ranger GS, McKinley-Brown C, Rogerson E, Schimp-Manuel K. Aspirin Use, Compliance, and Knowledge of Anticancer Effect in the Community. *Perm J* 2020;24:19.116.
14. Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat JG. Mechanisms of Colorectal Cancer Prevention by Aspirin—A Literature Review and Perspective on the Role of COX-Dependent and -Independent Pathways. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9018.
15. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392(10145):387-399.
16. Loomans-Kropp HA, Pinsky P, Umar A. Evaluation of Aspirin Use With Cancer Incidence and Survival Among Older Adults in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2032072.
17. Ye X, Fu Y, Yang Y, Chen S Dose-Risk and Duration-Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies. *PLoS One* 2013;8(2):e57578.
18. Valverde-Merino MI, Martinez-Martinez F, Garcia-Mochon L et al. Cost-Utility Analysis of a Medication Adherence Management Service Alongside a Cluster Randomized Control Trial in Community Pharmacy. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:2363-2376.
19. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, Agabiti Rosei E. Real-world Antihypertensive Treatment Patterns, Treatment Adherence, and Blood Pressure Control in the Elderly: An Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension by Senior Italia FederAnziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28(5):457-466.
20. Khan R, Socha-Dietrich K. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia. OECD Health Working Papers, No. 105, 2018; OECD Publishing, Paris. doi:10.1787/8178962c-en.

# Il ruolo delle vitamine del complesso B nella conservazione dell'omeostasi cellulare e la loro carenza come concausa e conseguenza delle malattie metaboliche e dei disturbi correlati

Stefano Agostini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharma Line, Milano

s.agostini@pharma-line.it

*“Tutto dovrebbe essere reso il più semplice possibile, ma non più semplice del possibile”*

Albert Einstein

## Abstract

La ricerca scientifica mostra interessanti correlazioni tra l'assetto biochimico cellulare, le malattie metaboliche e gli effetti dei farmaci ai quali si ricorre. La mole di informazioni a disposizione sta crescendo e in questo articolo si cerca di fare il punto della situazione per quanto riguarda le conoscenze ad oggi disponibili. Le vitamine del complesso B (Vit B) sono indispensabili cofattori nelle reazioni del ciclo di Krebs, della catena di trasporto degli elettroni, del ciclo del folato e della metionina e in numerose reazioni biochimiche correlate. Le reazioni chimiche in cui sono coinvolte le Vit B si svolgono principalmente, ma non esclusivamente, nel mitocondrio e sono indispensabili per la regolazione del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Le carenze franche, marginali, funzionali e l'accresciuto fabbisogno di Vit B sono molto frequenti nelle popolazioni dei Paesi sviluppati, nonostante queste ultime siano apparentemente ben nutrite. Le diete obesogeniche apportano un eccesso di substrati energetici associato ad un insufficiente apporto di Vit B. Ciò contribuisce a generare sofferenza nel mitocondrio, che va incontro a disfunzione, e rappresenta una concausa nella genesi delle malattie metaboliche e nel conseguente accrescimento del rischio cardiovascolare. Il trattamento delle malattie metaboliche comprende la somministrazione di farmaci (metformina, inibitori della pompa protonica) che possono indurre carenza di Vit B a causa della riduzione dell'assorbimento intestinale di tali vitamine. Alcuni di questi farmaci (inibitori della pompa protonica, statine) accrescono il rischio di insorgenza del diabete di tipo 2 e di neuropatie periferiche, disturbi associati alla carenza di Vit B. A confermare il coinvolgimento delle Vit B è l'evidenza che il trattamento con queste vitamine determina benefici sia nel diabete di tipo 2 sia nelle neuropatie periferiche. Sulla base di queste premesse si richiama l'attenzione sul rilievo che ha il corretto equilibrio biochimico cellulare sia per la profilassi delle malattie metaboliche, sia per il loro trattamento, soprattutto in associazione ai farmaci ai quali usualmente si ricorre.

## Premessa

Le perturbazioni dell'equilibrio biochimico cellulare sono spesso

il frutto dello stile di vita o dell'assunzione continuativa di farmaci. Una difficoltosa conservazione dell'omeostasi espone al rischio di disturbi di varia entità che possono sfociare in malattie croniche e cronico-degenerative.

Crescono le evidenze scientifiche che dimostrano come nei meccanismi patogenetici di tali disturbi siano spesso implicate le vitamine idrosolubili, che l'organismo non è in grado di immagazzinare ed è quindi costretto ad introdurre quotidianamente in dosi adeguate. Gli intrecci biochimici che emergono nella letteratura scientifica più aggiornata sono spesso sorprendenti, gettano nuova luce su aspetti del funzionamento cellulare fino a poco tempo fa oscuri e spingono a considerare l'insieme di tutte le vitamine del complesso B (Vit B) come un'unità inscindibile.

Nella popolazione apparentemente ben nutrita dei Paesi occidentali si riscontrano frequentemente carenze franche, marginali, funzionali o un accresciuto fabbisogno di svariate vitamine. Alcune di queste, alle quali si è sempre prestata poca attenzione, hanno in realtà un ruolo cruciale e possono anche condizionare l'attività delle vitamine più celebrate. Le relazioni che emergono tra le vitamine sollecitano ad adottare una visione più completa e globale.

Si ritiene pertanto necessario fare il punto sullo stato attuale delle conoscenze in merito alle Vit B e alla loro relazione con le malattie metaboliche e i disturbi correlati e, partendo dalla formulazione di ipotesi unificanti, in questo articolo, si propongono, grazie ad esempi pratici, alcuni suggerimenti facilmente applicabili al fine di conservare o ripristinare lo stato di salute.

## Funzioni delle vitamine del complesso B

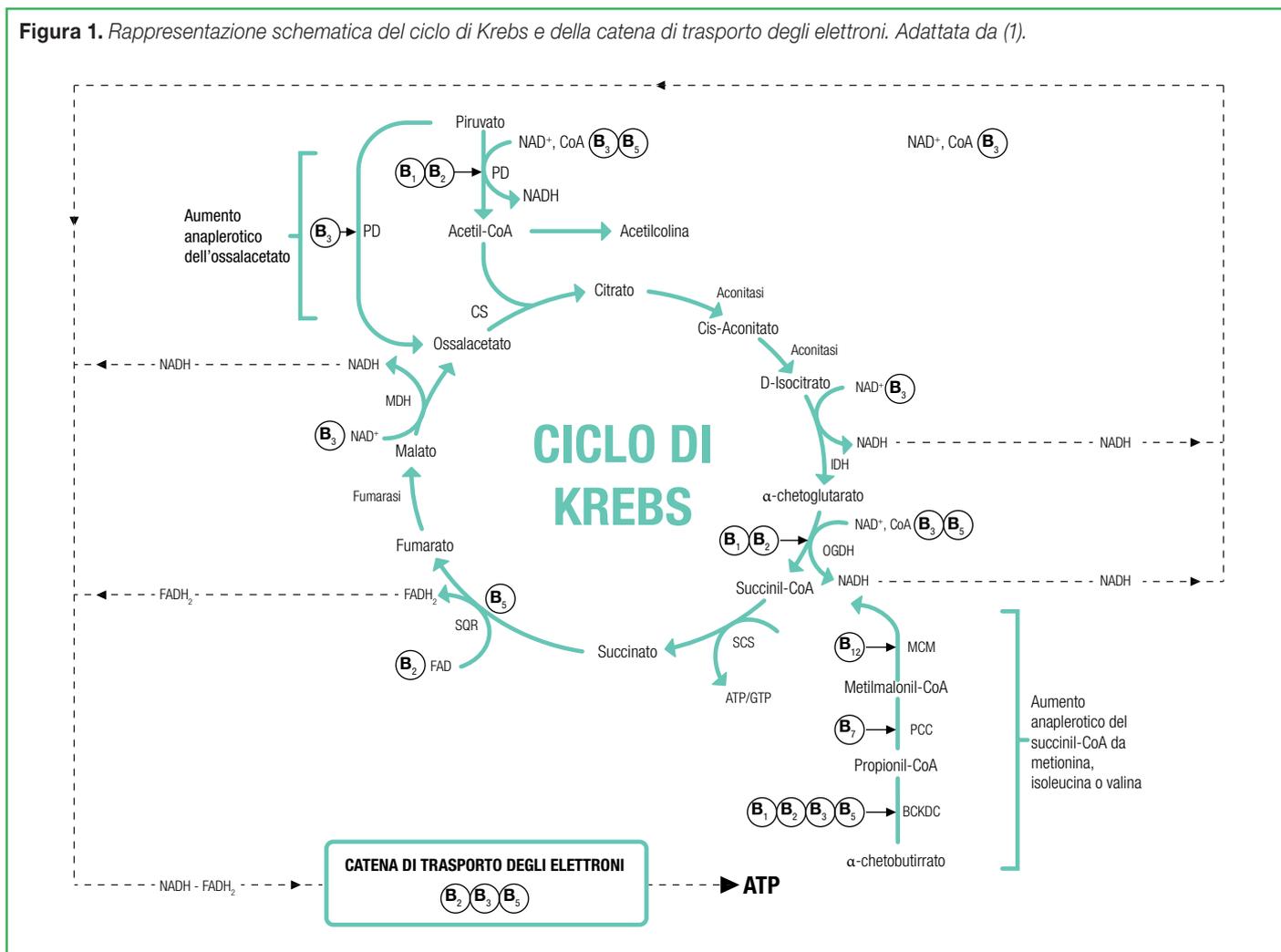
Ogni organismo vivente è un sistema di flusso dinamico. Le manifestazioni vitali sono contrassegnate e condizionate da reazioni chimiche. Quindi si deve prendere atto del fatto che gli esseri umani sono essenzialmente organismi biochimici. Nonostante possano apparire affermazioni scontate, spesso non si attribuisce un adeguato rilievo alle vitamine, sostanze assolutamente indispensabili per la biochimica del corpo umano, che lo stesso corpo umano non è in grado di sintetizzare autonomamente in quanto non possiede l'apparato biochimico necessario. In sintesi,

le Vit B sono molecole che fungono da coenzimi e sono necessariamente coinvolte in sinergia nel metabolismo energetico, nei processi catabolici e in quelli anabolici, nella replicazione cellulare e nella funzionalità cellulare.

Passando in rassegna la letteratura scientifica emergono le numerose azioni delle Vit B, come l'azione pro-metabolica e proenergetica, il ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori, degli steroidi e delle sostanze coinvolte nel metabolismo marziale, le azioni svolte nel funzionamento del sistema immunitario, le molteplici azioni indispensabili per la funzionalità mitocondriale, l'azione antiossidante, neuroprotettiva, cardioprotettiva e osteoprotettiva. Nonostante la considerevole mole di informazioni disponibili, spesso le Vit B non vengono prese adeguatamente in considerazione, o almeno non tutte nella stessa misura.

La causa dell'atteggiamento di scarsa considerazione nei confronti delle Vit B è legata ad alcuni dubbi, o convinzioni, comuni. Il primo dubbio, o convinzione, che si insinua è che tali vitamine potrebbero essere abbondantemente presenti nel nostro corpo e quindi svolgere tutte queste azioni in modo ottimale, attribuendo pertanto l'insorgenza di eventuali disturbi ad altre cause che non siano in relazione con le vitamine. Il secondo dubbio, o convinzione, è che considerarle insieme non sia corretto, mentre un corretto modus operandi debba essere quello di porsi quesiti come: qual è la vitamina del complesso B che svolge questa azione o che è più importante per lo svolgimento di questa funzione e quindi più utile per attuare una strategia terapeutica? Questo modo di ragionare, che porta ad ignorare le vitamine o a concentrare l'attenzione solo su alcune Vit B, è una tipica distorsione che si ritrova anche nella letteratura scientifica. Ogni singola vitamina vie-

Figura 1. Rappresentazione schematica del ciclo di Krebs e della catena di trasporto degli elettroni. Adattata da (1).



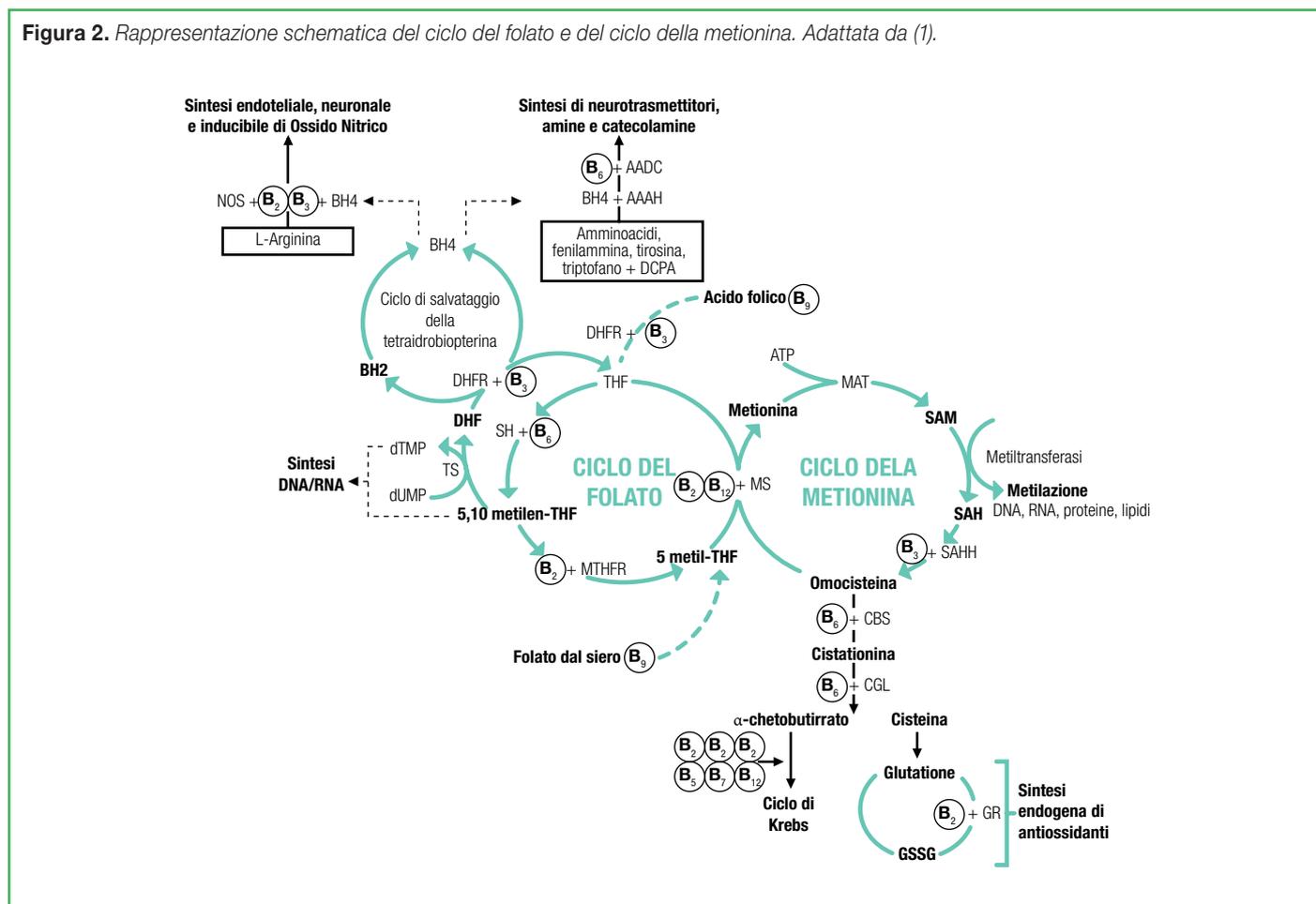
ne considerata alla stregua di un principio attivo farmaceutico e quindi sperimentata da sola, possibilmente mettendola a confronto con un placebo.

Allo scopo di cercare di modificare questo atteggiamento, una breve incursione nel campo della biochimica può essere assai preziosa. Le Vit B sono coinvolte sia nel ciclo di Krebs sia nella catena di trasporto degli elettroni, costituiti da reazioni chimiche che si svolgono nel mitocondrio. Il ciclo di Krebs è indispensabile per il metabolismo energetico della cellula, ma non solo: tramite le reazioni cataplerotiche gli intermedi del ciclo di Krebs riforniscono la cellula di sostanze indispensabili per la gluconeogenesi, per la sintesi di acidi grassi, di colesterolo, delle porfirine, come ad esempio il gruppo EME, e per altre vie metaboliche, quali il ciclo dell'urea e delle purine. In direzione opposta, dal citosol, per mezzo delle reazioni anaplerotiche, vengono trasferiti nel mitocondrio sostanze che servono per rifornire il ciclo di Krebs degli intermedi che vengono sottratti per la sintesi di altri composti.

Osservando con attenzione una rappresentazione schematica del ciclo di Krebs e della catena di trasporto degli elettroni (Figura 1) ci si rende conto che nel complesso delle reazioni biochimiche sono presenti quasi tutte le Vit B. A giudicare da quanto sono presenti le Vit B in questi cicli biochimici e nelle reazioni correlate, trova conferma l'affermazione secondo cui la carenza anche di una sola delle Vit B ha ripercussioni negative su tali processi e come l'impiego a scopo terapeutico di una sola di tali vitamine, trascurando tutte le altre, sia destinato molto facilmente a risultare fallimentare (1).

Un esempio significativo viene fornito dal sistema nervoso, che rappresenta solo il 2% in peso del corpo umano ma consuma il 20% dell'ossigeno introdotto. Ciò sta ad indicare che si tratta di un sistema particolarmente esigente dal punto di vista energetico e conseguentemente molto esigente di tutte le vitamine coinvolte nei processi energetici, in primo luogo le Vit B. Si scopre infatti, grazie a interessanti studi clinici, che l'assunzione da parte di soggetti sani di

Figura 2. Rappresentazione schematica del ciclo del folato e del ciclo della metionina. Adattata da (1).



elevate quantità di Vit B prima di un intenso impegno intellettuale è in grado di incrementare il metabolismo energetico e il flusso sanguigno a livello cerebrale e di migliorare la qualità della prestazione cognitiva (2). Ciò cosa sta ad indicare? Sta forse ad indicare che i soggetti sani sono in realtà affetti da condizioni di carenza? Oppure sta ad indicare che i soggetti sani, nonostante dispongano già di un adeguato rifornimento di Vit B, possono migliorare ulteriormente le loro prestazioni grazie ad un rifornimento addizionale di tali vitamine? O ancora che i soggetti sani, dovendo affrontare un impegno intellettuale particolarmente significativo, sono esposti a un accresciuto fabbisogno di tali vitamine? Forse non sta ad indicare una sola di queste condizioni, bensì tutte queste condizioni insieme.

Proseguiamo l'incursione nel campo della biochimica. Il ciclo di Krebs, di cui si è precedentemente scritto, dipende da un'adeguata regolazione genica, che a sua volta richiede anche reazioni di metilazione del DNA. Queste necessitano di un continuo rifornimento di gruppi metilici, che derivano dal ciclo della metionina, nel quale viene generata S-adenosilmetionina che funge da donatore universale di metili. Il ciclo della metionina è necessariamente accoppiato al ciclo del folato. Quindi, un adeguato funzionamento del ciclo di Krebs e di numerosissime altre funzioni cellulari implica che il ciclo del folato e della metionina siano pienamente efficienti. Osservando una sommaria rappresentazione schematica del ciclo del folato e del ciclo della metionina (Figura 2) ci si rende conto che anche questi e le altre reazioni biochimiche che da essi si diramano dipendono dalle Vit B. L'incursione nel campo della biochimica compiuta è assai parziale e modesta ma funge da indispensabile premessa per fare alcune riflessioni sull'importanza che riveste l'insieme delle Vit B.

## Il fabbisogno di vitamine del complesso B

Generalmente si ritiene che le popolazioni dei Paesi sviluppati si nutrano adeguatamente e siano quindi esenti da carenze di micronutrienti essenziali.

Per ciascuna Vit B è stato definito un valore nutritivo di riferimento (VNR) che è la dose giornaliera che si ritiene sia sufficiente per soddisfare il fabbisogno nutrizionale della maggioranza della popolazione sana. Con l'assunzione giornaliera di tale dose si ritiene di poter prevenire l'insorgenza di malattie che sono correlate alla specifica carenza della Vit B considerata. I VNR sono basati su statistiche di popolazione e sono quindi stime approssimative del fabbisogno di ciascun individuo. Per la maggior parte delle Vit B non sono disponibili le informazioni necessarie per calcolare con precisione il fabbisogno giornaliero per ciascun

individuo e, quindi, il VNR viene stabilito sulla base di ipotesi e considerazioni nelle quali è insito un certo margine di incertezza. Negli ultimi anni sono emerse numerose evidenze riguardanti le differenze individuali nell'assorbimento e nell'escrezione delle Vit B, come conseguenza di numerosi fattori, tra i quali i polimorfismi genetici, il genere, l'etnia, le disfunzioni endocrine, la funzionalità tiroidea, il consumo abituale di farmaci, l'assunzione di droghe, alcol o certi alimenti, l'obesità, il consumo energetico, l'intenso esercizio fisico e l'età (3-9). Negli studi scientifici viene quindi messa in dubbio l'esistenza di una popolazione "normale" di riferimento e emerge la visione secondo la quale i VNR sono semplicemente dosi arbitrariamente calcolate, che non rispecchiano le reali esigenze degli individui (1).

## Le carenze di vitamine del complesso B

La letteratura scientifica menziona vari tipi di carenza di Vit B. Mette inoltre in luce come tali carenze siano estremamente comuni anche nelle popolazioni dei Paesi sviluppati, apparentemente ben nutrite. Eppure, a una prima valutazione superficiale, non si direbbe: le persone che ci circondano vivono, svolgono le loro attività, crescono, si riproducono ecc.

Entriamo maggiormente nel dettaglio di questa apparente contraddizione, che è anche quella che spesso spinge a dubitare dell'utilità della somministrazione delle Vit B. Le carenze di Vit B sono frequenti sia a causa della loro scarsità nella dieta, sia per la lability di molte di esse, che risentono dei processi di cottura e di conservazione, della presenza di acidi e alcali, dell'esposizione alla luce e all'umidità. Sulla base di quanto affermato e del fatto che gli stessi alimenti sono fonti di diverse Vit B, che spesso si tratta di alimenti demonizzati, come ad esempio la carne o il latte e i prodotti caseari, le carenze di Vit B coinvolgono spesso più vitamine piuttosto che una singola vitamina.

Nella popolazione generale sono estremamente diffusi vari tipi di carenza di Vit B. La carenza più facilmente individuabile mediante un semplice esame ematochimico è la carenza franca. Gli altri tipi di carenza sono più difficilmente rilevabili ma individuarli tempestivamente è estremamente importante per la conservazione o il ripristino della salute dei pazienti. Si tratta delle carenze marginali, delle carenze funzionali e dell'accresciuto fabbisogno. Nel caso della carenza marginale, gli esami ematochimici non segnalano livelli al di sotto della norma, bensì di poco superiori ai limiti inferiori. In queste condizioni molti soggetti iniziano a manifestare una condizione di sofferenza, dimostrando che il loro or-

ganismo ha un fabbisogno di tali nutrienti che è superiore rispetto a ciò che viene generalmente reputato. Nel caso della carenza funzionale gli esami ematochimici mostrano livelli nella norma e persino elevati delle Vit B. Nonostante ciò si possono manifestare i segni e i sintomi che caratterizzano gli stati carenziali in quanto l'organismo è in grado di sfruttare solo parzialmente le vitamine circolanti. Infine, nel caso dell'accresciuto fabbisogno, il soggetto è sottoposto a condizioni che accrescono il fabbisogno delle Vit B e i livelli sierici di tali vitamine non rispecchiano la condizione di sofferenza che nel lungo periodo si può manifestare nell'organismo. Una frequente condizione che accresce il fabbisogno di Vit B è lo stress cronico. Sia che si tratti di una delle forme di carenza descritte, sia che si tratti di accresciuto fabbisogno, la condizione che si viene a creare è la premessa per la compromissione dello stato di salute e l'unica strategia razionale da attuare per ripristinare o conservare lo stato di salute è rappresentata da un'adeguata supplementazione vitaminica.

Qualche numero può aiutare a comprendere meglio la portata del problema. In Italia, un'indagine condotta sulla popolazione anziana ha riscontrato una carenza di folati nel 20% degli uomini e nel 12% delle donne (10). Un'altra indagine ha rilevato che una parte significativa della popolazione degli Stati Uniti e di diversi Paesi europei consuma una dose inferiore ai VNR per ciascuna delle cinque Vit B che sono state considerate (11). Dati forniti dal governo britannico mostrano livelli di carenza di vitamina B12 (B12) e di folati rispettivamente nel 3% e nel 5% della popolazione adulta (12), mentre dati forniti dal governo statunitense mostrano che il 10,5% dell'intera popolazione risulta carente di vitamina B6 (13). Una successiva analisi, nella quale sono stati esclusi gli individui che consumano abitualmente integratori alimentari, ha rilevato tassi di carenza più elevati, compresi tra il 23 e il 27% della popolazione adulta (14). Negli Stati Uniti oltre il 30% di un campione rappresentativo a livello nazionale di individui oltre i 60 anni di età mostra carenza di B12 che potrebbe essere conseguenza di una progressiva riduzione della capacità di assorbimento della stessa (15). Dati analoghi si rilevano anche nella popolazione vegetariana o vegana (16). Anche i livelli di deficienza di tiamina negli anziani sono elevati, raggiungendo, in Nuova Zelanda, il 16-18% della popolazione (17). Nonostante venga raramente indagata, la carenza di riboflavina potrebbe essere assai diffusa, a causa dell'elevata prevalenza di una restrizione ereditaria all'assorbimento/utilizzo di tale vitamina che colpisce il 10-15% della popolazione mondiale (18). Questo disordine ereditario provoca ridotto assorbimento intestinale, accresciuta perdita tramite le urine e perturbazione dell'omeostasi dei metaboliti della vitamina

B2. Potrebbe essere il principale fattore di rischio per diverse malattie, anche perché altera il metabolismo di varie biomolecole e sistemi enzimatici come la vitamina B6, il folato, la B12, la vitamina D, l'ossido nitrico, i lipidi, gli amminoacidi, le proteine, il DNA, l'omocisteina ecc. Le conseguenze sono lo stress ossidativo e i fenomeni apoptotici e necrotici e vengono messe in relazione con disturbi come l'emigrania, l'ischemia cerebrale, i disordini neurodegenerativi (morbo di Parkinson e di Alzheimer in primo luogo), le miopatie mitocondriali ed altro (18,19). Nel Regno Unito il 66% della popolazione adulta non anziana è risultato almeno marginalmente carente di riboflavina (12).

Si sottolinea che la diffusione dell'obesità tende a innalzare la diffusione delle deficienze di vitamine. Le diete obesogeniche sono tipicamente costituite da alimenti ricchi di grassi e di zuccheri semplici a basso contenuto di micronutrienti e provocano carenze di un'ampia gamma di vitamine e minerali (20,21). Questa situazione si aggrava per le vitamine direttamente coinvolte nella metabolizzazione degli alimenti ad elevato contenuto di grassi, zuccheri e proteine, come la tiamina che svolge un ruolo essenziale nel metabolismo del glucosio. La tiamina risulta carente nel 15,5-29% dei pazienti obesi esaminati prima della chirurgia bariatrica, mentre risulta carente nel 17-79% dei pazienti affetti da diabete (3,21).

Anche le condizioni di carenza marginale, assai comuni, delle vitamine predispongono ad un accresciuto rischio di varie malattie. Ad esempio, in alcuni studi scientifici si afferma che le manifestazioni neurologiche/psicologiche da insufficienza di B12 possono essere evidenti a livelli plasmatici più elevati rispetto a quelli che indicano una condizione di deficit (22,23). Impiegando come limite 220 pmol/l (corrispondenti a circa 298 pg/ml) il 20% della popolazione statunitense con età superiore a 50 anni risulta marginalmente carente di B12 (24). Infatti, secondo alcuni autori, sulla base delle evidenze disponibili, il limite inferiore dei livelli di B12 per gli esami ematochimici è troppo basso, dato che si possono rilevare effetti negativi sulla salute anche quando il valore è da considerarsi, apparentemente, nella norma (22).

## La teoria dello smistamento

Secondo un'affascinante teoria, durante l'evoluzione della nostra specie, la pressione selettiva ha favorito la sopravvivenza a breve termine a spese della salute a lungo termine grazie allo smistamento dei micronutrienti (25). In caso di ridotta disponibilità di micronutrienti, l'organismo smista i micronutrienti disponibili allo

scopo di preservare alcune funzioni metaboliche fondamentali per la sopravvivenza nell'immediato. Se la ridotta disponibilità di micronutrienti permane a lungo, lo smistamento degli stessi verso le funzioni che consentono la sopravvivenza nell'immediato va a discapito della sopravvivenza dell'organismo a lungo termine in quanto si manifestano danni al DNA, decadimento delle funzioni mitocondriali, invecchiamento e deperimento cellulare e innesco e accelerazione delle malattie croniche e degenerative (25,26).

### L'introduzione subottimale di micronutrienti, la disfunzione mitocondriale e l'obesità

Se si considera una tipica dieta occidentale ci si rende conto che gli alimenti più frequentemente ed abbondantemente consumati sono ricchi di carboidrati e di grassi ma sono poveri di micronutrienti. Come si è affermato in precedenza, le Vit B sono labili, risentono dei processi di cottura e di conservazione, della presenza di acidi e alcali, dell'esposizione alla luce e all'umidità. Quindi, un consumo subottimale di micronutrienti è spesso accompagnato da un eccesso calorico ed è comune tra i soggetti sovrappeso o francamente obesi, contribuisce all'insorgenza e allo sviluppo delle malattie associate al sovrappeso e all'obesità e pas-

sa pressoché sempre inosservato. Infatti, il consumo subottimale di micronutrienti è difficile da definire per ciascun soggetto e non si osserva nell'immediato perché non dà luogo a sintomi acuti.

Quando il consumo subottimale di Vit B, che, come si è visto, è estremamente diffuso anche nelle popolazioni dei Paesi sviluppati, diviene cronico determina una compromissione cronica delle funzioni metaboliche con una varietà di ripercussioni sul metabolismo, compresa l'insorgenza e l'accelerazione di malattie croniche e degenerative.

Uno dei contributi più significativi a questo stato proviene dalla disfunzione mitocondriale e ciò è facilmente immaginabile dato che le Vit B sono coinvolte in molte attività biochimiche cellulari, tra le quali spiccano quelle che si svolgono all'interno del mitocondrio (27). La tipologia di disfunzione mitocondriale che ha particolare rilievo nel quadro che si sta tratteggiando è la disfunzione mitocondriale secondaria, causata da difetti nella trascrizione dei geni o nella sintesi delle proteine, dallo stress ossidativo, dall'accresciuta incidenza di danni iatrogeni e da fattori ambientali. Ad accrescere ulteriormente il credito da attribuire alle Vit B nella genesi della disfunzione mitocondriale secondaria sono i trattamenti riassunti nella Tabella 1 che negli articoli scientifici vengono proposti per affrontare e trattare tale disturbo, in associazione ad un introito calorico adeguato e a un regolare esercizio fisico (28).

**Tabella 1.** Agenti usati per il trattamento della disfunzione mitocondriale. Spicca il rilievo delle Vit B. Adattata da (28).

Vitamina	Funzione
<b>Trasporto degli elettroni</b> Niacina (B3) Riboflavina (B2)	Precursore della nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) Precursore della flavina adenina dinucleotide (FAD)
<b>Ossidazione degli acidi grassi</b> Biotina (B7 o B8)	Cofattore degli enzimi carbossilasi
<b>Cofattori degli enzimi mitocondriali</b> Tiamina (B1) Acido pantotenico (B5) Piridossina (B6) Biotina (B7 o B8)	Cofattore degli enzimi del ciclo di Krebs Precursore del coenzima A Cofattore di più di 100 enzimi Cofattore degli enzimi carbossilasi
<b>Metabolismo ossidoriduttivo</b> Cobalamina (B12) Folato (B9)	Ciclo del folato, metilazione, produzione di glutazione Ciclo del folato e metilazione

Un inadeguato apporto di micronutrienti, tra i quali spiccano le Vit B, contribuisce alla disfunzione mitocondriale secondaria e pertanto le stesse Vit B vengono suggerite per il trattamento di tale disturbo. In alcuni interessanti articoli scientifici l'obesità viene messa strettamente in relazione con la disfunzione mitocondriale secondaria (29). Partendo da questi presupposti e indagando in questa direzione, si scopre che è già stato evidenziato come nei soggetti obesi, rispetto ai soggetti normopeso, si riscontra frequentemente carenza di alcune Vit B, tra le quali la tiamina (vitamina B1), la vitamina B6 e il folato (vitamina B9) (30). L'insieme di queste evidenze suggella il fatto che sussiste un'associazione tra l'obesità e l'inadeguato apporto di Vit B. Inoltre, emergono altri contributi utili per chiarire questa associazione. Gli adipociti contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio tra accumulo e dispendio di energia, ma il mantenimento di questo equilibrio richiede una normale funzione mitocondriale. Infatti, i mitocondri degli adipociti hanno un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo, nella produzione di ATP, nella regolazione del dispendio energetico, nello smaltimento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), nell'adipogenesi e quindi, quando la funzione mitocondriale risulta compromessa, i mitocondri hanno un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'obesità e dell'insulinoreistenza (IR). Un rifornimento eccessivo di substrati energetici porta alla disfunzione mitocondriale con conseguenti effetti sul metabolismo dei lipidi e del glucosio (29). Si reputa inoltre che la carenza di Vit B possa contribuire ad obesità e IR anche a causa della compromissione del metabolismo monocarbonioso. Una delle conseguenze che vengono menzionate in letteratura è l'incremento dell'omocisteina che provoca un disturbo della via di segnalazione dell'insulina, favorendo l'IR (31). Ad aggravare ulteriormente la situazione è lo stress cronico, che, come si è affermato in precedenza, accresce il fabbisogno di Vit B ed è in relazione con l'incremento ponderale e con l'obesità (32). L'incremento cronico del rilascio dei mediatori dello stress, come il cortisolo, la noradrenalina e l'ormone di rilascio della corticotropina, induce disturbi metabolici e disturbi nel controllo dei processi infiammatori, provoca cambiamenti nei comportamenti alimentari e può condurre all'obesità viscerale e alla sindrome metabolica (MetS). Le conseguenze endocrine dell'aumento dell'attività del cortisolo includono l'inibizione dell'asse dell'ormone della crescita, dell'asse tiroideo e dell'asse gonadico, contribuendo alla perdita di massa muscolare e ossea e all'accumulo di grasso viscerale che si osservano tipicamente in caso di maggiore esposizione agli ormoni glucocorticoidi. Sia l'obesità viscerale, sia la perdita di massa muscolare

sono associate ai parametri clinici che caratterizzano la MetS: dislipidemia, ipertensione, diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e accresciuto rischio di malattie cardiovascolari (32).

## La sindrome metabolica, l'insulinoreistenza e il diabete di tipo 2

Nei Paesi sviluppati, la MetS è un problema molto diffuso: in Italia il 25-35% della popolazione ne è affetta, negli Stati Uniti addirittura più del 40% delle persone con età superiore ai 50 anni ne è affetto (33). Il problema non riguarda solo gli adulti, anche i bambini e gli adolescenti possono sviluppare la MetS. Anche la MetS viene messa in relazione con la disfunzione mitocondriale (34).

Lo sviluppo della MetS dipende sia dalla distribuzione sia dalla quantità di grasso: ad aumentare il rischio è l'eccesso di grasso a livello addominale, la cosiddetta conformazione a mela, che rispecchia un rapporto muscolo-massa grassa relativamente basso (35). L'eccesso di grasso addominale determina un eccesso di acidi grassi liberi trasportati dalla vena porta, con aumento dell'accumulo lipidico nel fegato: si innesca la steatosi epatica non alcolica che può evolvere nella steatoepatite non alcolica (36). Ciò è un altro danno per l'organismo e una condizione che favorisce ulteriormente la disregolazione del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati: il fegato è infatti l'organo deputato alla regolazione di questi due metabolismi. Il grasso si accumula anche nelle cellule muscolari e si sviluppa IR insieme ad iperinsulinemia compensatoria: il metabolismo del glucosio risulta via via più compromesso e si manifesta T2DM. Si sviluppano dislipidemie, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, un basso livello di colesterolo HDL, e ipertensione. I livelli sierici dell'acido urico sono tipicamente elevati e si sviluppa uno stato protrombotico, con livelli accresciuti di fibrinogeno e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo I (35).

Anche per quanto riguarda l'insorgenza del T2DM e l'insorgenza della MetS negli ultimi anni si sono moltiplicati gli studi che le associano alla carenza di Vit B.

In uno studio pubblicato nel 2018 si dimostra che soggetti eutroidei con livelli sierici elevati di B12 mostrano una minore prevalenza di MetS rispetto ai soggetti che mostrano bassi livelli sierici della vitamina (37), mentre in uno studio pubblicato nel 2019 viene mostrato come la carenza di B12 provochi cambiamenti metabolici che sono correlati con l'insorgenza dell'obesità e del diabete (38).

Un articolo pubblicato nel 2020 fa il punto in merito alle evidenze precliniche e cliniche riguardanti l'associazione tra i livelli della B12 e il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati (39). Gli studi preclinici dimostrano che la carenza di B12 può determinare obesità, IR, dislipidemia e disturbi cardiovascolari. Negli studi clinici condotti su donne gravide è stata rilevata un'associazione tra bassi livelli di B12 e di folati e più elevato indice di massa corporea e rischio di adiposità e IR nei neonati. Inoltre, livelli inferiori di B12 si presentano in bambini, adolescenti e adulti obesi, insulinoresistenti e affetti da dislipidemia rispetto ai soggetti normopeso. Un'elevata prevalenza di bassi livelli di B12 è stata riscontrata in pazienti europei (27%) e in pazienti dell'India meridionale (32%) affetti da T2DM. Inoltre, in uno studio prospettico su donne in gravidanza è emerso che un basso livello di B12 potrebbe determinare in modo indipendente l'insorgenza di T2DM nei bambini cinque anni dopo la nascita. Infatti, i bambini nati da madri con un basso livello di B12, dato il rilievo di questa vitamina nel metabolismo dei lipidi, possono avere un accumulo di grasso in eccesso che a sua volta può provocare una maggiore resistenza all'insulina e un maggiore rischio di insorgenza del T2DM e malattia cardiovascolare in età adulta (39). In uno studio clinico pubblicato nel 2020 gli autori hanno valutato la relazione tra i livelli sierici di B12 e i profili lipidici in 341 donne sane, di età compresa tra 19 e 30 anni: i livelli sierici di B12 sono risultati essere inversamente associati al livello di colesterolo totale, al livello di colesterolo LDL, e al livello dei trigliceridi. Si tratta di un'ulteriore evidenza del fatto che bassi livelli sierici di B12 sono indipendentemente associati a profili lipidici anormali (40).

La B12 non è l'unica ad essere stata indagata. Grande rilievo viene anche attribuito alla vitamina B6, che è cofattore di almeno 150 reazioni che regolano il metabolismo del glucosio, dei lipidi, degli aminoacidi, del DNA e dei neurotrasmettitori. Studi indicano un'associazione inversa tra i livelli sierici della vitamina B6 e il diabete e l'effetto protettivo esercitato dalla vitamina B6 nei confronti delle complicanze del diabete. Tale vitamina gioca infatti un ruolo antiossidante e contrasta la formazione delle specie reattive dell'ossigeno e degli AGEs, ovvero i prodotti finali della glicazione avanzata (41).

La ridotta disponibilità di folato è implicata nell'insorgenza di IR. Lo studio NHANES, svolto tra il 2011 e il 2012, coinvolgendo 1530 adulti non diabetici, ha rilevato una significativa relazione inversa tra i livelli sierici di folato e l'IR. Inoltre, un aumento del livello sierico di folato del 25% è associato a una diminuzione del 3,06% dell'indice HOMA-IR e a una diminuzione del 2,77%

dell'insulina e a un aumento del 2,55% del rapporto tra glucosio e insulina (42). D'altra parte, studi recenti hanno suggerito che le alterazioni epigenetiche, per alterata metilazione del DNA, giocano un ruolo cruciale nella patogenesi della resistenza all'insulina (42) ed il folato, insieme alle vitamine B2, B3, B6 e B12, gioca un ruolo chiave nel rifornimento della cellula di metili.

### Interferenze con l'assorbimento delle vitamine del complesso B

Il problema del malassorbimento delle Vit B è estremamente diffuso per una varietà di cause, tra le quali ha un ruolo rilevante l'invecchiamento. Il malassorbimento, molto spesso associato alle altre condizioni che possono causare carenza e che sono state menzionate in precedenza, può determinare una condizione di carenza franca o marginale di Vit B. Oltre alle condizioni patologiche, come la celiachia, le malattie infiammatorie croniche intestinali e l'atrofia gastrica, l'assunzione di bevande alcoliche, caffè, tè e di alcuni alimenti interferisce con l'assorbimento di B12, di folato e di tiamina. Accanto all'alimentazione vi sono altre temibili sostanze che vengono assunte regolarmente e che possono interferire con l'assorbimento e l'utilizzo delle Vit B: i farmaci. Negli Stati Uniti il 50% degli adulti assume regolarmente almeno un farmaco da prescrizione, mentre il 20% ne assume 3 o più. In Italia la situazione è molto probabilmente simile. Vari farmaci inibiscono l'assorbimento e inducono deplezione di Vit B. Tra i farmaci più comunemente prescritti, la metformina interferisce con l'assorbimento della B12 e del folato (43). In uno studio condotto in Italia è emerso che il 21% dei pazienti trattati con metformina è risultato carente di B12. La carenza si aggrava con l'aumento della durata della terapia e con l'accrescimento della dose somministrata (44). Dal 1969 è noto che la metformina determina deplezione di B12. La carenza si manifesta in 2-3 mesi tra il 5,6 e il 36% dei pazienti trattati. I pazienti trattati con metformina hanno livelli inferiori di B12 e soffrono di neuropatia diabetica più grave (45). Si elevano l'omocisteina e l'acido metilmalonico e anche ciò viene messo in relazione con le forme peggiori di neuropatia. Anche le altre biguanidi (es. buformina e fenformina) provocano deplezione di B12.

L'induzione di carenza di Vit B da parte della metformina e altre biguanidi merita una riflessione: si tratta infatti dei farmaci che hanno lo scopo di regolare la glicemia e che vengono sistematicamente prescritti ai pazienti che soffrono di IR e T2DM, le stesse condizioni patologiche che, negli studi clinici, sono state

associate ai bassi livelli sierici di Vit B e che si reputa siano generate e aggravate anche dalla scarsa disponibilità di tali micronutrienti. Risulta evidente l'innescarsi di un potenziale circolo vizioso tra il ricorso al farmaco per curare il disturbo e l'induzione di uno stato carenziale che aggrava il disturbo.

## La malattia da reflusso gastroesofageo e la neuropatia diabetica

L'8,3% della popolazione dei Paesi sviluppati è affetta da diabete. Nel 90-95% dei casi si tratta di T2DM. Più dell'85% dei pazienti diabetici è sovrappeso o francamente obeso (45).

L'elevato indice di massa corporea ha una chiara associazione con la malattia da reflusso gastroesofageo. Tra i pazienti affetti da T2DM la neuropatia periferica è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di esofagite erosiva. Il 60-70% dei diabetici soffre di danni al sistema nervoso che in parte possono spiegare il motivo per il quale nei diabetici la displasia esofagea di basso grado si presenti con frequenza doppia rispetto ai soggetti che non sono affetti da diabete (45). Il T2DM è di per sé un fattore di rischio per la malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. Ne soffre il 40,7% dei pazienti affetti da diabete e il 70% di coloro che assumono medicinali antidiabetici (45).

Quindi i pazienti sovrappeso, obesi e affetti da T2DM manifestano con elevata frequenza la malattia da reflusso gastroesofageo. Per tal motivo vengono cronicamente prescritti loro farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) e antagonisti del recettore H2 dell'istamina (H2RA). È comprovato che l'assunzione di IPP e H2RA riduce l'assorbimento di B12 e folato (46) e induce stati marginalmente o francamente carenziali. Nel 1980, Steinberg ha riscontrato che, anche se in trattamento con H2RA, i pazienti sono in grado di assorbire la B12 non legata, ovvero B12 da un integratore vitaminico, ma non B12 legata alle proteine, ovvero proveniente da fonti alimentari (47). Quando è stato valutato l'assorbimento di B12 legata alle proteine prima e dopo la terapia con H2RA, è emerso un calo del 53% nell'assorbimento. Quando è stato valutato l'assorbimento di B12 legata alle proteine prima e dopo la terapia con ranitidina, è emerso un calo dell'89% nell'assorbimento (45). Discorso affine vale per i farmaci IPP. La riduzione dell'assorbimento è legata alla riduzione dell'acido gastrico, della pepsina e del fattore intrinseco.

Se, a causa dell'assunzione cronica di IPP e H2RA, il rischio di carenza di B12 e folato si accresce nei pazienti affetti da reflusso gastroesofageo, nei pazienti affetti da T2DM la situazione si aggrava ulteriormente in quanto questi pazienti assumono anche metformina o farmaci assimilabili che, come si è visto, inducono essi stessi carenza di B12 e folato (45).

I segni della carenza di B12 possono essere facilmente confusi con quelli della neuropatia diabetica. La maggior parte dei pazienti affetti da diabete hanno danni al sistema nervoso. La somministrazione di B12 a questi pazienti determina sovente benefici sia sui segni, sia sui sintomi della neuropatia.

Dato che la somministrazione di B12 ai diabetici migliora segni e sintomi della neuropatia, si reputa che molte forme di neuropatia presentate dai diabetici che rispondono al trattamento con B12 siano in realtà neuropatie da carenza di Vit B, determinate sia dalla predisposizione iniziale di questi pazienti a soffrire di carenza di Vit B, sia dall'assunzione cronica di farmaci come la metformina e gli IPP che inducono in maniera comprovata stati carenziali di tali micronutrienti.

## Farmaci che accrescono il rischio di diabete di tipo 2

Grazie agli studi clinici pubblicati è noto che l'assunzione di IPP e l'assunzione delle statine accrescono il rischio di insorgenza del T2DM. Nel 2020 è stato pubblicato un articolo in cui sono stati elaborati i dati provenienti da tre studi prospettici di coorte. In oltre 2.127.471 anni-persona di follow-up sono stati documentati 10.105 casi di T2DM. È emerso che i soggetti che assumono regolarmente IPP hanno un rischio del 24% superiore di sviluppare T2DM rispetto ai soggetti che non assumono IPP. Inoltre, il rischio di sviluppare diabete si accresce con la durata della terapia con IPP (48).

Alcuni ricercatori si sono impegnati nella ricerca del motivo per il quale gli IPP possano accrescere il rischio di sviluppare T2DM e sono emersi elementi degni di nota. In particolare, si stanno accumulando prove crescenti riguardanti l'evidenza che l'uso di IPP può provocare aumento di peso, MetS e malattia epatica cronica, condizioni patologiche che, come si è visto, sono associate a restrizione della disponibilità di Vit B, che a sua volta può aumentare il rischio di T2DM. Inoltre, l'assunzione di IPP può provocare l'aumento del livello plasmatico di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), che è stato associato a IR e T2DM (49). Infine, si reputa che possa essere coinvolto anche il microbiota

intestinale: è dimostrato che l'assunzione di IPP è associata a una riduzione della biodiversità del microbiota intestinale e ciò viene messo in relazione con lo sviluppo di T2DM (49).

L'aumento del livello di ADMA merita un approfondimento.

L'ADMA è derivata da proteine, in gran parte nucleari, contenenti residui di arginina metilata. L'ADMA è ampiamente (80%) metabolizzata dalla dimetilarginina dimetilammidrolasi (DDAH). ADMA è un inibitore competitivo dell'ossido nitrico sintasi (NOS). Il NOS endoteliale (eNOS) è altamente regolato e produce localmente piccole quantità di ossido nitrico (NO) per influenzare l'omeostasi vascolare. L'aumento dei livelli di ADMA, ad esempio attraverso una possibile inibizione della sua metabolizzazione da parte degli IPP, potrebbe compromettere l'attività di eNOS, riducendo la produzione di NO, e aumentando la produzione di anioni superossido ad azione ossidante. L'azione vasoprotettiva di eNOS viene in tal modo persa, aumentando il rischio di eventi avversi vascolari. Questi ultimi dipendono dal fatto che le cellule infiammatorie sono attratte nella parete del vaso ed esprimono NOS inducibile (iNOS), che genera anione superossido e ossido nitrico, che si combinano per formare il radicale libero citotossico anione perossinitrito che danneggia l'endotelio vascolare e induce disfunzione endoteliale. Quindi le concentrazioni plasmatiche di ADMA sono elevate in condizioni associate ad accresciuta aterogenesi e rischio cardiovascolare (49).

In uno studio viene dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di ADMA sono elevate nei pazienti con T2DM rispetto a un gruppo di controllo di individui non diabetici. Questi risultati contribuiscono alla conferma che l'anormale regolazione dell'ADMA può svolgere un ruolo nella disfunzione endoteliale e nell'accresciuto rischio di malattia coronarica che caratterizza i pazienti con T2DM (50).

Approfondendo la ricerca, in letteratura si individua anche in questo caso una correlazione con i livelli delle Vit B. Infatti, si scopre che il livello di ADMA aumenta in caso di carenza di Vit B. In un interessante studio si parte dai presupposti che un elevato livello di omocisteina è un fattore di rischio cardiovascolare ed è associato a disfunzione endoteliale e che il metabolismo dell'omocisteina è influenzato da alcune Vit B (51). Gli autori dello studio affermano che la disfunzione endoteliale è probabilmente conseguenza della ridotta biodisponibilità di NO causata dall'accumulo di ADMA che è un inibitore endogeno di NO sintasi. L'accumulo di ADMA sarebbe indotto dall'accrescimento del livello di omocisteina. Lo studio, condotto su soggetti anziani, ha preso in esame i fattori di rischio cardiovascolare rappresentati

da omocisteina e ADMA in relazione alle vitamine B6, B12 e al folato. È stato reclutato un totale di 102 soggetti, divisi in tre gruppi in base all'età: A (70-74 anni), B (75-79 anni) e C ( $\geq 80$  anni). Nei tre gruppi i livelli plasmatici di vitamine B6, B12 e folati sono risultati relativamente adeguati rispettivamente nel 93, 67 e 55% dei soggetti. Ciò ha dimostrato una significativa associazione tra l'età e la diminuzione dei livelli delle vitamine B6, B12 e del folato parallelamente a un aumento significativo, legato all'età, dei fattori di rischio cardiovascolare omocisteina e ADMA. Inoltre, il livello dell'omocisteina è risultato negativamente correlato al livello delle vitamine B6, B12 e del folato, e positivamente correlato al livello di ADMA. Questo studio conferma innanzitutto la correlazione significativa tra l'omocisteina, l'ADMA e la riduzione della biodisponibilità di NO, che rappresenta una causa della disfunzione endoteliale e dell'accrescimento del rischio cardiovascolare. Inoltre, individua una significativa relazione tra le vitamine B6, B12 e il folato da una parte e l'omocisteina e l'ADMA plasmatiche dall'altra, confermando che le Vit B possono influenzare indirettamente la funzione endoteliale e il rischio cardiovascolare negli anziani (51).

Questo problema non investe solo la popolazione anziana. In uno studio clinico è stata esaminata la relazione tra ADMA, rigidità arteriosa e aterosclerosi in adolescenti con carenza di B12 (52). È noto che la carenza di B12 induce iperomocisteinemia per mezzo dell'inibizione della rimetilazione della metionina. È noto, altresì, che l'iperomocisteinemia aumenta il rischio di aterosclerosi. Sono stati arruolati 88 adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni di età. Tra questi, 50 soggetti mostravano carenza di B12 ( $< 130$  pg/ml), mentre i 38 controlli sani avevano B12  $> 200$  pg/ml. I livelli plasmatici di ADMA e lo spessore dell'intima media dell'arteria carotidea sono risultati significativamente più elevati nel gruppo con carenza di B12 rispetto al controllo. È emersa una significativa correlazione negativa tra il livello di B12 e il livello dell'omocisteina, dell'ADMA e lo spessore dell'intima media dell'arteria carotide. Questi risultati suggeriscono che la disfunzione endoteliale inizia a manifestarsi per carenza di B12 già negli adolescenti e che gli adolescenti carenti di B12 hanno livelli accresciuti di ADMA (52). Quindi, si evidenziano le seguenti relazioni. L'assunzione di IPP compromette un adeguato assorbimento di vitamine del complesso B. Tra le varie conseguenze vi è l'accrescimento del rischio di insorgenza di T2DM che viene messo in relazione con l'induzione di incremento ponderale e obesità, che sono a loro volta, non casualmente, in relazione con la restrizione della disponibilità di Vit B. Un'altra ipotesi formulata passa attraverso l'accrescimento di ADMA indotto dall'assunzione di IPP, che si scopre essere in relazione con la riduzione del livello delle Vit

B. Insomma, si giunge sempre a mettere in relazione il disturbo metabolico con la carenza franca o marginale di Vit B.

Come si è anticipato, anche l'assunzione cronica di statine viene messa in relazione con l'insorgenza di T2DM. Tra le evidenze disponibili emerge uno studio condotto su 8.749 soggetti non diabetici, di età compresa tra 45 e 73 anni, che sono stati seguiti per 5,9 anni (53). In tale periodo, l'insorgenza di diabete è stata diagnosticata in 625 soggetti. Nei 2.142 pazienti trattati con statine si è registrato un aumento del 46% del rischio di T2DM rispetto al resto della popolazione. Il trattamento con statine ha aumentato significativamente la glicemia a digiuno, ha ridotto la sensibilità all'insulina del 24% e la secrezione di insulina del 12% rispetto ai soggetti non trattati con statine. L'accrescimento del rischio di T2DM, la diminuzione della sensibilità all'insulina e della secrezione di insulina sono risultati dose dipendenti per simvastatina e atorvastatina (53).

L'assunzione cronica di statine viene messa anche in relazione con l'insorgenza di neuropatia periferica, nella misura di 1 caso su 2200 all'anno (54). Nel caso in cui le statine vengano somministrate insieme alle Vit B e, in particolare, la niacina è quella che è stata ampiamente sperimentata in associazione, la neuropatia non si presenta. Questa osservazione è stata possibile perché le statine sono state associate alla niacina in quanto si reputa che questa possa determinare un effetto benefico sul profilo lipidico. Il fatto che la concomitante assunzione di Vit B annulli il rischio di insorgenza di neuropatia, in caso di trattamento cronico con statine, consente di azzardare l'ipotesi secondo cui una restrizione della disponibilità di Vit B possa concorrere alla genesi della neuropatia da statine. È interessante sottolineare che, siccome i risultati in merito al contributo fornito dalla niacina nel migliorare l'azione delle statine non si sono dimostrati sufficientemente rilevanti, l'associazione statine-niacina viene abbandonata, trascurando completamente l'effetto benefico per quanto concerne la prevenzione delle neuropatie periferiche (54).

Estremamente interessanti sono le correlazioni che vengono sottolineate dall'autore di uno studio recentemente pubblicato (55). Un terzo delle neuropatie è considerato idiopatico ma una percentuale elevata di pazienti con neuropatie idiopatiche è affetta dalla MetS. I due disturbi hanno un'etiologia comune: la disfunzione mitocondriale e lo stress ossidativo. La MetS, come si è precedentemente sottolineato, è in relazione con bassi livelli plasmatici di Vit B e viene trattata mediante l'uso di metformina, H2RA, IPP e statine. L'assunzione di metformina, H2RA e IPP causa carenza di Vit B, mentre l'assunzione delle statine è in relazione con l'insorgenza di neuropatia periferica (55), che però non si presenta se le

statine vengono assunte insieme a Vit B. Non c'è dubbio: si sono accumulate evidenze sulle quali vale la pena di riflettere.

## Conclusioni

Nella Figura 3 si è cercato di riassumere in forma schematica le relazioni che sono state messe in luce nell'articolo.

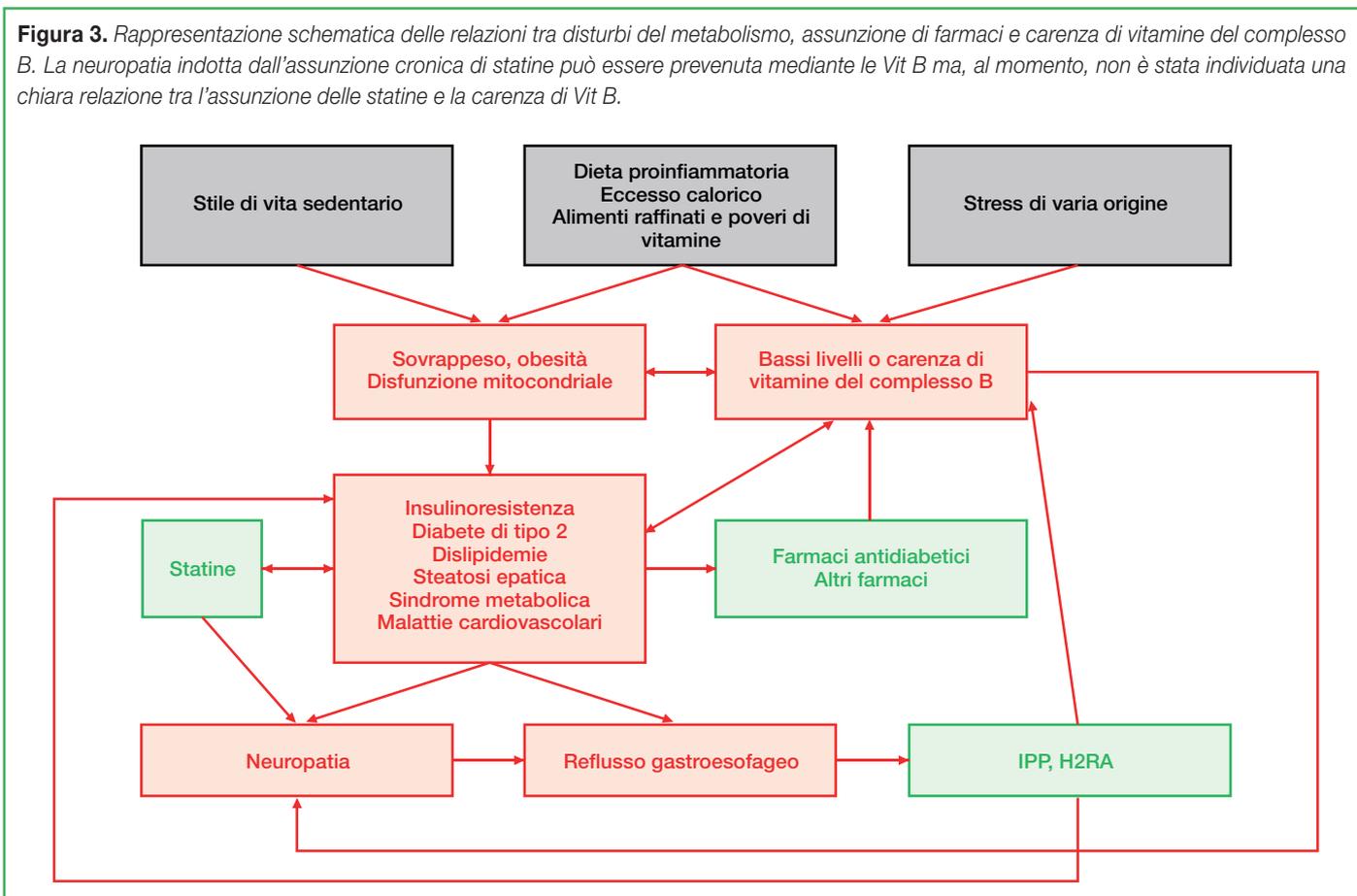
Dalla rassegna delle informazioni presentate in questo articolo dovrebbero emergere alcuni spunti di riflessione.

Innanzitutto, le Vit B rivestono senza ombra di dubbio un ruolo centrale nel funzionamento dell'organismo. Nell'affrontare qualsiasi stato di sofferenza dell'organismo bisognerebbe interrogarsi sull'assetto biochimico delle cellule in quanto un suo mancato equilibrio, spesso causato da un inadeguato apporto di Vit B, potrebbe essere la causa principale o un'importante concausa dello stato di sofferenza e potrebbe rappresentare un insormontabile ostacolo alla riuscita della terapia che è stata intrapresa. Non bisogna infatti dimenticare che i farmaci incidono sulle funzioni biochimiche dell'organismo, quelle stesse funzioni che richiedono un adeguato apporto di nutrienti essenziali per potersi svolgere.

In secondo luogo, crescono le evidenze secondo le quali le carenze di Vit B sono estremamente diffuse anche nelle popolazioni dei Paesi sviluppati, convinte di nutrirsi bene e abbondantemente. Quest'ultima convinzione spinge a sottovalutare l'importanza che può rivestire l'indagine sui livelli plasmatici delle Vit B. Al contrario, i ricercatori che si sono cimentati nell'indagare i livelli plasmatici delle Vit B nelle popolazioni dei Paesi sviluppati hanno scoperto che spesso le quantità introdotte con l'alimentazione sono al di sotto dei livelli raccomandati, che le carenze franche, le carenze marginali, le carenze funzionali e l'accresciuto fabbisogno sono facilmente e trasversalmente rilevabili nelle popolazioni.

In terzo luogo, se si considerano i compiti che svolgono le Vit B (ciclo di Krebs, catena di trasporto degli elettroni, ciclo del folato e della metionina e tutte le reazioni correlate) e le diffuse carenze di cui soffre la popolazione, ci si deve aspettare che a tali carenze conseguano disturbi del metabolismo, condizionati da un'ingravescente disfunzione mitocondriale. Il mitocondrio ha infatti un ruolo centrale nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Questa aspettativa non viene delusa dalle evidenze disponibili. L'adiposità, l'obesità franca, l'IR, il T2DM, la steatosi epatica, le dislipidemie, la MetS sono in relazione con bassi livelli delle Vit B e con la disfunzione mitocondriale. A un osservatore superficiale potrebbe apparire uno scenario in cui emerge solo il coinvolgimento della B12, del folato, della vitamina B6. Questa è probabilmente una conseguenza del tentativo di *semplificare oltre il*

**Figura 3.** Rappresentazione schematica delle relazioni tra disturbi del metabolismo, assunzione di farmaci e carenza di vitamine del complesso B. La neuropatia indotta dall'assunzione cronica di statine può essere prevenuta mediante le Vit B ma, al momento, non è stata individuata una chiara relazione tra l'assunzione delle statine e la carenza di Vit B.



semplificabile ed espone a qualche rischio. Un esempio può chiarire la situazione: in passato è stata evidenziata la relazione tra un elevato livello di omocisteina nel sangue e l'accrescimento del rischio cardiovascolare. Insistendo con la semplificazione ci si è resi conto che si può ridurre il livello dell'omocisteina somministrando il solo acido folico. Dopo numerosi studi clinici, tirando le somme dei dati raccolti, ci si è resi conto che nonostante l'acido folico fosse efficace nel ridurre il livello dell'omocisteina, la sua somministrazione non risultava efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare. La tentazione è stata quella di accantonare l'omocisteina e concentrarsi su altri fattori ma alcuni ricercatori hanno formulato nuovi quesiti per rianimare la ricerca: l'elevarsi del livello dell'omocisteina cosa nasconde? È forse segno di una carenza di Vit B, coinvolte non esclusivamente nel metabolismo dell'omocisteina, bensì nel funzionamento dell'intero organismo? In ogni caso, è il solo folato coinvolto nel metabolismo dell'omocisteina? Per dare risposta a questi quesiti si sono proposti studi nei quali venissero indagate e somministrate o tutte le Vit B, o almeno quelle coinvolte nel

metabolismo dell'omocisteina, ovvero il folato e le vitamine B2, B3, B6 e B12, che, guarda caso, sono spesso carenti nella popolazione. Molto probabilmente questo nuovo e più completo atteggiamento è più corretto anche per effettuare le ricerche sulla relazione che sussiste tra le carenze di Vit B e l'adiposità, l'obesità franca, l'IR, il T2DM, la steatosi epatica, le dislipidemie e la MetS. Inoltre, mediante queste ricerche, si può giungere a stabilire quale ruolo terapeutico possano rivestire le Vit B in questi disturbi del metabolismo. In quarto luogo, per alcuni farmaci che vengono somministrati ai pazienti affetti da adiposità, obesità franca, IR, T2DM, steatosi epatica e dislipidemie si ha già la certezza che contribuiscono a generare carenza di Vit B, mentre per altri farmaci crescono i sospetti. Data la predisposizione dei pazienti affetti da questi disturbi a mostrare carenze di Vit B, questo effetto indesiderato dei farmaci tende a generare un drammatico circolo vizioso. In conclusione, la conservazione del corretto bilancio biochimico cellulare è la premessa per la conservazione o il ripristino dello

stato di salute, per consentire alle strategie terapeutiche intraprese di andare a buon fine, per evitare che le strategie terapeutiche intraprese possano divenire fonte di ulteriori stati patologici.

Indagare in modo approfondito sullo status delle Vit B di ogni paziente affetto da disturbi del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi appare una via poco percorribile e forse inutile, date le molteplici evidenze già disponibili. In ogni caso, non appare un approccio razionale concentrarsi unicamente su ipotesi di lavoro che coinvolgono una, due o al massimo tre Vit B a discapito di ipotesi di lavoro che coinvolgono un gruppo più ampio di vitamine strettamente correlate, qual è l'intero complesso delle vitamine B. Inoltre, i disturbi metabolici trattati in questo articolo sono correlati a una

restrizione della disponibilità delle vitamine dell'intero complesso B e, paradossalmente, la metformina, gli H2RA, gli IPP e le statine, ai quali si ricorre per il trattamento di tali disturbi, possono indurre restrizione della disponibilità di queste stesse vitamine.

Sulla base dei dati disponibili non si può trascurare la rilevanza da attribuire alla somministrazione di Vit B per interrompere quello che appare, a tutti gli effetti, come un circolo vizioso.

La somministrazione di Vit B è sicura, assai economica, può determinare benefici nei pazienti affetti da tutti i disturbi definiti in precedenza, compreso il controllo degli effetti collaterali causati dall'assunzione cronica di alcuni farmaci, e può migliorare la performance terapeutica dei farmaci che vengono prescritti.

## Bibliografia

1. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy - A Review. *Nutrients* 2016 Jan 27;8(2):68.
2. Kennedy DO, Stevenson EJ, Jackson PA, et al. Multivitamins and minerals modulate whole-body energy metabolism and cerebral blood-flow during cognitive task performance: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* 2016 Feb 11;13:11.
3. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr Int Rev J* 2015;6:147-153.
4. Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:307-320.
5. Bailey LB. Folic acid. In *Handbook of Vitamins*, 4th ed; Zempleni J et al. Eds; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2007.
6. Caudill MA. Folate bioavailability: implications for establishing dietary recommendations and optimizing status. *Am J Clin Nutr* 2009;91:1455S-1460S.
7. Kauwell GPA, Wilsky CE, Cerda JJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation (677C -> T) negatively influences plasma homocysteine response to marginal folate intake in elderly women. *Metab Clin Exp* 2000;49:1440-1443.
8. Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, et al. Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese dietary reference intakes. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005;51:319-328.
9. Shibata K, Fukuwatari T, Watanabe T, Nishimuta M. Intra- and inter-individual variations of blood and urinary water-soluble vitamins in Japanese young adults consuming a semi-purified diet for 7 days. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009;55:459-470.
10. Maiani G, Polito A, Ranaldi L, et al. Nutritional status of the Italian elderly. *Age & Nutr* 1993;3:48-54.
11. Troesch B, Hoefft B, McBurney M, et al. Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative western countries. *Br J Nutr* 2012;108:692-698.
12. Rustin D, Hoare J, Henderson L. et al. National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19-64 Years. Volume 4: Nutritional status (anthropometry and blood analytes), blood pressure and physical activity. London: TSO, 2004.
13. CDC. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the US Population; US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Hyattsville, MD, USA, 2012.
14. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 51-phosphate in the US population: The national health and nutrition examination survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1446-1454.
15. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193-200.
16. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, González-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med (CCLM)* 2014;53.
17. Wilkinson TJ, Hanger HC, Elmslie J, et al. The response to treatment of subclinical thiamine deficiency in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1997;66:925-928.
18. Sinigaglia-Coimbra R, Lopes AC, Cicero G, Coimbra CG. Riboflavin deficiency, brain function, and health. In *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*; Springer: Berlin, Germany, 2011; 2427-2449.
19. Rivlin RS. Riboflavin (vitamin B2). In *Handbook of Vitamins*, 4th ed; Zempleni J et al. Eds; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2007.
20. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, et al. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Medscape Gen Med* 2006;8:59.
21. Via M. The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:103472.

22. Smith AD, Refsum H. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? *J Intern Med* 2012;271:179–182.
23. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the framingham offspring study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:514–522.
24. Qi YP, Do AN, Hamner HC, et al. The prevalence of low serum vitamin B-12 status in the absence of anemia or macrocytosis did not increase among older us adults after mandatory folic acid fortification. *J Nutr* 2014;144:170–176.
25. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *PNAS* 2006;103(47):17589–17594.
26. Ames BN. Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 Oct 23;115(43):10836–10844.
27. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact* 2006 Oct 27;163(1-2):94–112.
28. Niyazov DM, Kahler SG, Frye RE. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol* 2016 Jul;7(3):122–37.
29. Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010 Oct;17(5):446–52.
30. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmestaeth J, et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(2):362–9.
31. Zhang X, Qu YY, Liu L, et al. Homocysteine inhibits pro-insulin receptor cleavage and causes insulin resistance via protein cysteine-homocysteinylation. *Cell Rep* 2021 Oct 12;37(2):109821.
32. Van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep* 2018 Jun;7(2):193–203.
33. Harris Sherling D, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017 Jul;22(4):365–367.
34. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020 Oct 1;1866(10):165838.
35. <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-nutrizionali/obesita%C3%A0-e-sindrome-metabolica/sindrome-metabolica>.
36. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Apr;7(4):313–324.
37. Guarnizo-Poma M, Urrunaga-Pastor D, Montero-Suyo C, et al. Association between serum vitamin B12 levels and metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes Metab Syndr* 2018 Nov;12(6):943–948.
38. Cavalcante Lopes S, Duarte Gadelha D, Dias de Carvalho M, et al. Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, clinical evaluation, and treatment. *Rev Med UFC* 2019;59(2):40–49.
39. Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J, Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients* 2020 Jun 29;12(7):1925.
40. Al-Musharaf S, Aljuraiban GS, Danish Hussain S, et al. Low Serum Vitamin B12 Levels Are Associated with Adverse Lipid Profiles in Apparently Healthy Young Saudi Women. *Nutrients* 2020 Aug 10;12(8):2395.
41. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020 May 23;21(10):3669.
42. Li J, Goh CE, Demmer RT, et al. Association between Serum Folate and Insulin Resistance among U.S. Nondiabetic Adults. *Sci Rep* 2017 Aug 23;7(1):9187.
43. Samaras D, Samaras N, Lang PO, et al. Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. *Nutrition* 2013 Apr;29(4):605–10.
44. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, et al. Long term treatment with metformin and risk of vitamin B12 deficiency. A cross-sectional study in outpatients with type 2 diabetes or impaired glycemic regulation. *JAMD ISSN 2036-363X (print) vol. 21-4*.
45. Zdilla MJ. Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion. *Clin Diabetes* 2015 Apr; 33(2): 90–95.
46. Russell RM, Golner BB, Krasinski SD, et al. Effect of antacid and H2 receptor antagonists on the intestinal absorption of folic acid. *J Lab Clin Med* 1988;112:458–463.
47. Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Dig Dis Sci* 1980;25:188–191.
48. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut* 2020;0:1–8.
49. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013 Aug 20;128(8):845–53.
50. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001 Nov 15;88(10):1201–3.
51. Fabian E, Kickinger A, Wagner KH, Elmadfa I. Homocysteine and asymmetric dimethylarginine in relation to B vitamins in elderly people. *Wien Klin Wochenschr* 2011 Aug;123(15-16):496–501.
52. Dündar MA, Torun YA, Çelik SF, et al. Increased asymmetric dimethylarginine in vitamin B12 deficient adolescents. *Cardiol Young* 2019 Feb;29(2):190–194.
53. Cederberg H, Stančáková, A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015 May;58(5):1109–17.
54. Lehrer S, Rheinstein PH. Statins combined with niacin reduce the risk of peripheral neuropathy. *Int J Funct Nutr* 2020 Sep-Oct;1(1):3.
55. Rowin J. Integrative neuromuscular medicine: neuropathy and neuropathic pain: consider the alternatives. *Muscle Nerve* 2019 Aug;60(2):124–136.

# Acido ialuronico nella terapia conservativa nella gonartrosi: esperienze cliniche a confronto

Tommaso Amoroso

Chirurgo Ortopedico

Equipe Priano

Clinica Nuova Città di Alessandria, Gruppo Policlinico di Monza

L'osteoartrite è la malattia articolare più comune negli adulti di tutto il mondo (1). Felson et al. ha riferito che circa un terzo di tutti gli adulti presenta segni radiologici di osteoartrite, sebbene Andrianakos et al., in uno studio epidemiologico, abbia riscontrato un'artrosi clinicamente significativa del ginocchio, della mano o dell'anca solo nell'8,9% della popolazione adulta (2,3). Tra queste, l'artrosi del ginocchio, anche chiamata gonartrosi, è il tipo più comune (6% di tutti gli adulti). La probabilità di sviluppare l'artrosi aumenta con l'età. Gli studi hanno dimostrato che l'artrosi del ginocchio negli uomini di età compresa tra 60 e 64 anni si riscontra più comunemente nel ginocchio destro (23%) rispetto al ginocchio sinistro (16,3%), mentre la sua distribuzione sembra essere più equilibrata nelle donne (ginocchio destro, 24,2%; ginocchio sinistro, 24,7%). La prevalenza dell'artrosi del ginocchio raggiunge il 40% tra i 70 e i 74 anni di età (1). La dimostrazione radiologica dei segni tipici dell'artrosi del ginocchio non è correlata ai sintomi: solo il 15% circa dei pazienti con artrosi del ginocchio radiologicamente dimostrata lamenta dolore al ginocchio. L'incidenza del disturbo tra le persone con più di 70 anni è stimata all'1% all'anno (1).

Tra le varie strutture che compongono l'articolazione del ginocchio, la cartilagine ialina è il bersaglio principale degli influssi dannosi che causano l'artrosi e la struttura in cui inizia la malattia. Il 95% della cartilagine ialina è costituito da matrice extracellulare. L'equilibrio dinamico tra la continua formazione e la rottura della matrice cartilaginea è regolato da un'interazione di influenze anaboliche (fattori di crescita insulino-simili [IGF] I e II) e influenze cataboliche (interleuchina-1, necrosi tumorale fattore [TNF] alfa e proteinasi). In misura limitata, questi meccanismi possono eliminare o compensare le influenze dannose che causano l'artrosi stimolando e modificando l'attività metabolica dei condrociti. Quando queste influenze dannose superano la capacità del sistema di compensare, si verifica il degrado della matrice; questo è il primo passo nello sviluppo dell'osteoartrosi, che può evolvere in una malattia avanzata (1).

Studi epidemiologici hanno rivelato che esistono fattori di rischio sia endogeni che esogeni per l'artrosi. Il suo sviluppo e

la sua progressione sono principalmente dovuti a un'interazione di diversi geni, in combinazione con ulteriori fattori di rischio. L'eziologia della degenerazione della cartilagine è sconosciuta, ma sono stati accertati molti fattori di rischio. L'artrosi del ginocchio è classificata come primaria (idiopatica), quando è dovuta ad un'alterazione della superficie cartilaginea articolare in assenza di cause evidenti. La causa principale è l'invecchiamento, per cui la cartilagine del ginocchio tende al deterioramento progressivo con l'avanzare dell'età, più frequentemente sopra i 60 anni e raramente nei pazienti più giovani. Si parla invece di gonartrosi secondaria quando la degenerazione è dovuta a cause sistemiche oppure a cause meccaniche come nel caso di: precedenti traumi gravi, come la rottura di tibia, perone o femore; disallineamento delle strutture anatomiche (ginocchio varo o valgo); piccoli traumi ripetuti nel tempo, come nel sollevamento pesi; malattie sistemiche o metaboliche; sovraccarico meccanico (obesità); predisposizione genetica (1).

I pazienti affetti da osteoartrite spesso lamentano dolore durante il movimento. Il dolore che caratterizza la gonartrosi è sordo e meccanico e si manifesta quando il ginocchio viene messo in moto e si attenua quando è a riposo. Il disturbo si manifesta inizialmente a seguito di un'attività prolungata nel tempo dell'articolazione, ma, in caso di un quadro artrosico più complesso, il dolore può colpire il paziente anche a seguito di movimenti molto semplici, come può essere quello effettuato per alzarsi da una sedia o per scendere da un'automobile. Con il progredire dell'osteoartrosi, il dolore diventa costante aumentando progressivamente di intensità e la funzionalità dell'articolazione è gravemente compromessa. Quando la degenerazione è in fase più avanzata, l'articolazione va incontro a rigidità ed a una seria limitazione del raggio di flessione ed estensione arrivando ad avere deformità delle ossa e deviazioni dell'asse meccanico degli arti inferiori con un importante impatto sulla capacità di movimento del paziente. Progressivamente, inoltre, può presentarsi versamento articolare, provocato da una produzione sovrabbondante del liquido sinoviale presente nella cavità articolare che limita ulteriormente

i movimenti. La natura di patologia degenerativa della gonartrosi la rende irreversibile, motivo per cui alcuni accorgimenti di prevenzione diventano essenziali per i pazienti che ne sono colpiti (1).

La gonartrosi non è una malattia curabile al momento, poiché il meccanismo con cui si manifesta e progredisce rimane non completamente compreso. Pertanto, l'obiettivo del trattamento è alleviare i segni e i sintomi della malattia e, se possibile, rallentarne la progressione. Il trattamento può essere suddiviso in trattamento non chirurgico o chirurgico. La gestione conservativa non chirurgica ottimale della gonartrosi richiede una combinazione di modalità di trattamento farmacologico e non farmacologico per ridurre il dolore, migliorare la funzione e potenzialmente aiutare a limitare la progressione della malattia. Il trattamento non farmacologico rappresenta il trattamento di prima linea di base per tutti i pazienti con gonartrosi e include educazione, autogestione, esercizio fisico e riduzione del peso (1). Altri trattamenti primari non farmacologici includono bastoni da passeggio e interventi biomeccanici come tutori.

La terapia farmacologica si basa sull'utilizzo di analgesici come il paracetamolo. Successivamente possono essere applicati cicli di terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei topici o orali (FANS) e, nel caso di pazienti con dolore non ancora controllato, si utilizzano farmaci della famiglia degli oppiacei. Tuttavia, agiscono come trattamenti sintomatici, non offrendo una cura per l'osteoartrite (OA) e sono accusati di un aumentato rischio di eventi avversi (4). I condroprotettori orali, tra cui la glucosamina (GL) e la condroitina (CH), sono integratori alimentari che hanno recentemente acquisito un uso diffuso come opzioni di trattamento per la gonartrosi. Potenzialmente agiscono come condroprotettori e/o come "farmaci modificanti la malattia" offrendo non solo sollievo sintomatico, ma anche alterazione della storia naturale della patologia. Tuttavia, sebbene molti studi abbiano mostrato un effetto significativo del trattamento, accompagnato da una notevole sicurezza, c'è ancora controversia sulla loro efficacia relativa rispetto al placebo o ad altri trattamenti (5).

Negli stadi lievi e moderati, oltre alla terapia farmacologica, si può ricorrere ad ulteriori terapie conservative che includono la fisioterapia, le iniezioni di acido ialuronico e corticosteroidi e le iniezioni di Platelet Rich Plasma (PRP) o cellule staminali. Queste ultime due soluzioni rientrano nel campo della medicina rigenerativa, un processo di rigenerazione tissutale che negli ultimi anni sta vedendo una sempre maggiore applicazione.

I trattamenti fisioterapici possono svolgere un ruolo impor-

tante nella gestione multidisciplinare dei pazienti con OA del ginocchio. L'obiettivo dei trattamenti fisioterapici è dissipare il carico sull'articolazione del ginocchio, alterare l'allineamento degli arti inferiori, migliorare la gamma di movimento e ripristinare la normale funzione neuromuscolare. I diversi trattamenti di fisioterapia comprendono esercizi, taping, rinforzi, solette, scarpe e la terapia manuale (6).

Le iniezioni di corticosteroidi (CSI) sono comunemente utilizzate nel trattamento della gonartrosi sintomatica e producono sia un effetto antinfiammatorio che immunosoppressivo. Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi è complesso e ha effetti locali definitivi e possibili effetti sistemici. In generale, i CSI intrarticolari agiscono direttamente sui recettori nucleari degli steroidi, interrompendo la cascata infiammatoria e interferendo con l'azione delle citochine coinvolte nel processo di danno cartilagineo che accade nella gonartrosi; inoltre riducono la permeabilità vascolare, inibiscono la secrezione di mediatori infiammatori come prostaglandine, leucotrieni, neutrofili e metalloproteinasi e sottoregolano la funzione immunitaria. Clinicamente, le iniezioni locali di corticosteroidi sono in grado di fornire sollievo dal dolore e ridurre i versamenti articolari. La durata del sollievo dal dolore fornito dal corticosteroide non è chiara. L'inizio dell'azione è rapido, in genere entro 24 ore, mentre il sollievo clinico può variare da 2 settimane a 24 settimane. I CSI sono comunemente combinati con un anestetico locale e la loro combinazione viene utilizzata come trattamento diagnostico e terapeutico della gonartrosi (7).

La medicina rigenerativa sfrutta il potenziale rigenerativo del nostro organismo, prelevando dei campioni di tessuto direttamente dal paziente. Questi prelievi vengono successivamente filtrati separando, nel caso di PRP, i fattori di crescita dal sangue, mentre nel caso delle cellule staminali, le cellule multipotenti dal tessuto adiposo e, infine, vengono iniettati nell'articolazione usurata, incentivando i processi di rigenerazione. Queste soluzioni permettono di stimolare la rigenerazione cartilaginea con tessuto del paziente stesso, offrendo un ventaglio maggiore di possibilità nelle prime fasi della gonartrosi. Le iniezioni di PRP sono ottenute dalla centrifugazione di sangue intero del medesimo paziente e dalla conseguente separazione delle piastrine dalle altre componenti del sangue. Il PRP contiene un'elevata quantità di mediatori coinvolti nei processi di riparazione tissutale (fattori di crescita e citochine). Gli obiettivi della terapia infiltrativa con PRP sono: ridurre o eliminare il dolore e l'infiammazione e recuperare la limitazione funzionale (8).

L'unica soluzione permanente a questa condizione patologica è l'intervento chirurgico, che può essere effettuato in diverse modalità a seconda della condizione articolare del paziente. I pazienti che presentano una limitata deformità del ginocchio e non hanno dolori possono ricorrere al lavaggio artroscopico, una tecnica che ha scarsa invasività ed è spesso utile per controllare i sintomi e rimuovere eventuali detriti. In ogni caso, questa tecnica non ha una vera funzione terapeutica rispetto al processo di degenerazione, per cui si preferisce, in genere, intervenire con l'impianto di protesi di ginocchio, totale o parziale. In una piccola percentuale di pazienti, nei quali il processo degenerativo interessa solo una parte dell'articolazione, è possibile effettuare un intervento di sostituzione che coinvolge esclusivamente la porzione danneggiata del ginocchio, risparmiando le strutture cartilaginee ed ossee che non sono intaccate dalla degenerazione.

La protesi monocompartimentale di ginocchio è principalmente utilizzata nelle persone giovani, che abbiano subito un processo di osteoartrosi disomogeneo. In caso di protesi totale di ginocchio, invece, la sostituzione è totale.

## Acido ialuronico

L'acido ialuronico è una molecola composta da glicosaminoglicani ed è uno dei componenti principali del normale liquido sinoviale e della matrice extracellulare della cartilagine. Nella gonartrosi è presente una diminuzione, correlata all'età, della cellularità e del contenuto dei glicosaminoglicani che contribuisce all'indebolimento della matrice cartilaginea; infatti, nella matrice cartilaginea, si trovano elevati livelli di radicali liberi, citochine infiammatorie ed enzimi di scissione. Alti livelli di questi proinfiammatori portano al frammento molecolare dell'acido ialuronico, inoltre, con l'invecchiamento, si ha una riduzione dal 33% al 50% della concentrazione di acido ialuronico (7). L'acido ialuronico fornisce lubrificazione, assorbimento degli urti e ha proprietà viscoelastiche. Si ritiene che la viscosupplementazione abbia un effetto antinfiammatorio sulla cartilagine articolare sinoviale migliorando la lubrificazione e diminuendo il versamento articolare (7). Un recente studio di Shah e colleghi ha mostrato come un'iniezione con viscosupplementazione ad alto peso molecolare riesca ad aumentare la qualità del proteoglicano di tipo II nelle cellule della cartilagine (9). Inoltre, l'acido ialuronico, si lega al recettore della motilità mediata da acido ialuronico (RHAMM) e potrebbe aiutare anche

la condroprotezione stessa (10). Questi risultati suggeriscono che l'acido ialuronico migliora la biochimica della cartilagine dell'articolazione nei pazienti con osteoartrite (7).

L'inizio del miglioramento dei sintomi successivo alle iniezioni di acido ialuronico è più lento rispetto all'iniezione di corticosteroidi, ma l'effetto analgesico dell'acido ialuronico può durare per settimane o mesi (7). Una recente meta-analisi della Cochrane Database Review sulla viscosupplementazione ha mostrato che una serie di 3-5 iniezioni di acido ialuronico risulta efficace entro 4 settimane, raggiungendo la sua massima efficacia a 8 settimane e durando fino a 24 settimane, con una durata media da 5 a 13 settimane dopo aver completato un ciclo di iniezioni, con sollievo che può durare fino ad 1 anno (11). Inoltre, Uno studio di Wang e colleghi ha mostrato che l'acido ialuronico limita la progressione dell'OA del ginocchio dopo 2 anni, riducendo la perdita di volume della cartilagine tibiale (12). L'utilizzo di infiltrazioni con acido ialuronico può anche ritardare di anni la necessità dell'intervento chirurgico di sostituzione totale o parziale protesica dell'articolazione del ginocchio.

In particolare, uno studio di Bellamy e colleghi ha confrontato acido ialuronico, CSI e placebo per il trattamento della gonartrosi rilevando differenze statisticamente significative nel gruppo dell'acido ialuronico rispetto al placebo a 4 settimane, e tra 5 e 13 settimane rispetto alle CSI (13). In un separato studio, Adams ha valutato l'acido ialuronico da solo, l'acido ialuronico con i FANS e i FANS da soli; si è evidenziato che a 26 settimane entrambi i gruppi con l'acido ialuronico hanno mostrato una differenza significativa nel dolore e nella funzione articolare rispetto al gruppo con solo FANS. In particolare, il gruppo acido ialuronico con FANS ha avuto un miglioramento significativo del dolore anche a riposo e notturno rispetto al solo acido ialuronico a 26 settimane (14). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati su adulti con osteoartrosi radiografica del ginocchio sintomatica di Bannuru e colleghi ha analizzato l'impatto di più farmaci, tra cui paracetamolo, diclofenac, ibuprofene, naprossene, celecoxib; corticosteroidi intra-articolari; iniezioni di acido ialuronico; trattamenti placebo orali e intra-articolari. La loro conclusione è stata che il trattamento più efficace per il dolore e per la funzionalità dell'articolazione erano proprio le iniezioni intrarticolari di acido ialuronico (15).

Esistono numerosi tipi di viscosupplementazione approvati dalla FDA. Ogni formula differisce per peso molecolare, emivita, concentrazione, struttura molecolare, frequenza, costo

e volume di iniezione. In base al peso molecolare dell'acido ialuronico, questi prodotti sono classificati in tre gruppi (alto  $\geq 3000$  kDa, moderato 1500–3000 kDa e basso  $\leq 1500$  kDa). Molti studi affermano che gli acidi ialuronici intra-articolari ad alto peso molecolare (HMW IA-HA) hanno migliori proprietà condroprotettive, antinfiammatorie, di produzione di proteoglicani, reologiche, analgesiche e meccaniche (10). Si ritiene che la loro maggiore efficacia clinica sia dovuta ad un'emivita più lunga all'interno dell'articolazione. Una meta-analisi di Altman e colleghi ha dimostrato che acido ialuronico ad alto peso molecolare (maggiore di 3000 kDa) ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza superiore (16). L'acido ialuronico a basso peso molecolare ha uno schema di somministrazione che prevede 5 infiltrazioni, a distanza di 1 settimana una dall'altra, per ottenere un effetto che si protrae per 3/6 mesi. L'effetto principale di questo tipo di prodotti è la viscoinduzione quindi la capacità della molecola di attraversare la membrana sinoviale, e ripristinare il metabolismo delle cellule sinoviali con normalizzazione della biosintesi dell'acido ialuronico endogeno da parte dei sinoviociti. L'acido ialuronico ad alto peso molecolare invece prevede uno schema di somministrazione basato su 3 infiltrazioni a distanza di 1 settimana una dall'altra, con un effetto che si protrae per 6 mesi. Anche in questo caso il loro meccanismo d'azione può essere riconducibile a un'azione prevalente di viscoinduzione. Infine, esiste l'acido ialuronico cross-linkato, una tecnologia sviluppata più recentemente rispetto alle forme lineari. Essa consiste nella formazione di legami chimici fra le singole catene che permettono di aumentare il peso molecolare e, di conseguenza, il tempo di permanenza nell'articolazione. L'attività dell'acido ialuronico cross-linkato si esplica essenzialmente attraverso la viscosupplementazione, che si traduce a sua volta in vari effetti complementari: ripristino delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, recupero dell'omeostasi ambientale dell'articolazione, ripristino della funzionalità articolare, controllo della sintomatologia dolorosa (7). Quest'ultima azione antalgica può essere riconducibile all'effetto "cuscinetto" dell'acido ialuronico cross-linkato che attenua l'attività delle fibre afferenti nocicettive articolari. Il vantaggio principale di questo prodotto è il minore numero di somministrazioni necessarie per ottenere l'effetto benefico: con 1 o 3 infiltrazioni, infatti, è possibile ottenere un effetto di 6-12 mesi.

La viscosupplementazione ha in genere pochi effetti avversi gravi che comprendono reazioni infiammatorie gravi, pseudogotta e pseudosepsi. Gli effetti avversi includono prurito superficiale, cefalea e riacutizzazione post-iniezione che com-

porta gonfiore articolare, calore e dolore di solito risolte senza alcun trattamento entro 72 ore (7).

## Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato reclutando pazienti affetti da artropatia degenerativa del ginocchio e che, a causa del dolore e limitazione della funzionalità dell'articolazione, richiedevano terapia infiltrativa con acido ialuronico. La formulazione utilizzata di acido ialuronico è stata Hyprojoint, un prodotto composto da sodio ialuronato purificato che ha la capacità di stimolare la membrana sinoviale a produrre sodio ialuronato ad alto peso molecolare.

Su tali pazienti è stata raccolta un'anamnesi patologica che includeva età, peso ed altezza per il calcolo del BMI. Al momento della prima iniezione T0 veniva eseguita la prima rilevazione dei dati che indagava la sede della gonalgia e la presenza o meno di un eventuale evento traumatico scatenante la sintomatologia dolorosa.

I pazienti arruolati nello studio sono stati trattati mediante un ciclo in infiltrazioni intrarticolari nel ginocchio interessato di acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo consisteva in 3 infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana una dall'altra.

Per valutare i risultati clinici soggettivi sono state eseguite valutazioni a T0 (prima del trattamento), a T1 (a due settimane dalla conclusione del trattamento), a T2 (a quattro settimane dalla conclusione del trattamento) e a T3 (a otto settimane dalla conclusione del trattamento). Le rilevazioni eseguite includevano; la sede del dolore, l'indagine sulla persistenza o sul miglioramento della sintomatologia algica, la presenza di un esercizio invalidante, l'insorgenza della gonalgia a riposo o solo in presenza di un carico e la possibile limitazione per il paziente nell'eseguire alcuni tipi di lavori o di attività.

## Risultati

Lo studio ha analizzato 7 casi di pazienti con gonalgia da gonartrosi con follow-up a 8 settimane dalla fine del ciclo infiltrativo. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento infiltrativo con acido ialuronico (Hyprojoint). L'età media dei pazienti arruolati è stata di 65 anni, con peso medio di 78 kg, altezza media di 174 cm e BMI medio 25,6 kg/m<sup>2</sup>. Tutti i pazienti hanno fornito a

T0, T1, T2 e T3 le valutazioni richieste. Tra queste si evince che solo un paziente su 7 ha riportato la presenza di un evento traumatico pregresso. Solamente 2 pazienti su 7 riferiscono una persistenza della sintomatologia dolorosa dopo due settimane dalla fine del ciclo infiltrativo (T1), mentre i restanti 5 pazienti riferiscono un miglioramento già a T1. Tutti e 7 i casi analizzati riportano un importante e progressivo miglioramento della gonalgia a T2 e T3.

Di seguito sono riportati i casi clinici del gruppo di studio.

## CASI CLINICI

### CASO CLINICO 1

#### Note anamnestiche

Paziente maschio di 72 anni, peso 100 kg, altezza 182 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

#### Quadro clinico

BMI attuale 31,1 kg/m<sup>2</sup> (obesità Classe I). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

#### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 04/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021.

#### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente dopo lunghe camminate e con carico. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa al ginocchio mediale, che ancora si presenta dopo lunghe camminate e con carico. Il dolore viene comunque definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa che si verifica solamente dopo lunghe camminate con carico prolungato, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

### CASO CLINICO 2

#### Note anamnestiche

Paziente maschio di 57 anni, peso 70 kg, altezza 168 cm. In anamnesi riporta recente osteotomia valgizzante.

#### Quadro clinico

BMI attuale 24,8 kg/m<sup>2</sup> (normale). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

#### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 04/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021.

#### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico. Il dolore viene definito non limitante il lavoro e l'attività quotidiana. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una progressiva e completa scomparsa della sintomatologia dolorosa e non più limitazioni nelle attività quotidiane.

### CASO CLINICO 3

#### Note anamnestiche

Paziente femmina di 73 anni, peso 76 kg, altezza 165 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

#### Quadro clinico

BMI attuale 27,9 kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale.

#### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021.

#### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata.

Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce completa risoluzione del quadro sintomatologico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ancora scomparsa della sintomatologia nelle attività quotidiane, con insorgenza del dolore solo durante l'esecuzione di sforzi eccessivi.

#### CASO CLINICO 4

##### Note anamnestiche

Paziente maschio di 66 anni, peso 72 kg, altezza 183 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

##### Quadro clinico

BMI attuale 21,5 kg/m<sup>2</sup> (normale). Paziente affetto da gonartrosi rotulea.

##### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021.

##### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due, quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una progressiva e completa risoluzione della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio, non più limitante le attività quotidiane.

#### CASO CLINICO 5

##### Note anamnestiche

Paziente femmina di 61 anni, peso 60 kg, altezza 158 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

##### Quadro clinico

BMI attuale 24 kg/m<sup>2</sup> (normale). Paziente affetta da gonartrosi rotulea.

##### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni

di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021.

##### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente non riferisce riduzione del dolore a livello della zona rotulea che ancora insorge durante l'atto di salita delle scale, soprattutto se con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa, che ancora si presenta durante la salita delle scale, ma in lieve miglioramento. Il dolore viene comunque definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa durante l'atto di salita delle scale che insorge principalmente dopo lunghi sforzi e con carico, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

#### CASO CLINICO 6

##### Note anamnestiche

Paziente maschio di 68 anni, peso 73 kg, altezza 176 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

##### Quadro clinico

BMI attuale 23,6 kg/m<sup>2</sup> (normale). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

##### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/09/2021.

##### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente non riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio mediale, con dolore che in-

sorge sia a riposo che dopo sforzi e camminate con e senza carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa che risulta essere migliorata a riposo, ma che ancora si presenta con carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che non si verifica più a riposo né durante la camminata, ma che insorge solamente dopo sforzi eccessivi, ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

## CASO CLINICO 7

### Note anamnestiche

Paziente maschio di 56 anni, peso 95 kg, altezza 185 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

### Quadro clinico

BMI attuale 26,6 kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale e rotulea.

### Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a una distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 15/09/2021.

### Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una lieve riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale e rotuleo che insorge dopo camminate e all'atto del salire le scale con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un importante miglioramento della sintomatologia dolorosa, permettendo una maggiore tolleranza durante la camminata. Il dolore, seppur migliorato, permane durante l'atto di salita delle scale, soprattutto se numerose. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa con aumentata autonomia durante gli sforzi. Il dolore continua a presentarsi dopo lunghe camminate con carico.

## Conclusioni

In conclusione, per quanto la casistica sia limitata, è stato visto come l'utilizzo di acido ialuronico intrarticolare rappresenti una procedura cardine della gestione dei sintomi legati all'artrosi del ginocchio. All'interno dello studio è stata rilevata una sensibile riduzione della gonalgia in tutte le ginocchia trattate; questo dato conferma l'efficacia del trattamento in esame e permette al paziente un miglioramento della sintomatologia e conseguentemente della qualità di vita. In alcuni casi la sintomatologia dolorosa migliorava già dopo la prima infiltrazione, negli altri casi dopo la conclusione del ciclo, con aumento dell'autonomia nello svolgimento di attività e lavori. I benefici del trattamento con acido ialuronico sono consistenti in termini di riduzione del dolore e aumento della qualità di vita generale del paziente, portando quindi a procrastinare l'eventuale intervento chirurgico risolutivo di sostituzione protesica, ben più invasivo per il paziente. Inoltre, come dimostrato da diversi studi, l'acido ialuronico ad alto peso molecolare come Hyprojoint è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo rispetto all'acido ialuronico a basso peso molecolare (17). Infine, Hyprojoint nello specifico, ha dimostrato una percentuale di efficacia migliore rispetto all'utilizzo di altri acidi ialuronici ad alto peso molecolare con miglioramento della sintomatologia a otto settimane in tutti i casi analizzati.

## Bibliografia

1. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Deutsches Arzteblatt International* 2010;107:152.
2. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627016/>.
3. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143985/>.
4. Kan HS et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J* 2019;25(2):127-133.
5. Vasiliadis HS & Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics* 2017;8:1-11.
6. Page CJ, Hinman RS & Bennell KL. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011;14:145-151.
7. Yaftali NA & Weber K. Corticosteroids and Hyaluronic Acid Injections. *Clinics in Sports Medicine* 2019;38:1-15.

8. Bennell KL, Hunter DJ & Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports* 2017;19.
9. Shah RP et al. T1rho Magnetic Resonance Imaging at 3T Detects Knee Cartilage Changes After Viscosupplementation. *Orthopedics* 2015;38: e604-e610.
10. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehgolan S & Ebrahimpour A. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2020;21.
11. Evaniew N, Simunovic N & Karlsson J. Cochrane in CORR®: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014;472:2028-2034.
12. Wang Y et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12.
13. Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. The Cochrane database of systematic reviews 2006, CD005321 (2006).
14. Adams ME et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multi-center trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995;3:213-225.
15. Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2015;162:46-54.
16. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P & Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American Journal of Sports Medicine* 2016;44:2158-2165.
17. Hummer CD et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2020;21.

## 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 2022 € 48,00

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

