Gemelli

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

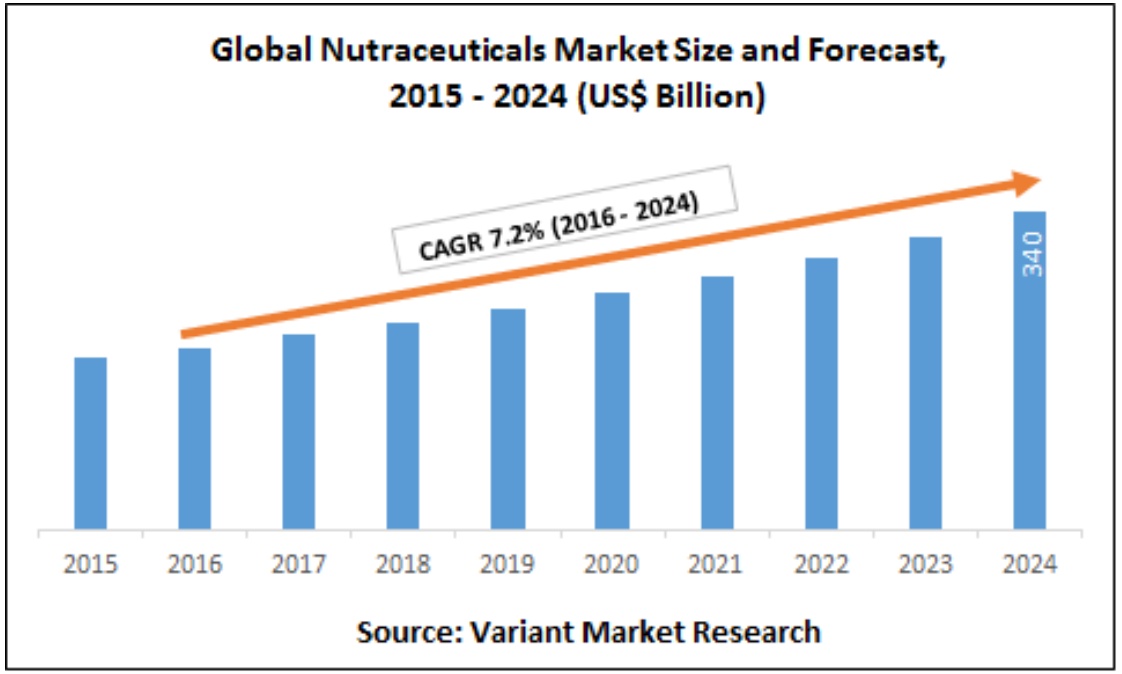
63° CONGRESSO NAZIONALE SIGG
GLI ANZIANI: LE RADICI DA PRESERVARE
ROMA 28 novembre 01 dicembre 2018

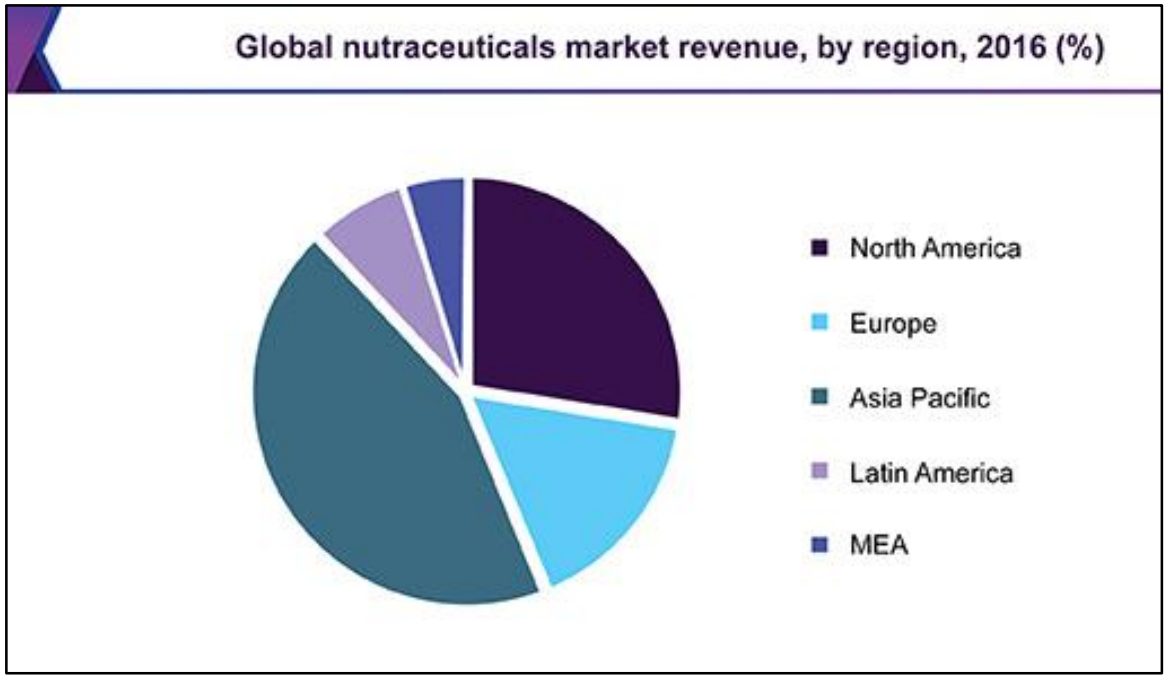
APPROCCIO NUTRACEUTICO ALLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO

Emanuele Marzetti, MD, PhD

Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma

Roma, 30 novembre 2018


Global Nutraceuticals Market Size and Forecast, 2015 - 2024 (US$ Billion)
CAGR 7.2% (2016 - 2024)
340
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
Source: Variant Market Research


Global nutraceuticals market revenue, by region, 2016 (%)
North America
Europe
Asia Pacific
Latin America
MEA

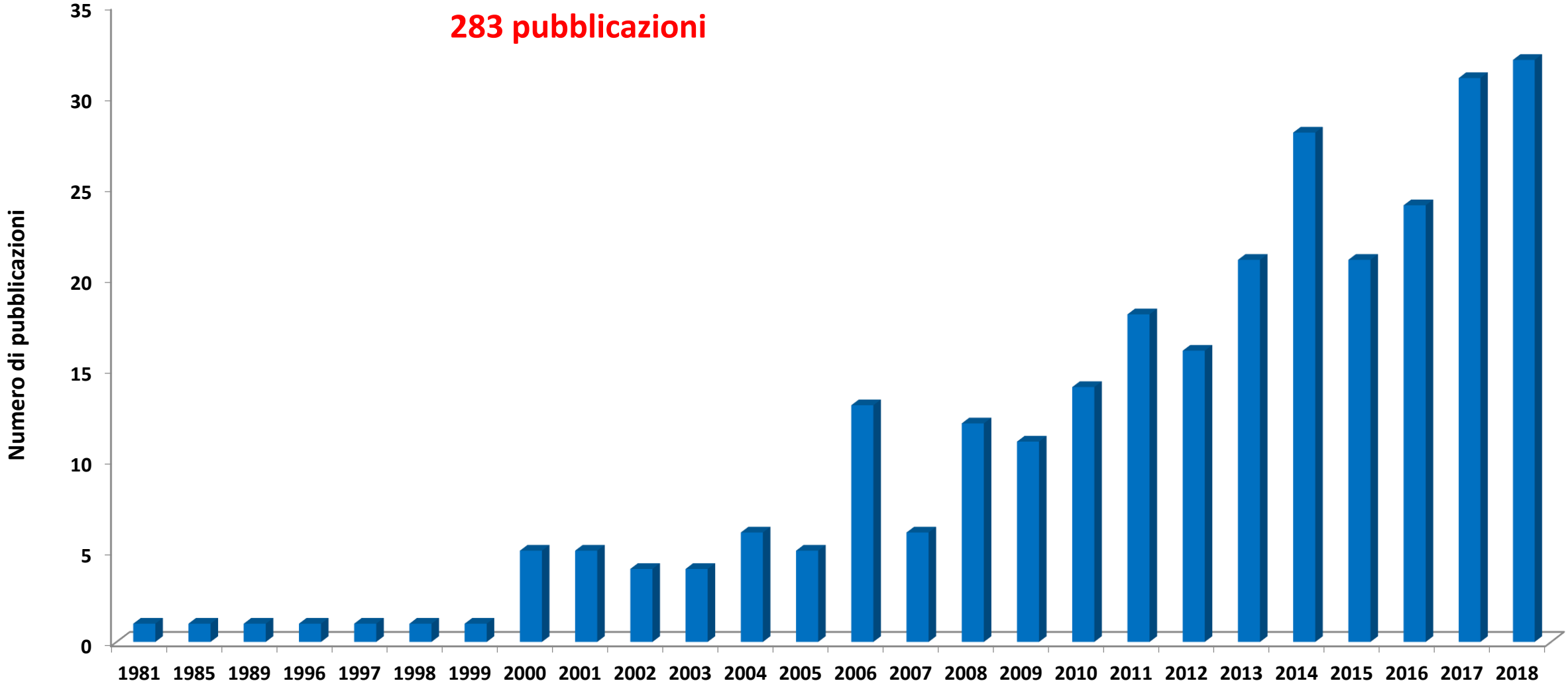
Where's the
Science?

PubMed

Termini di ricerca: nutraceutical * chronic * pain

29/11/2018

283 pubblicazioni

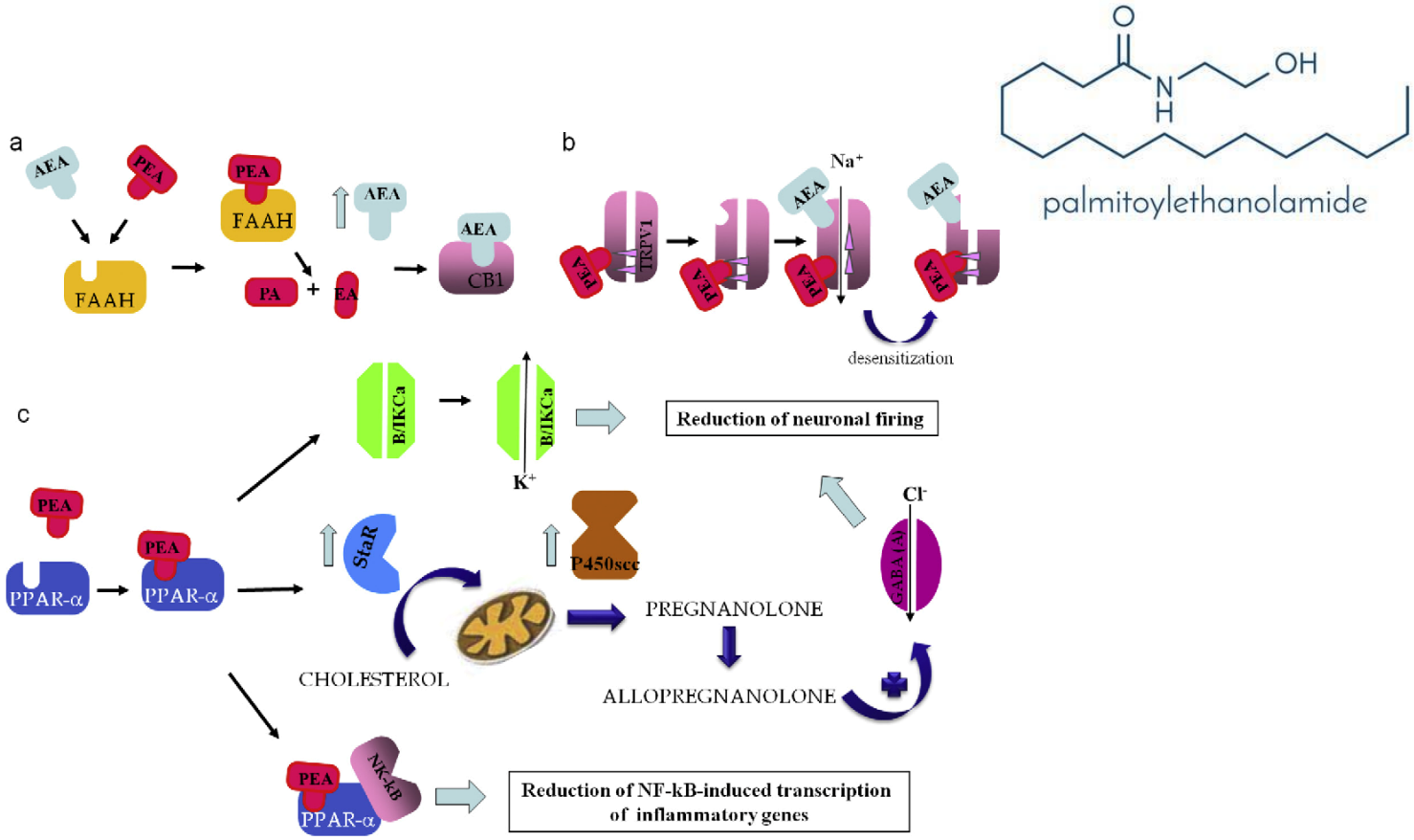


Palmitoiletanolamide (PEA)

Meccanismi molecolari alla base dell'effetto anti-iperalgesico, anti-infiammatorio e neuroprotettivo

La PEA è una molecola endogena, amide di acidi grassi appartenente alla famiglia delle N-acetiletanolamine cui appartengono gli endocannabinoidi come l'anandamide (AEA) e composti non-cannabinoidi quali l'oleoiletanolamide (OEA).

La sua sintesi e degradazione avvengono in diversi tipi cellulari coinvolti nel dolore cronico e neuropatico e nell'infiammazione: ***cellule immunitarie, neuroni e microglia.***



- **Effetto entourage**
  - La PEA compete con l'anandamide per il sito di legame con la Fatty Acid Amide Hydrolase, riducendone il metabolismo.
  - Esercita attività di modulatore allosterico sui recettori recettori vanilloidi di tipo 1 (TRVP1) aumentandone l'affinità per l'anandamide.

- **Modulazione del firing neuronale**
  - L'azione sui recettori PPAR-α media 2 risposte:
    - immediata, legata alla modulazione dei canali del potassio calcio-dipendenti (IKCa e BKCa) con rapida riduzione del firing neuronale.
    - lenta, supportata da un meccanismo genomico che, modulando la neurosteroidogesi, rinforza la riduzione del firing neuronale.

- **Riduzione dell'attività di trascrizione di NF-*k*B**

β-cariofillene

Il sesquiterpene β-cariofillene, sostanza volatile presente nella cannabis ed in alcune spezie e piante alimentari come il pepe nero, si lega selettivamente ai recettori CB2 agendo come agonista.

PNAS

Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid

Jürg Gertsch*†, Marco Leonti‡§, Stefan Raduner*§, Ildiko Racz¶, Jian-Zhong Chen‖, Xiang-Qun Xie‖, Karl-Heinz Altmann*, Meliha Karsak¶, and Andreas Zimmer¶

*Institute of Pharmaceutical Sciences, Department of Chemistry and Applied Biosciences, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zurich, 8092 Zürich, Switzerland; ‡Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, University of Cagliari, 01924 Cagliari, Italy; ¶Department of Molecular Psychiatry, University of Bonn, 53115 Bonn Germany; and ‖Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260

Edited by L. L. Iversen, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, and approved May 6, 2008 (received for review April 14, 2008)

The psychoactive cannabinoids from *Cannabis sativa* L. and the arachidonic acid-derived endocannabinoids are nonselective natural ligands for cannabinoid receptor type 1 (CB_1) and CB_2 receptors. Although the CB_1 receptor is responsible for the psychomodulatory effects, activation of the CB_2 receptor is a potential therapeutic strategy for the treatment of inflammation, pain, atherosclerosis, and osteoporosis. Here, we report that the widespread plant volatile (*E*)-β-caryophyllene [(*E*)-BCP] selectively binds to the CB_2 receptor ($K_i = 155 \pm 4$ nM) and that it is a functional CB_2 agonist. Intriguingly, (*E*)-BCP is a common constituent of the essential oils of numerous spice and food plants and a major component in *Cannabis*. Molecular docking simulations have identified a putative binding site of (*E*)-BCP in the CB_2 receptor, showing ligand π–π stacking interactions with residues F117 and W258. Upon binding to the CB_2 receptor, (*E*)-BCP inhibits adenylate

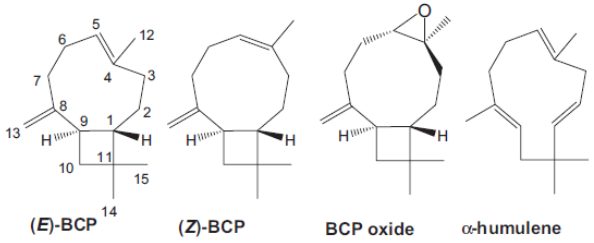
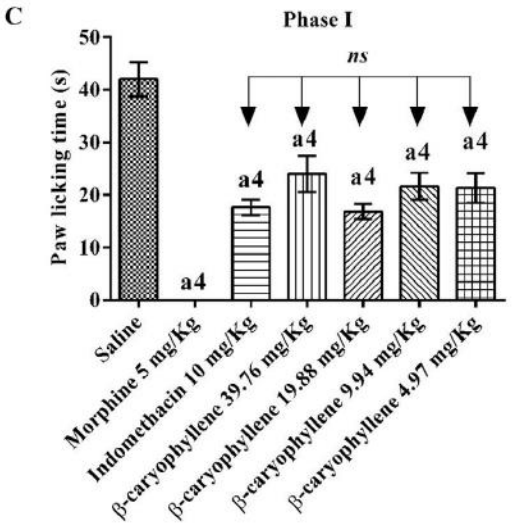


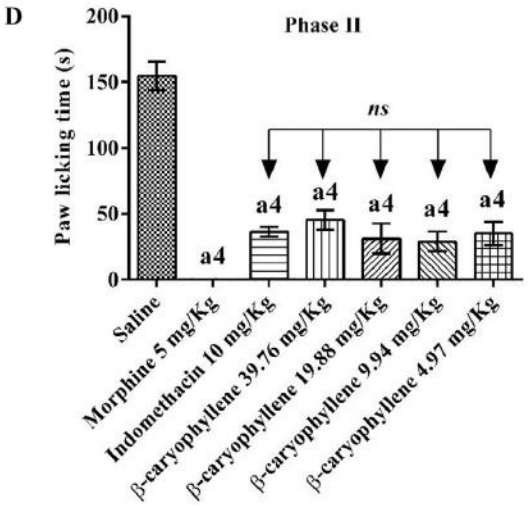
Fig. 1. Caryophyllane- and humulane-type sesquiterpenes found in *C. sativa* and numerous other plants. Shown are the chemical structures of the bicyclic sesquiterpenes (*E*)-β-caryophyllene, (*Z*)-β-caryophyllene, caryophyllene oxide, and the ring-opened isomer α-humulene (α-caryophyllene).

Gli endocannabinoidi e i cannabinoidi esogeni agiscono su due tipi di recettori accoppiati a proteina G, i CB1 e i CB2 presenti a livello neuronale sia centrale che periferico ed in particolar modo sulla **microglia**. La stimolazione dei recettori CB2 attenua l'attivazione della microglia e il rilascio di citochine dalla microglia attivata.

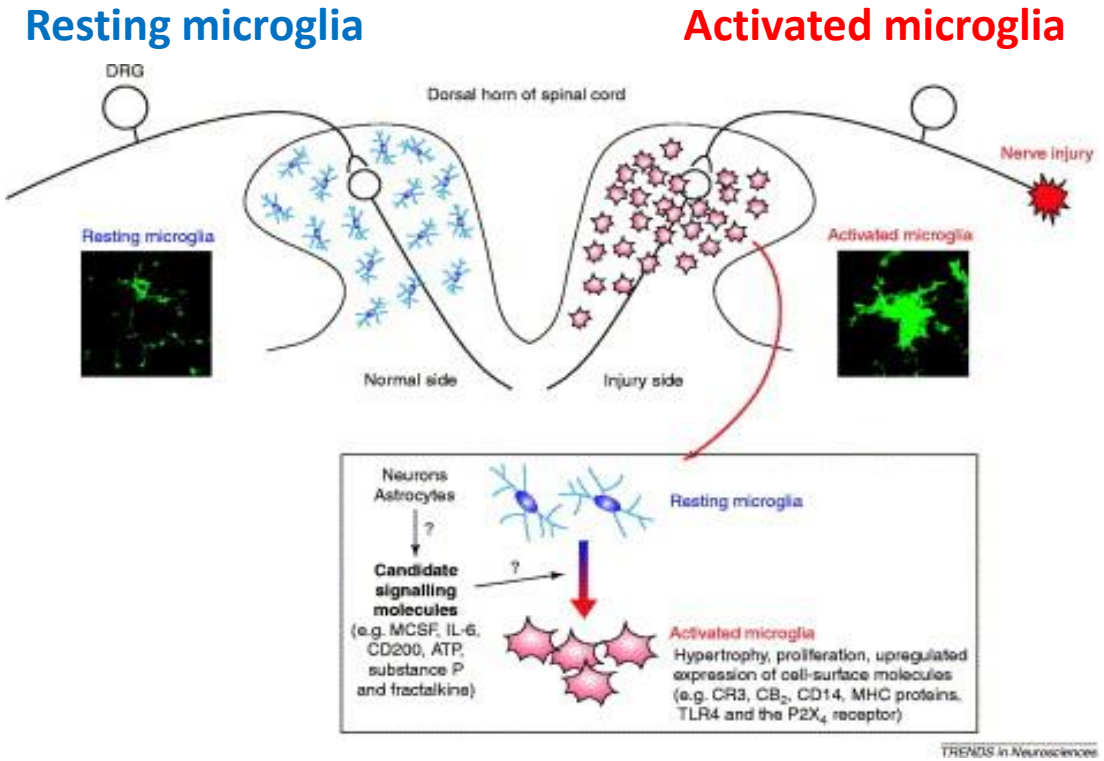
Formalin test (modello di dolore infiammatorio)

Riduzione dose-dipendente della risposta nocicettiva sia nella fase I (attivazione delle fibre sensoriali C ed Aδ) che nella fase II (associata alla liberazione dei mediatori dell'infiammazione ed ad una sensibilizzazione centrale).





Activation of microglia in the dorsal horn following peripheral nerve injury



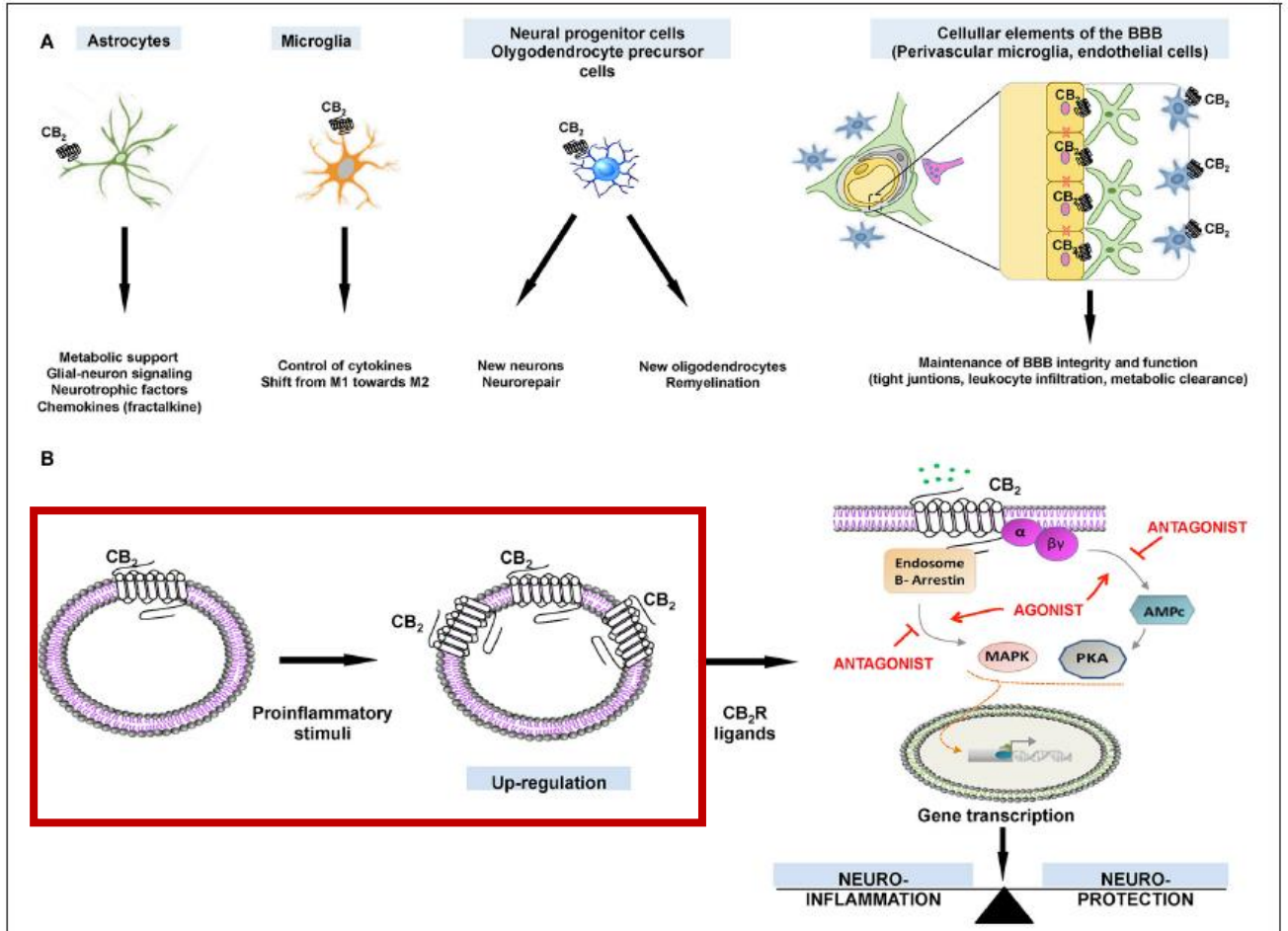
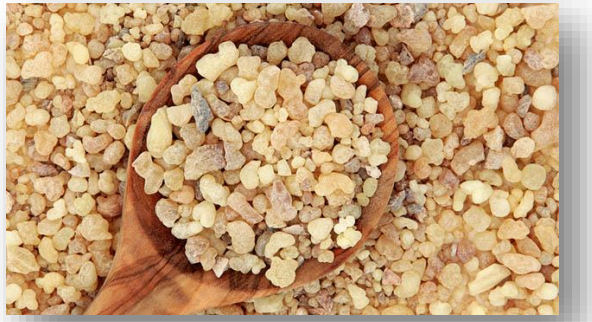


FIGURE 2 | (A). Expression of CB_2Rs in different neural cell types and how receptor activation may impact on cell-specific functions. **(B)** Cellular events that explain the therapeutic possibilities for ligands that target CB_2Rs, which are upregulated in activated glial cells.

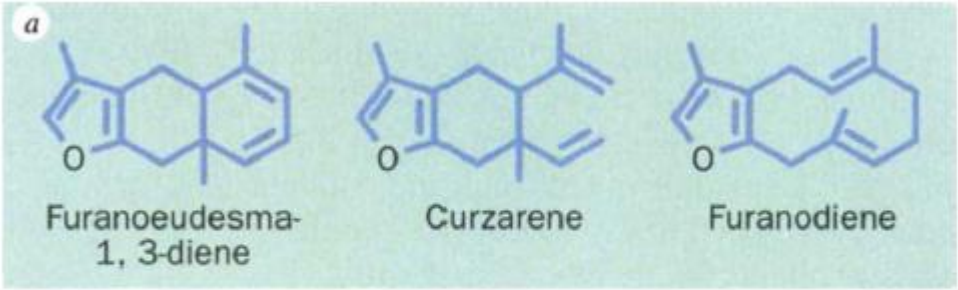
La microglia attivata (come in corso di dolore cronico) iperesprime recettori CB2. PEA, con il suo meccanismo cannabinoide di entourage, e β-cariofillene, mediante l'agonismo diretto sui recettori CB2, agiscono sinergicamente nella modulazione della microglia attivata

Mirra

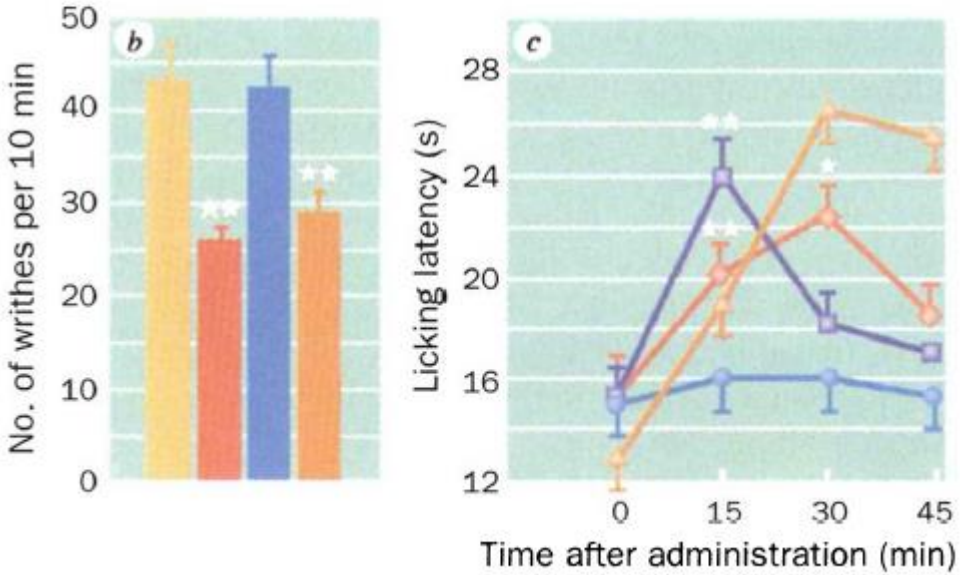
Gommoresina ad attività analgesica per interazione con i recettori oppioidi



La mirra è una gommoresina, secreta dal tronco e dai rami della Commiphora myrrha, arbusto della famiglia delle Burseraceae diffuso in Asia sudoccidentale, Africa nordorientale e penisola arabica.
Studi sperimentali hanno mostrato che questa resina possiede attività analgesica, anestetica, antimicrobica e antiinfiammatoria. ***I principali composti bioattivi sono i furanodieni: furanoeudesma-1,3-diene e curzerene****.*



La mirra ha significativamente ridotto le contorsioni muscolari addominali indotte dalla somministrazione intraperitoneale di acido acetico (writhing test).
L'effetto è stato è completamente revertito dalla somministrazione di naloxone suggerendo un'**interazione della mirra con i recettori MOP oppioidi.**

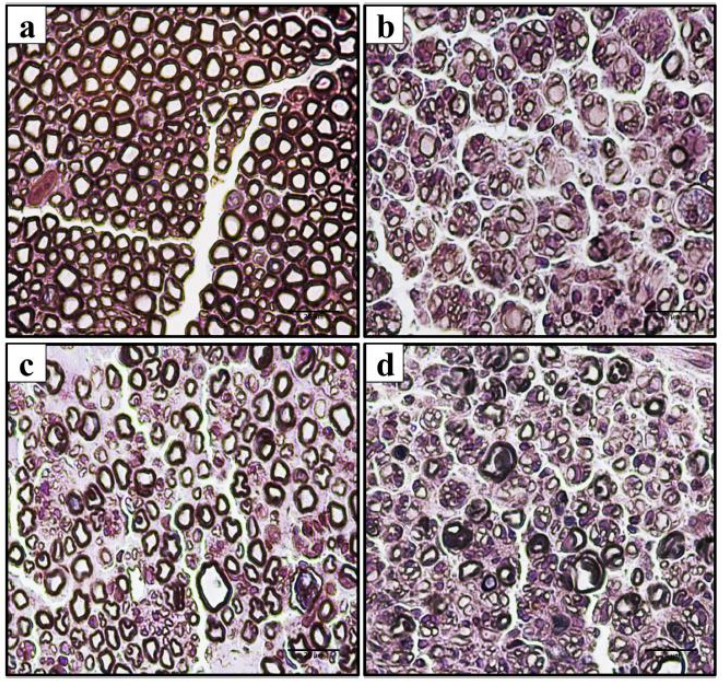


Dolara et al., Analgesic effects of myrrh. Nature. 1996 379(6560):29.

Acido carnosico

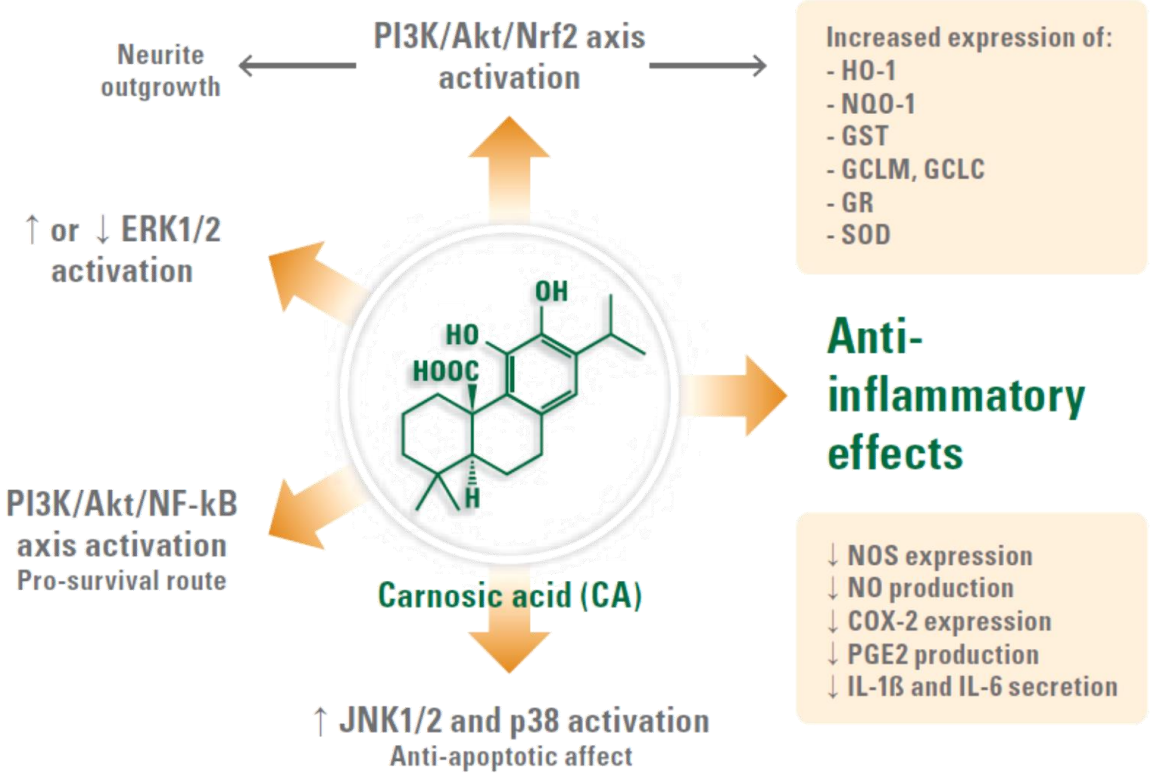
Meccanismo d'azione multiplo nella controllo del dolore neuropatico e nella protezione delle fibre nervose.

Acido carnosico e carnosolo sono fra i maggiori diterpeni del Rosmarinus officinalis. L'acido carnosico è stato riconosciuto come responsabile del 90% delle attività farmacologiche di questo fitoterapico con ***proprietà anti-ossidanti, anti-infiammatorie e neuroprotettive.***

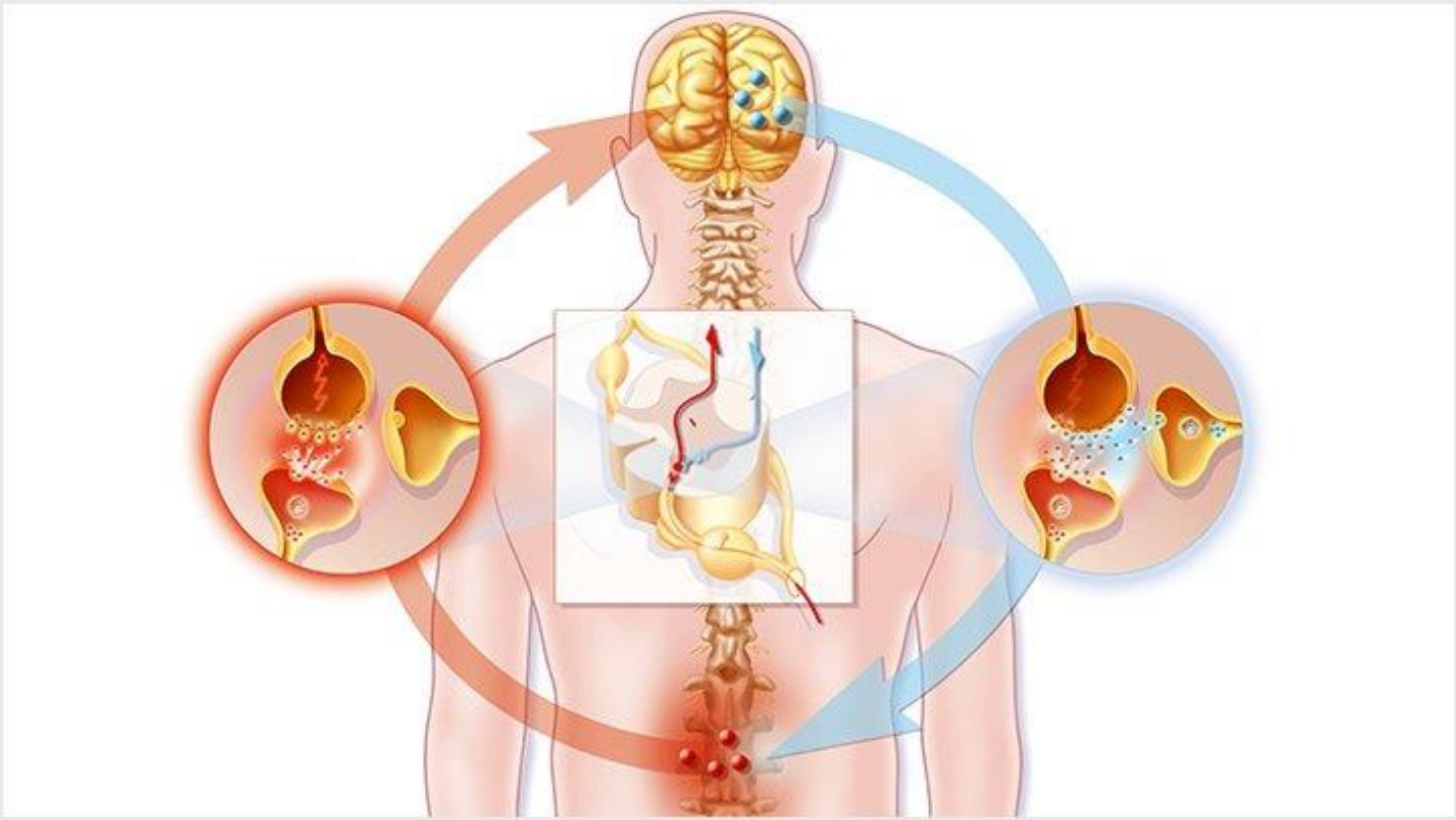


Un estratto di Rosmarinus officinalis ad alta concentrazione di acido carnosico ha dimostrato effetto anti-neuropatico e neuroprotettivo in un modello di costrizione cronica del nervo sciatico (CCI) riducendo il dolore ma anche la degenerazione della fibra nervosa.

Meccanismi d'azione dell'acido carnosico alla base dell'effetto antinocicettivo, antinfiammatorio e neuroprotettivo



Di Cesare Mannelli L et al, Sci Rep. 2016 Oct 7;6:34832.



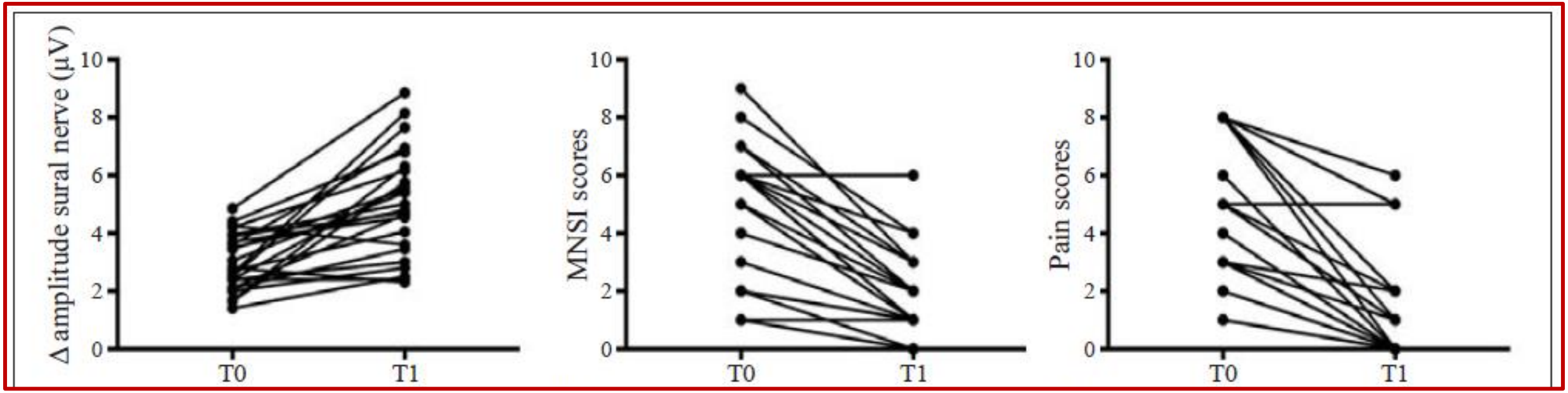
Esperienza clinica con nutraceutici di combinazione nella gestione del dolore

Observational clinical and nerve conduction study on effects of a nutraceutical combination on painful diabetic distal symmetric sensory-motor neuropathy in patients with diabetes type 1 and type 2 – *Semprini et al., Minerva Medica 2018;109:358-62*

- Diagnosi di diabete tipo 1 o tipo 2
- Età >18 anni
- Storia di diabete >1 anno
- Segni e sintomi di DSPN
- 25 pazienti arruolati
- Follow-up: 16 settimane

RISULTATI

- **> AMPIEZZA NCS = MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALITÀ ASSONALE = <u>NEUROPROTEZIONE</u>**
- **MIGLIORAMENTO MNSI = MIGLIORAMENTO DEI SEGNI E SINTOMI CLINICI**
- **< VAS = MINORE DOLORE**
- **NESSUN EVENTO AVVERSO SEGNALATO = BUONA TOLLERABILITÀ**



Ampiezza NCS **Punteggio MNSI** **VAS**

Short-term efficacy of a fixed association of palmitoylethanolamide and other phytochemicals as add-on therapy in the management of chronic pain in elderly patients: a real-world retrospective study – *Gianni et al., Geriatric Care 2018;4:7177*

CRITERI DI INCLUSIONE

- età ≥ 65 anni
- dolore cronico (durata ≥3 mesi)
- NRS ≥4

PERIODO DI RILEVAZIONE: 6 settimane

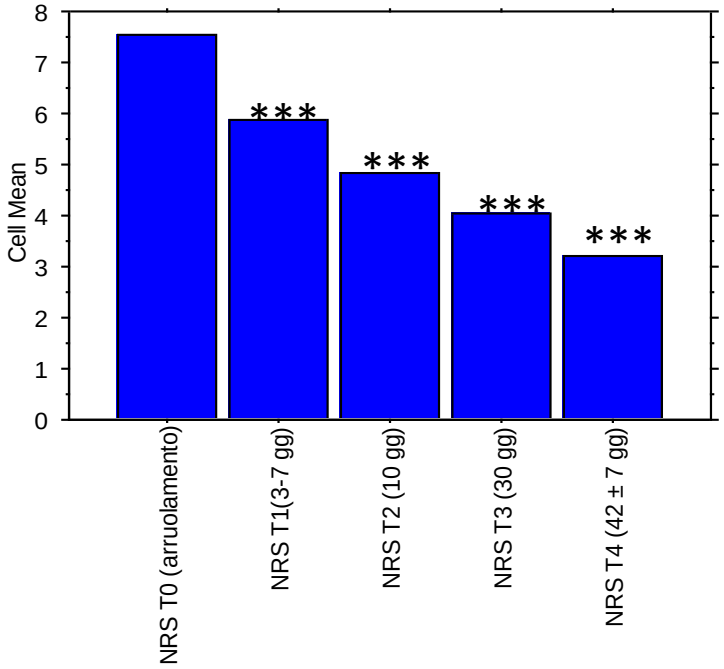
CARATTERISTICHE

Il 90% dei pazienti esaminati riceveva terapia nutraceutica in combinazione a trattamenti farmacologici (paracetamolo, paracetamolo/codeina, tramadolo, ossicodone/naloxone, duloxetina, pregabalin, gabapentin, lidocaina per applicazioni locali)

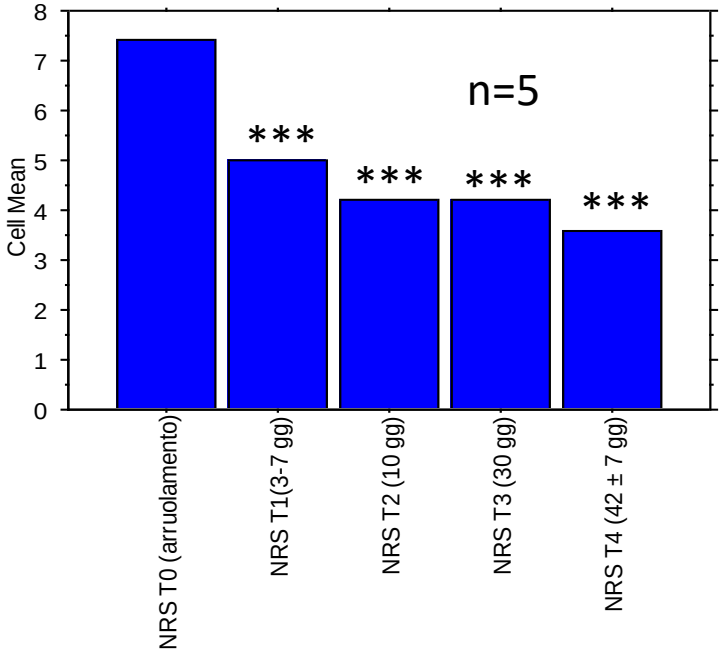
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients at baseline (n=47).

Variable	Mean (± s.d.) *or* n (%)
Age, years	78±9
Female sex	28 (60%)
Pain, NRS	7.5±1.8
Pain duration:	
3 months	5 (11%)
4-6 months	4 (8%)
7-12 months	7 (15%)
>12 months	31 (66%)
Painful condition or disorder:	
Arthrosis	7 (36%)
Fibromyalgia	2 (4%)
Fracture	2 (4%)
sLow back pain	7 (15%)
Diabetic neuropathy	6 (13%)
Post-herpetic neuralgia	3 (6.5%)
Radiculitis	10 (21.5%)
Analgesic treatment:	
NSAIDs	5 (11%)
Aminoacetophenone alone	6 (13%)
Aminoacetophenone and tramadol	5 (11%)
Aminoacetophenone and codeine	4 (8%)
Oxycodone/naloxone	2 (4%)
Duloxetine	2 (4%)
Pregabalin	8 (17%)
Vit B12	1 (2%)
Lidocaine patch	1 (2%)
None	13 (28%)

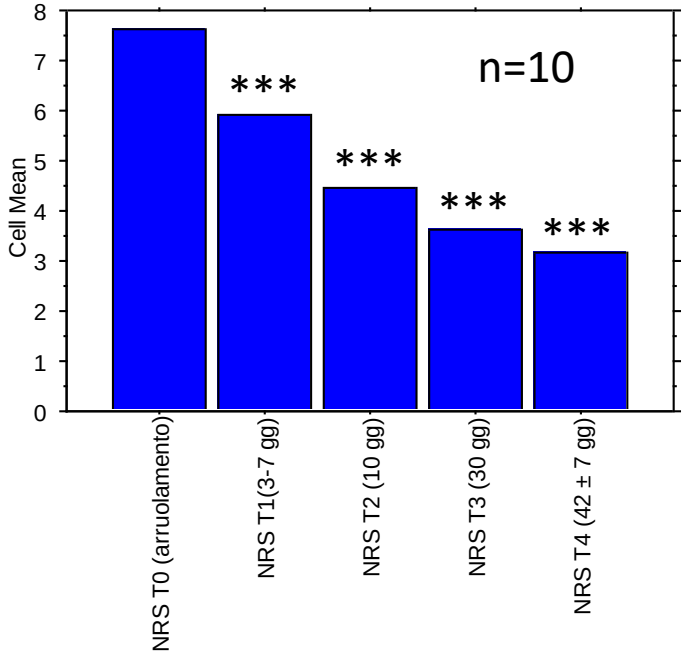
- Riduzione NRS anche nel sottogruppo trattato solo con nutraceutico (n=5) o con nutraceutico e paracetamolo al bisogno (n=10)
- Miglioramento delle capacità funzionali (miglioramento dei punteggi ADL e IADL)
- Miglioramento della qualità di vita
- NESSUN EVENTO AVVERSO che abbia condotto alla sospensione del trattamento
- PGIC: Il 94% dei pazienti osservati ha ritenuto il trattamento «efficace» (71%) o «molto efficace» (23%). Il 100% dei pazienti che assumevano solo nutraceutico ha ritenuto il trattamento «efficace»



NRS totale



NRS solo nutraceutico



NRS nutraceutico + paracetamolo a.b.

Valutazione osservazionale dell’effetto a breve termine di un’associazione fissa a base di PEA ed estratti vegetali nella gestione del dolore cronico in anziani ricoverati in riabilitazione

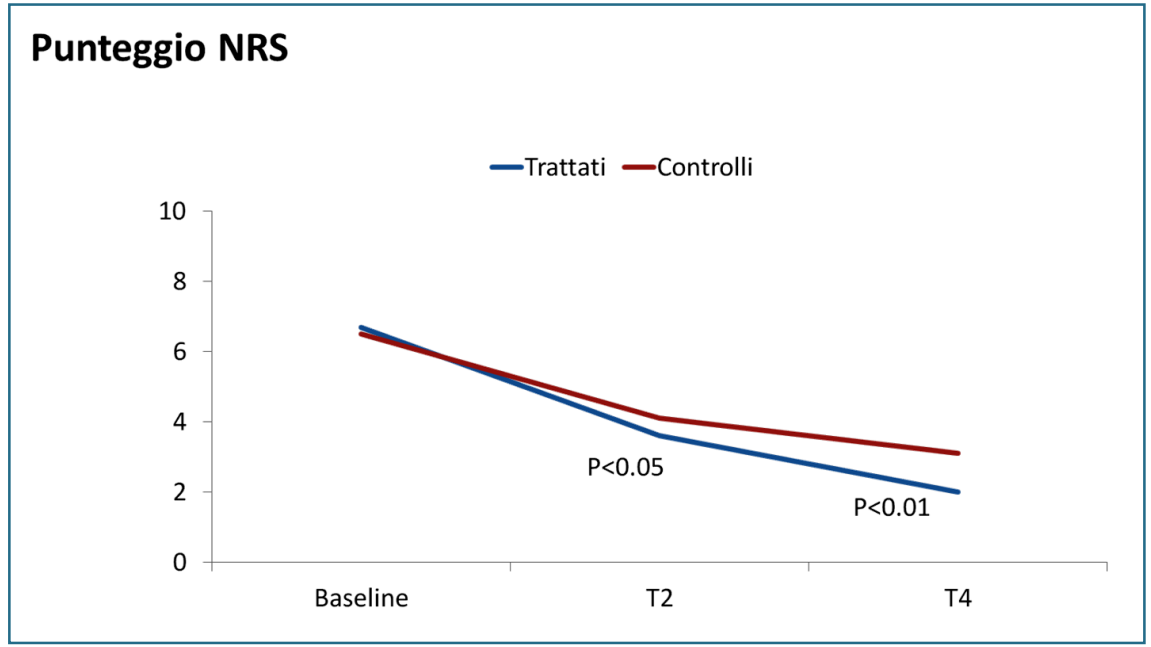
Obiettivo: valutare la risposta alla supplementazione con un’associazione fissa di Palmitoiletanolamide 600 mg, Commiphora myrrha 50 mg, Piper nigrum 13.4 mg (di cui 10 mg di β-cariofillene) e Rosmarinus officinalis 30.8 mg, in anziani ricoverati presso l’unità di riabilitazione geriatrica del CeMI con dolore cronico di varia origine ed NRS ≥4.

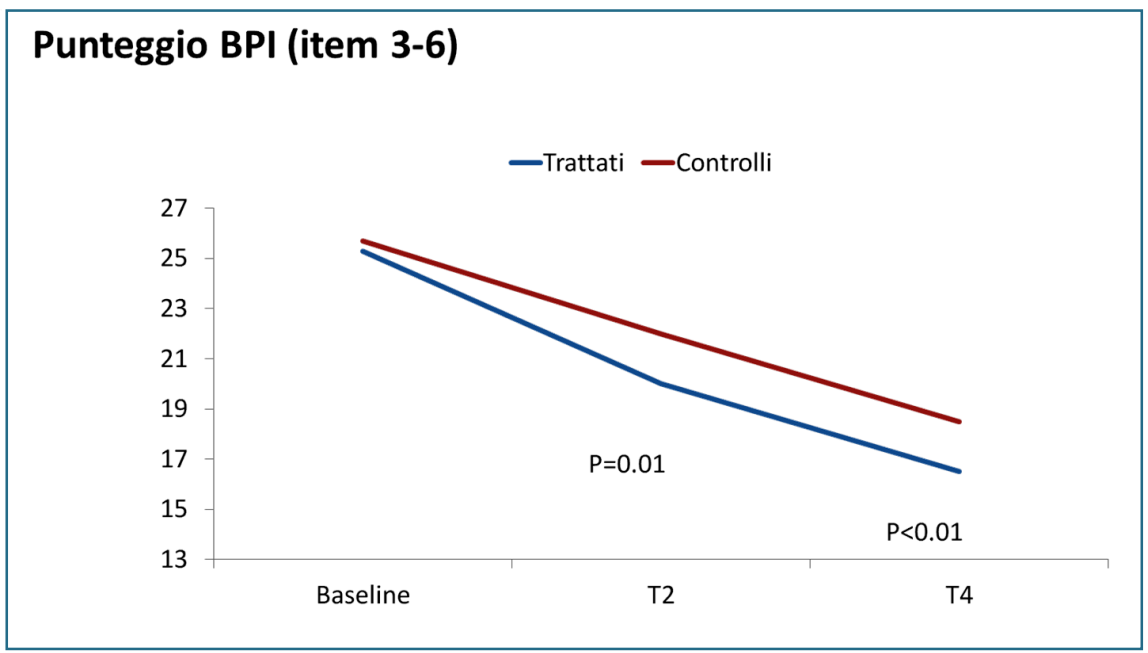
Posologia: 1 cp b.i.d. (intervento e controllo)

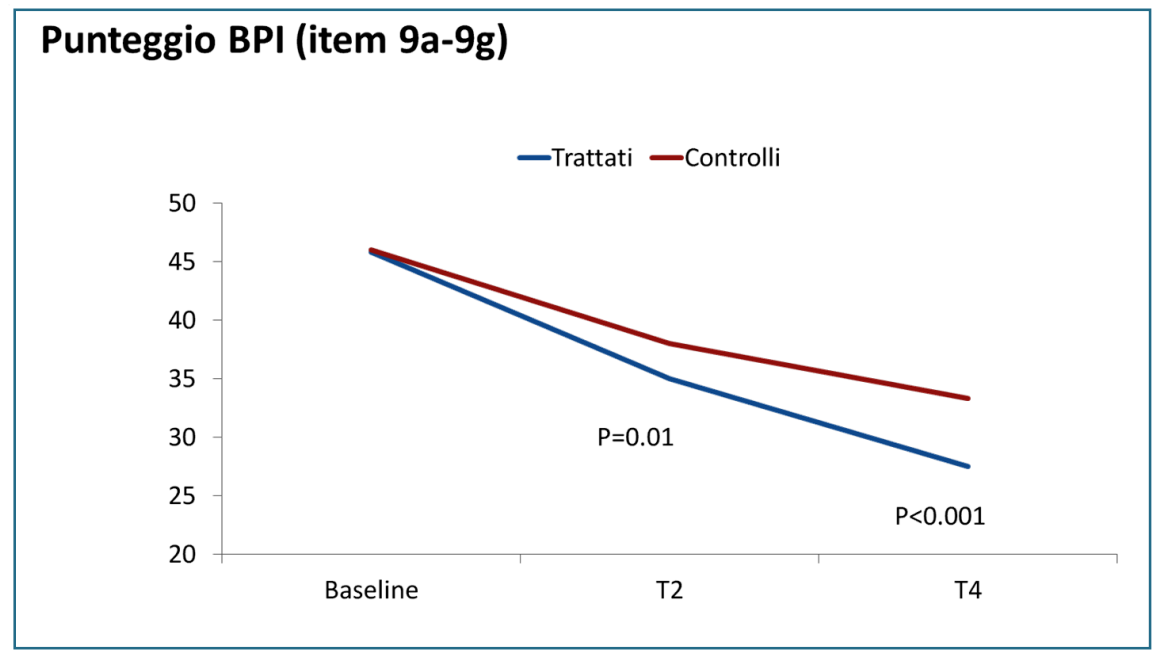
Misure di esito: intensità del dolore (NRS e BPI); percezione positiva del paziente (PGIC, patient global impression of change scale)

Time-points: baseline (T0), ogni 7 giorni per 4 settimane (T1-T4)

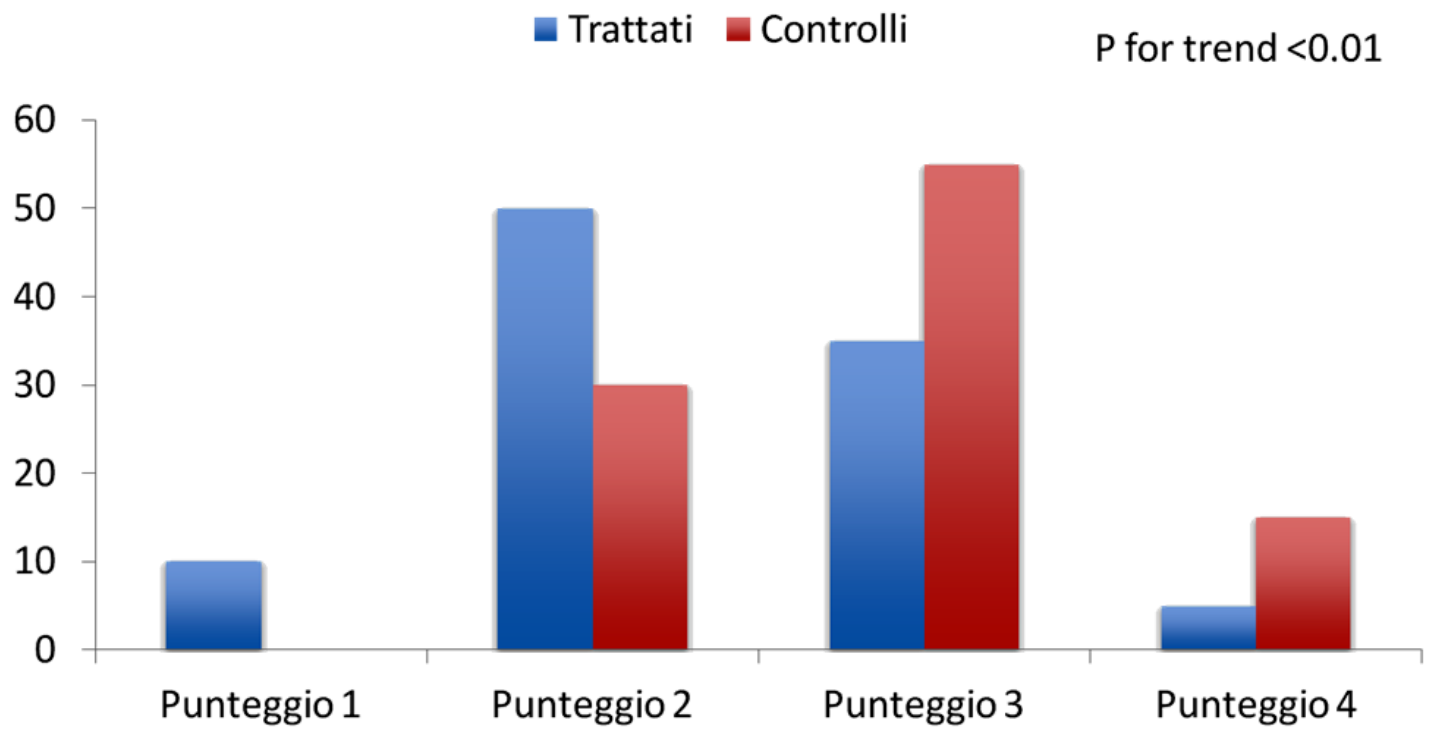
Characteristics	Total Sample (n=40)	Intervention (n=20)	Control (n=20)	*p*
Age (years)	76.2 ± 8.6	77.3 ± 9.5	75.5 ± 7.6	0.42
Gender (male)	20 (50)	20 (50)	20 (50)	0.62
Number of diseases	4.7 ± 2.2	4.7 ± 2.2	4.7 ± 2.2	0.13
Number of medications	6.7 ± 2.9	6.3 ± 2.9	7.2 ± 2.9	0.35
BMI (Kg/m^2)	27.2 ± 4.2	28.0 ± 5.1	26.5 ± 5.9	0.28
Mini Mental State examination	23.8 ± 5.4	23.2 ± 5.7	24.4 ± 5.1	0.51
Barthel index	29.2 ± 12.4	29.9 ± 12.7	28.5 ± 9.6	0.72
Mini Nutritional Assessment	9.7 ± 2.4	9.7 ± 2.4	9.7 ± 2.4	0.13
Insulin (IU/ml)	8.8 ± 5.3	9.4 ± 5.8	8.1 ± 4.8	0.43
Pain NRS	6.6 ± 1.3	6.7 ± 1.3	6.5 ± 1.3	0.65
BPI items 3-6	25.5 ± 3.2	25.3 ± 3.1	25.7 ± 3.3	0.70
BPI items 9a-9g	45.9 ± 3.5	45.8 ± 3.9	46.0 ± 3.2	0.86


Punteggio NRS
Trattati
Controlli
10
8
6
4
2
0
P<0.05
P<0.01
Baseline
T2
T4


Punteggio BPI (item 3-6)
Trattati
Controlli
27
25
23
21
19
17
15
13
P=0.01
P<0.01
Baseline
T2
T4


Punteggio BPI (item 9a-9g)
Trattati
Controlli
50
45
40
35
30
25
20
P=0.01
P<0.001
Baseline
T2
T4

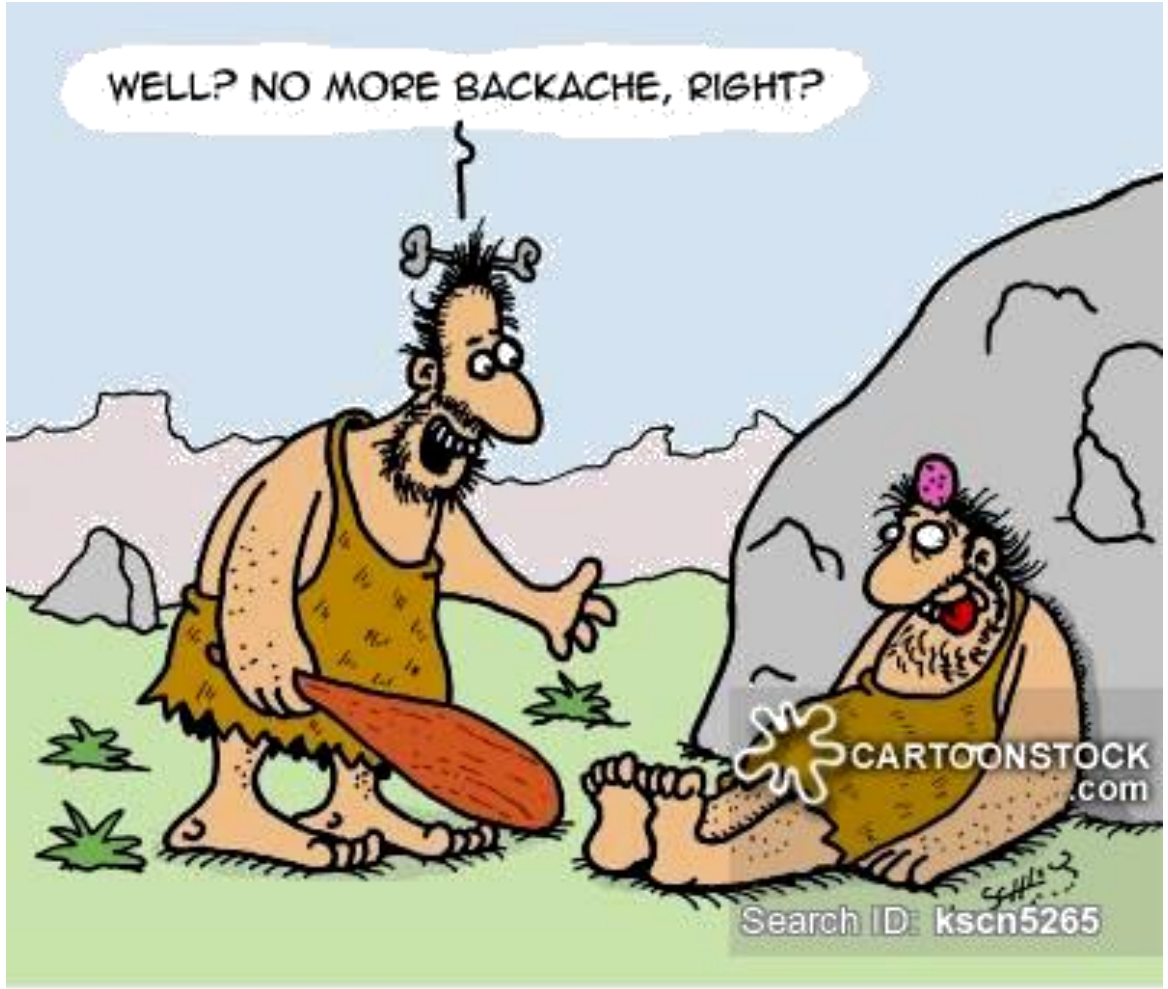
Percentuali nel punteggio PGIC al follow-up finale nei trattati e nei controlli (1=estremamente migliorato; 2= molto migliorato; 3=minimamente migliorato; 4= invariato)



Conclusioni

- I NTC possono risultare utili come coadiuvanti della terapia farmacologica (add-on o washout).
- Possono rappresentare una risorsa nelle forme dolorose di intensità lieve.
- Sono generalmente ben tollerati e presentano un basso rischio di interazioni farmacologiche.
- Sono di norma ben“accettati” per la loro natura di integratori alimentari.

- I dati disponibili non sono sufficienti per determinarne l’effettiva efficacia.
- Il costo può rappresentare un ostacolo alla diffusione dei NTC.



THE FIRST PHYSIOTHERAPIST...

emanuele.marzetti@policlinicogemelli.it