



RICHIESTO ACCREDITAMENTO ECM PER LA FIGURA
PROFESSIONALE DI OSTETRICA

L'INTEGRAZIONE COME SUPPORTO NELLA PATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO

FERRARA 21 NOVEMBRE 2015

DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
**U.O.C. OSTETRICA E
GINECOLOGIA
VALDAGNO (VI)**

REGIONE DEL VENETO
Azienda Unità Locale
Socio Sanitaria
OVEST VICENTINO



La sanità che ti sta vicino.

PATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO

- **PUO' ESSERE MOLTEPLICE: DANNO ANATOMICO, DANNO FUNZIONALE, SINTOMO GENITALE, SINTOMO URINARIO**
- **UNA IMPORTANTE COMPONENTE DELLA PATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO E' QUELLA DOLOROSA CHE PUO' ESSERE RICONDOTTA ANCHE AL CAMPO DEL DOLORE PELVICO CRONICO**



DOLORE PELVICO CRONICO (CPP)

- *“Esperienza sensoriale soggettiva definita come spiacevole localizzata alla pelvi, ricorrente o costante di durata maggiore ai 6 mesi”*
- Dati Epidemiologici discordanti

Estrema soggettività del sintomo doloroso

Mancanza di Standardizzazione nella riproducibilità dei dati

- Prevalenza tra il 3,8% e il 40% nella popolazione generale
- Costi stimati (USA) negli Outpatients 881,5 milioni di dollari annui



EZIOPATOGENESI DEL CPP

○ *Cause genitali:*

Endometriosi associata a CCP ; Aderenze sia endometriotiche sia da esiti di processi flogistici pelvi-annessiali ; Annessiti; Sindrome vaginale dolorosa; dolore vulvare.

○ *Cause gastro-intestinali:*

Sindromi ansiogene, colon irritabile, rettocolite ulcerosa; morbo di Chron,

○ *Cause urologiche:*

Endometriosi vescicale , calcolosi dell'uretere, cistite interstiziale,

○ *Cause neurologiche:*

Neuriti,

○ *Cause muscolari:*

Sindrome miofasciale,

○ *Altre:*

Vascolari, Cutanee; Psichiatriche,



PATOGENESI DEL DOLORE

- Il dolore pelvico cronico appartiene alla categoria dei dolori *viscerali* ma con 2 componenti



Viscerale propriamente detta:

- è un dolore diffuso, difficile da localizzare in un organo specifico
- Controllo continuo dal Sistema Autonomico che altera l'esperienza dolore

Gli stimoli nocicettivi vengono trasmessi da fibre afferenti che mediano gli stimoli sia viscerali che somatici al midollo in modo convergente (convergenza viscerosomatica)



Somatica riferita alle strutture della pelvi:

- Può essere accuratamente localizzato nell'area interessata

I sintomi si sovrappongono nelle 2 componenti, e quindi il dolore riferito è spesso aspecifico

Georgine Lamvu, MD, MPH and Steege J.F, MD. The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2006;13:516-522..

Al-Chaer ED, Westlund KN, Willis WD. Spinal pathways for colorectal input into the solitary nucleus. Neurosci Abst 1997: 2350.



Guidelines on Chronic Pelvic Pain

D. Engeler (chair), A.P. Baranowski, J. Borovicka,
A. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink,
A. van Ophoven, Y. Reisman, A.C. de C. Williams

**Dolore
Pelvico
Cronico**

**Infiammazione e Neuropatia a livello
periferico**

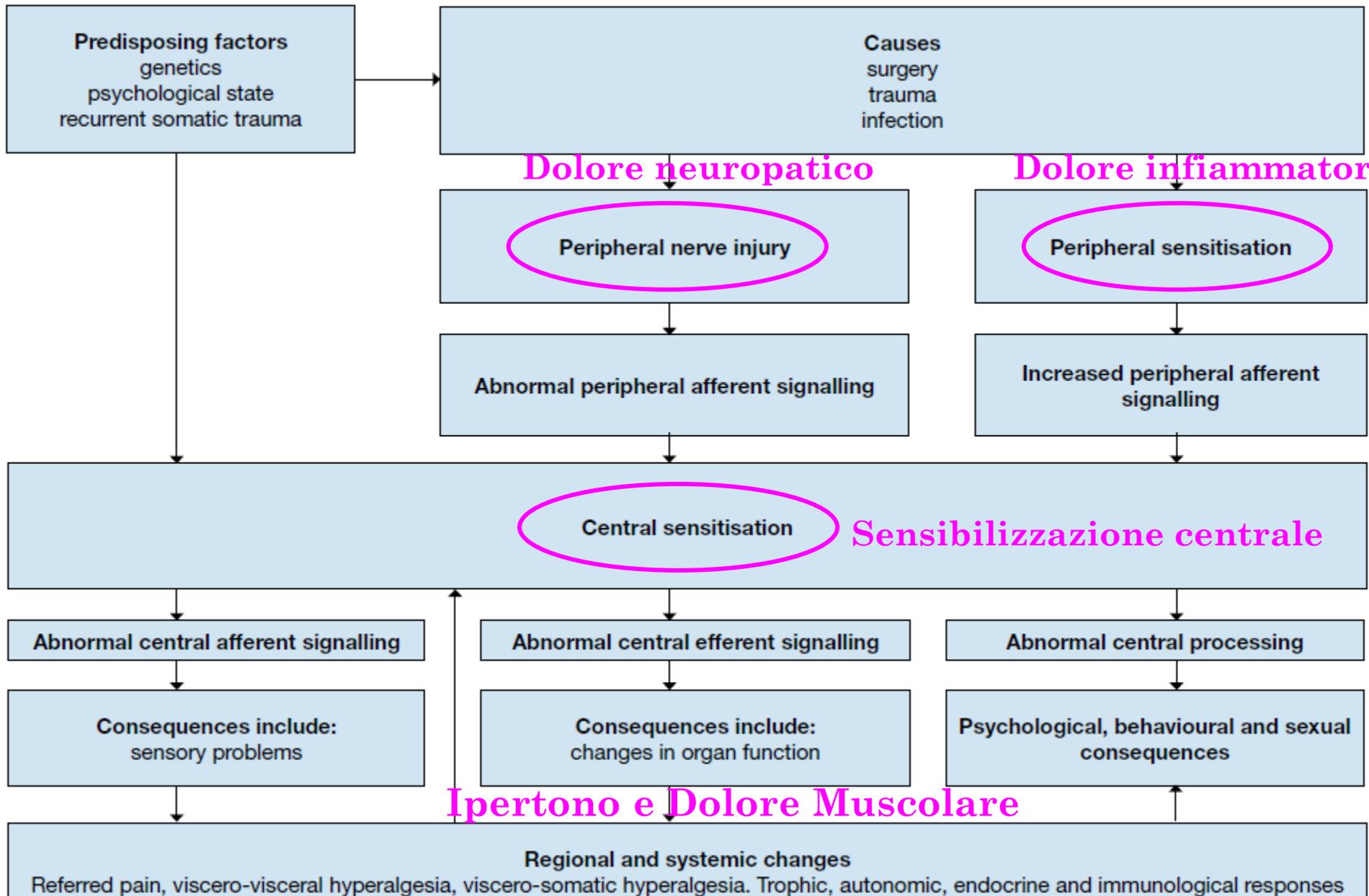
Sensibilizzazione Centrale

Ipertono e Dolore Muscolare

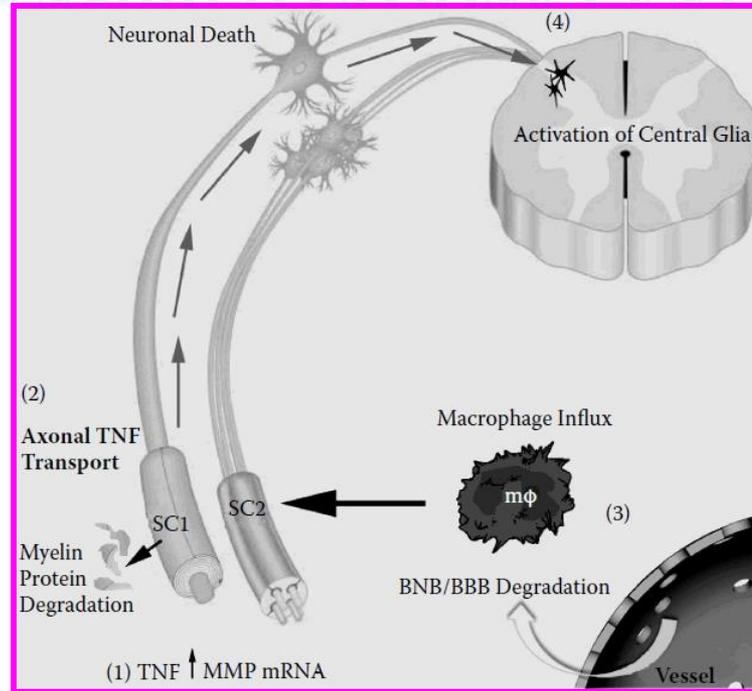


LINEE GUIDA DOLORE PELVICO CRONICO 2014

Figure 1: Predisposing factors & causes associated with central and peripheral mechanisms



DOLORE PELVICO CRONICO: LESIONE NERVOSA/INFIAMMAZIONE PERIFERICA E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE



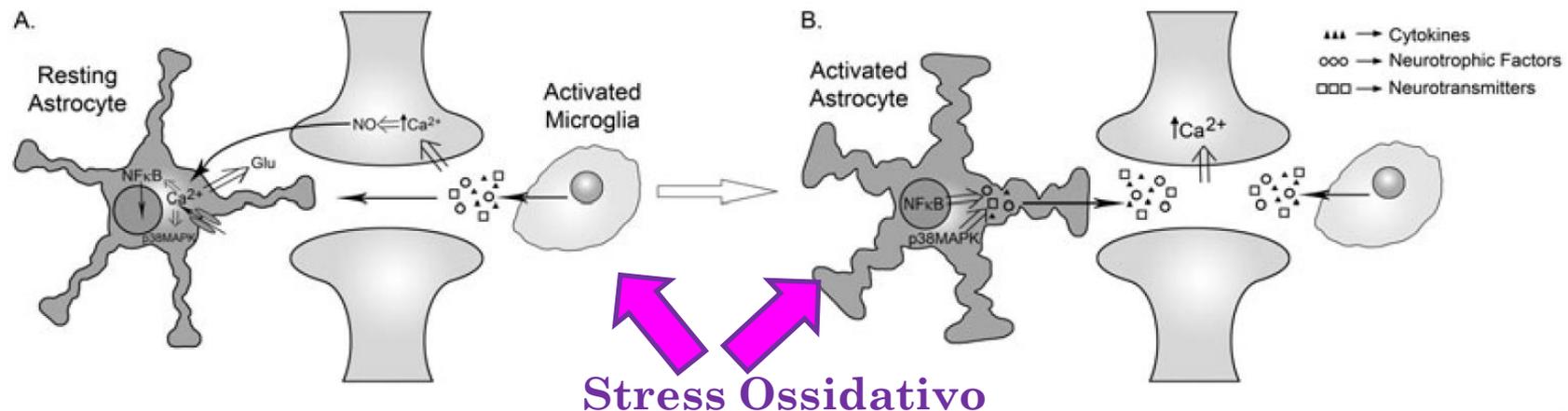
Il dolore pelvico cronico può essere affrontato a due livelli: **periferico e centrale**. A livello **periferico** si può agire sulla **lesione nervosa** e/o sull'**infiammazione**, mentre a livello **centrale** si può agire sulla **infiammazione spinale** attivata dal dolore cronico. **Lo stress ossidativo** è un **fattore patogenetico importante** sia a **livello centrale che periferico**.

INFIAMMAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain

Pain Practice 2010; 10(3):167-184

Ricardo Vallejo, MD, PhD^{*†§}; Dana M. Tilley, MS^{*†}; Laura Vogel, PhD[†];
Ramsin Benyamin, MD^{*†‡§}



La **microglia**, attivata dalla presenza di **citokine** quali **TNF-α**, **IL-1** e **IL-6**, propaga l'infiammazione nervosa a livello del midollo spinale. Questo processo determina **sensibilizzazione spinale**, che rende il **dolore più severo** e ne determina **cronicizzazione**.

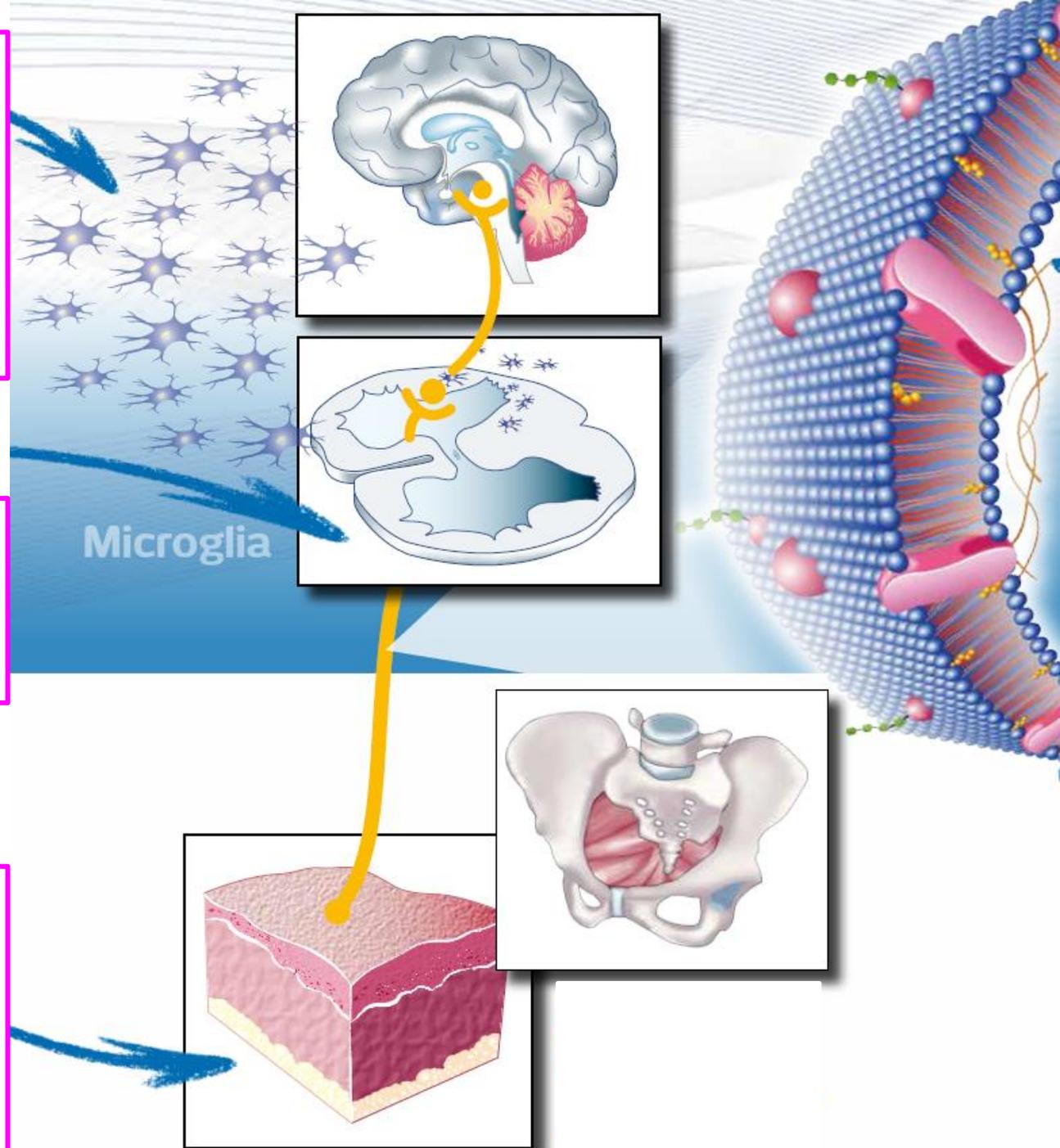
2. Sensibilizzazione centrale:

La microglia si attiva in caso di dolore cronico e questo determina l'insorgere di una sensibilizzazione spinale

1. Sensibilizzazione periferica:

Neuropatia e/o
Infiammazione

3. Contrattura: Il dolore causa contrattura della muscolatura pelvi-perineale. La contrattura a sua volta determina dolore muscolare



CPP E QUALITA' DELLA VITA

- LE DONNE AFFETTE DA CPP SONO AD ALTISSIMO RISCHIO PER PROBLEMATICHE DI ORDINE PSICOLOGICO E PSICHIATRICO: L'INSODDISFAZIONE VERSO LE CURE PROPOSTE PORTA FREQUENTEMENTE LA DONNA ALL'ABBANDONO NEL FOLLOW-UP ANCHE CON LA PERSISTENZA DEL SINTOMO!
- LA NOXA PATOGENA CHE SCATENA IL DOLORE PORTA NEL TEMPO ALLA MODIFICAZIONE DEL TIPO DI DOLORE CHE DIVENTA DA DOLORE ACUTO A IPERALGESIA A DOLORE NEUROPATICO PERSISTENDO NEL TEMPO E DIVENTANDO CRONICO
- ALLEVIARE IL DOLORE MIGLIORA LA QUALITA' DELLA VITA DELLE PAZIENTI



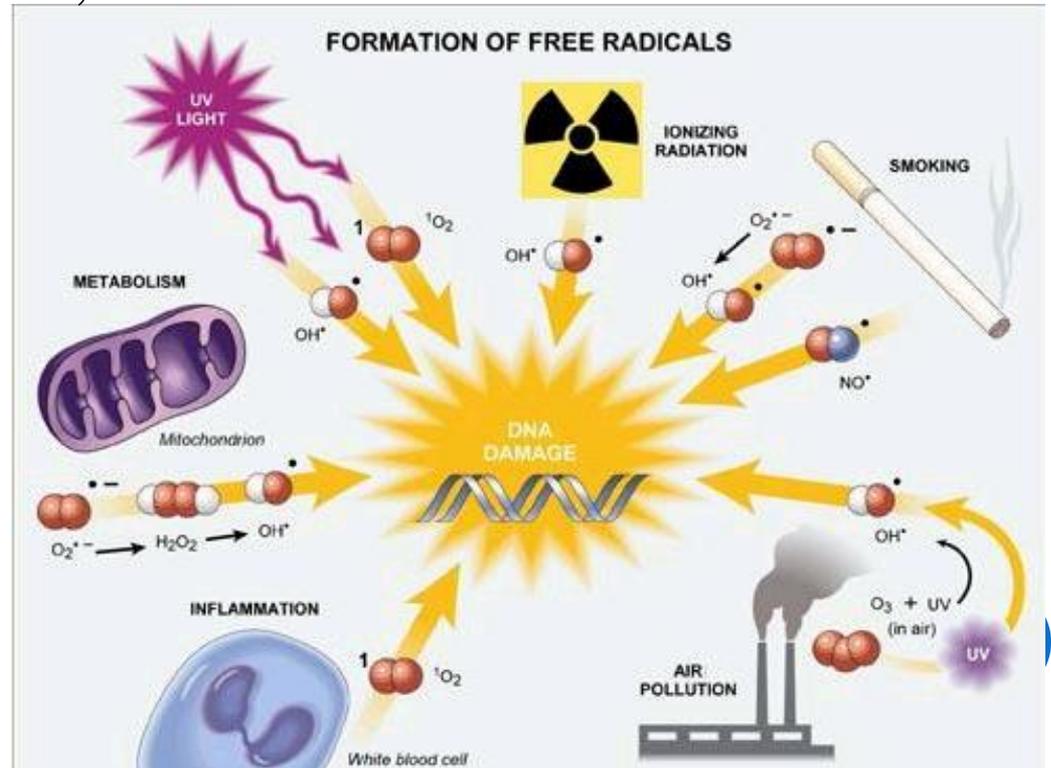
ANTIOSSIDANTI E STRESS OSSIDATIVO

- L'ossidazione è una reazione chimica che trasferisce elettroni da una sostanza ad un ossidante e queste reazioni possono produrre radicali liberi. Gli antiossidanti terminano le reazioni di ossidazione facendo ossidare se stessi e prevenendo la formazioni di radicali liberi che danneggiano le cellule.
- L' **Acido alfa lipoico** e diverse altre sostanze appartengono alla famiglia degli antiossidanti: sostanze cioè capaci di rallentare o prevenire l'ossidazione di altre sostanze.
- Le reazioni di ossidazione sono alla base della vita ma possono essere dannose, perciò gli organismi viventi si sono dotati di antiossidanti.
- Lo stress ossidativo è una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico, in un organismo vivente, fra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti. **E' ALLA BASE DI SVARIATE PATOLOGIE: VASCOLARI, INFIAMMATORIE DEGENERATIVE**

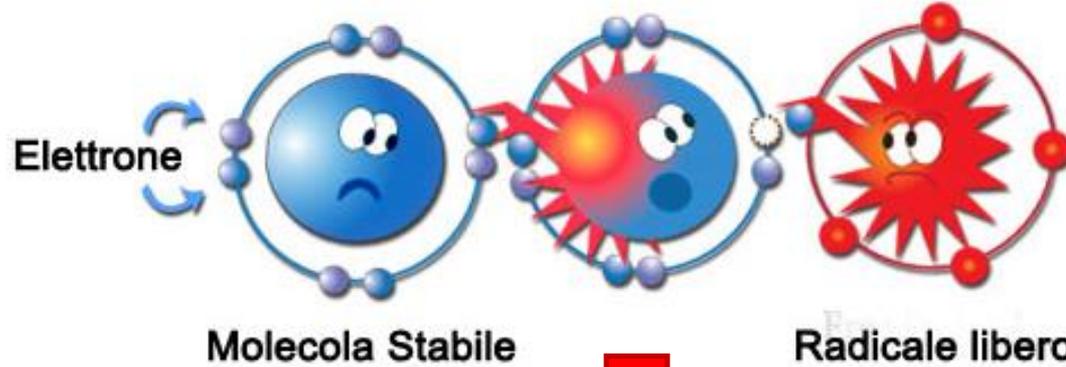


Quali condizioni aumentano lo stress ossidativo?

Questo squilibrio può crearsi in seguito ad una eccessiva presenza di ossidanti (conseguenza di **infiammazione, diabete, fumo, obesità, alcol, farmaci, inquinamento, radiazioni**) o ad una carenza di antiossidanti endogeni che si verifica ad esempio con una **dieta squilibrata**, con l'**aumentare dell'età** o in **patologie infiammatorie croniche**. Anche la **gravidanza**, che è caratterizzata da un importante aumento dei processi metabolici, determina un aumento dello stress ossidativo.



Le conseguenze dello Stress Ossidativo



L'**infiammazione** è la prima conseguenza dello stress ossidativo.

INFIAMMAZIONE



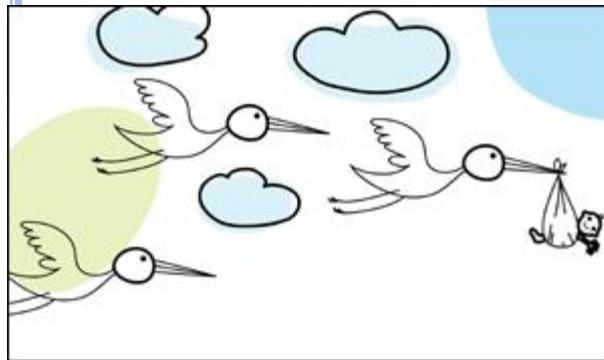
Lo stress ossidativo aggredisce inoltre in modo particolare il **tessuto nervoso**, sia periferico che centrale, ed è dunque coinvolto nella patogenesi di **neuropatie periferiche** e **neurodegenerazione**.

ANTIOSSIDANTI = ANTIINFIAMMATORI

PATOLOGIE GINECOLOGICHE CORRELATE A STRESS OSSIDATIVO

➔ **Dolore pelvico cronico:**

- Endometriosi
- Neuropatia del pudendo
- Vulvodinia



➔ **Infertilità**

➔ **Disturbi legati alla menopausa**

- osteoporosi
- disfunzioni del pavimento pelvico



➔ **Sindrome pre-mestruale**

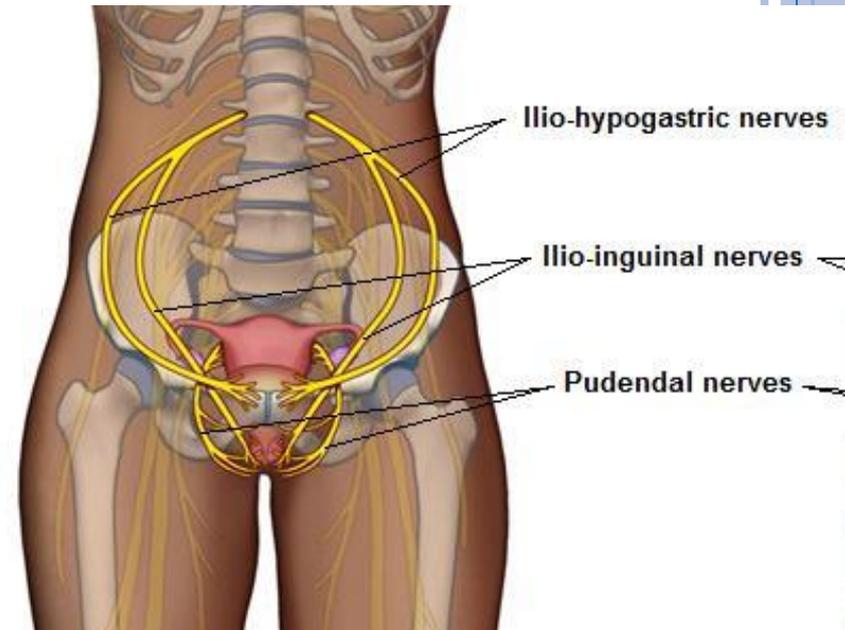


PATOLOGIE GINECOLOGICHE CORRELATE A STRESS OSSIDATIVO

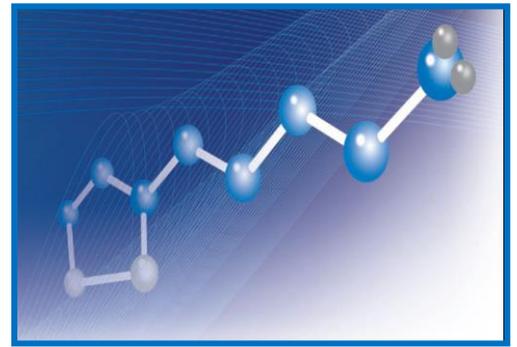
Neuropatie Periferiche

Neuropatie secondarie a gravidanza, puerperio o menopausa e/o che causano dolore pelvico o disfunzioni sessuali o urinarie:

- Neuropatia del nervo pudendo
- Neuropatia genitofemorale
- Neuropatia del nervo pelvico
- Meralgia parestesica
- Sindrome del tunnel carpale
- Sciatalgia



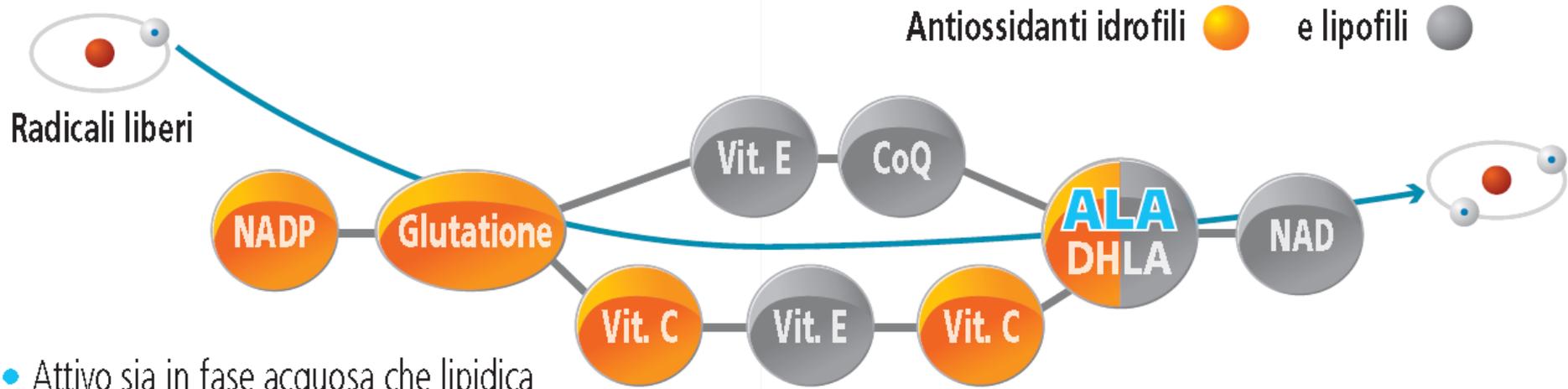
ACIDO LIPOICO (ALA)



- Presente nel nostro organismo anche se in piccole quantità, viene considerato un elemento vitamino-simile, da alcuni è chiamato vitamina N.
- In realtà non può essere considerato una vitamina essenziale poiché il nostro organismo la produce.
- Ne sono ricchi fegato e cuore, carni rosse, broccoli, patate e spinaci.
- Appartiene al gruppo degli antiossidanti ed è liposolubile.
- ALA formulazione orale 600 mg è in alcuni paesi (es: Germania) un Farmaco registrato con indicazione nel trattamento della Neuropatia Diabetica; ALA formulazione orale a dosaggi compresi fra 300 e 800 mg è registrato in Italia come Integratore Alimentare.

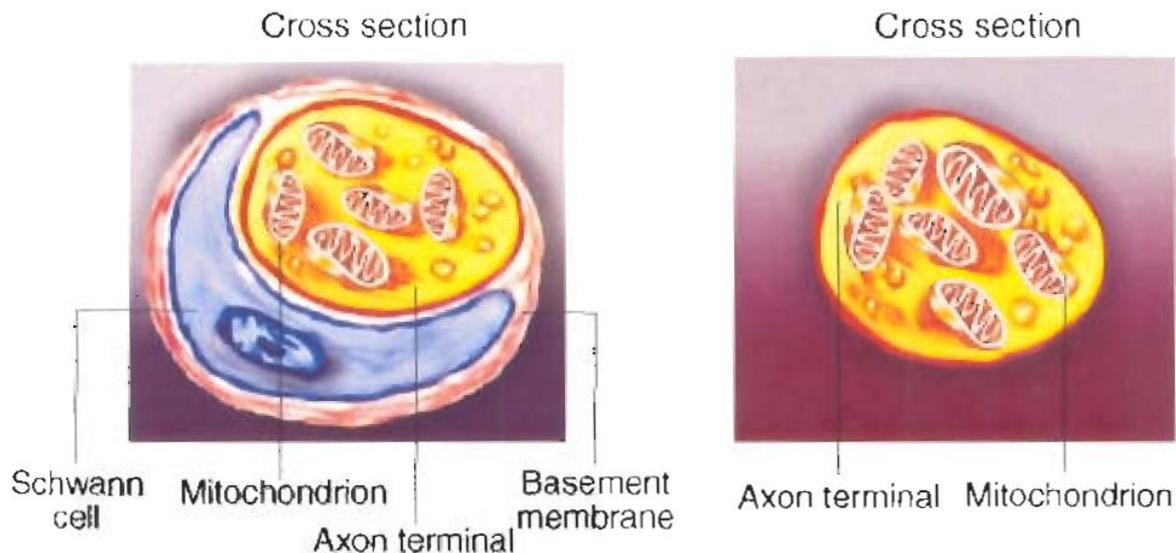
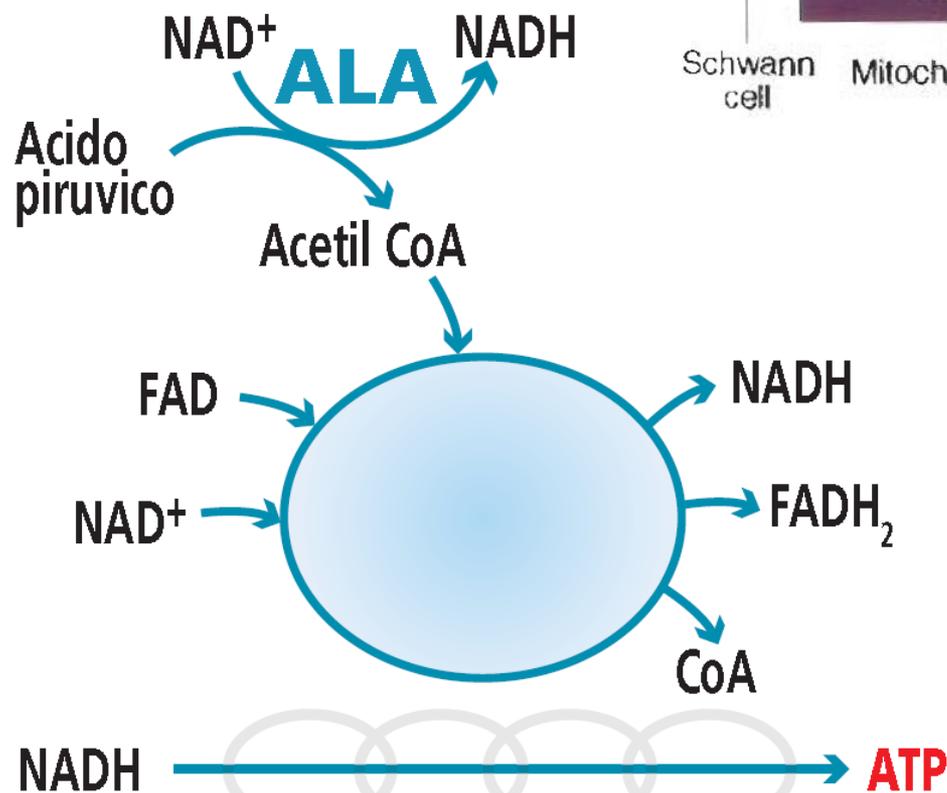


ALA – MECCANISMO D'AZIONE ANTIOSSIDANTE



- Attivo sia in fase acquosa che lipidica
- Antiossidante sia nella forma ossidata che ridotta
- Rigenera altri fondamentali antiossidanti (Vit. E, Vit. C, Glutathione, CoQ)

ALA E METABOLISMO ENERGETICO



Ziegler D. Treat Endocrinol 2004; 3(3):173-189

Ziegler D. Diabetes Care 2008; 31(2):S255-S261

Attività di coenzima del metabolismo energetico per cui aumenta la produzione di ATP e dunque le disponibilità energetiche ed autoriparative del nervo

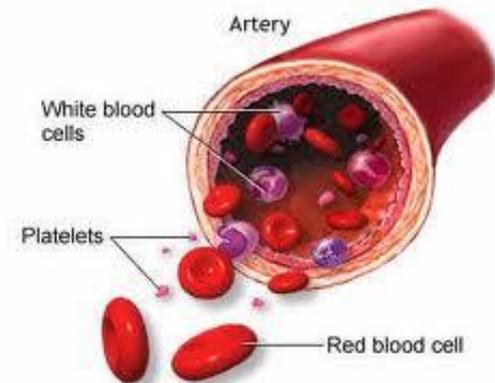
ALA – AZIONI A LIVELLO VASCOLARE E NEUROVASCOLARE

- A livello endoteliale aumenta la concentrazione di NO, ad azione vasodilatatoria
- Inibisce l'espressione delle molecole di adesione VCAM-1 nelle cellule endoteliali, riducendo la capacità di adesione dei monociti-macrofagi
- Riduce significativamente i livelli circolanti di IL-6 e PAI-1 (citochine infiammatorie) e migliora la funzionalità endoteliale in pazienti con sindrome metabolica
- Minimizza i danni da ischemia/riperfusione riducendo i radicali liberi formati in seguito al metabolismo anaerobio

Sola S. et al. *Circulation* 2005;111:343-348

Ziegler D. *Treat Endocrinol* 2004; 3(3):173-189

Kunt et al. *Clin Sci* 1999;96:75-82a



ALA E CPP

- Il dolore pelvico cronico è definito come un dolore nocicettivo o neuropatico che perdura da almeno 6 mesi.
- Fra le cause di dolore pelvico cronico le più comuni sono le neuropatie, in particolare la neuropatia del pudendo, e l'endometriosi. Spesso poi il dolore pelvico è idiopatico e in questo caso si parla di vulvodinia. Si suppone che la vulvodinia possa essere comunque riconducibile a una neuropatia delle fibre terminali che innervano la vulva e che sia correlata a fenomeni di sensibilizzazione centrale.
- I ROS sono agenti causali non solo di dolore neuropatico ma anche di dolore nocicettivo di origine infiammatoria e sono coinvolti nei processi che portano alla sensibilizzazione centrale nel dolore cronico.
- Per questi motivi si può ipotizzare che gli antiossidanti possano avere un effetto positivo non solo nelle neuropatie ma anche in altri tipi di **dolore pelvico cronico** come il **dolore da endometriosi** e la **vulvodinia**.



ANTIOSSIDANTI NEL DOLORE PELVICO CRONICO

Nutrition Research Reviews (2011), page 1 of 8
© The Authors 2010

doi:10.1017/S0954422410000272

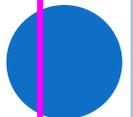
Dietary therapy: a new strategy for management of chronic pelvic pain

Francesco Sesti^{1*}, Talia Capozzolo¹, Adalgisa Pietropoli¹, Marco Collalti¹, Maria Rosa Bollea²
and Emilio Piccione¹

¹*Endometriosis Center, Section of Gynecology and Obstetrics, Department of Surgical Sciences,
Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy*

²*Section of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine,
Tor Vergata, University Hospital, Rome, Italy*

“Gli **antiossidanti** possono migliorare il dolore pelvico cronico senza causare effetti indesiderati.
La terapia con antiossidanti può essere considerata una **nuova efficace strategia per il trattamento a lungo termine del dolore pelvico cronico**”.



ALA NEL DOLORE CRONICO



PAIN® 152 (2011) 28–30

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Topical review

Complementary and alternative medicine in chronic pain

Frank H. Lee, Srinivasa N. Raja*

Division of Pain Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

This review aims to provide a brief overview of several popular CAM therapies involving various chronic pain states with an emphasis on neuropathic pain. We selected the most representative and highest quality of evidence for each therapy and provided a succinct summary and grades of recommendation based on the criteria by University of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [25].

mic medications concomitantly. The evidence for the use of ALA in distal symmetrical polyneuropathy is good with relatively large RCTs (Level A recommendation).

Acido alfa-lipoico: Livello A di raccomandazione

Acetil-carnitina: Livello B di raccomandazione

Vitamina E: Livello B di raccomandazione

Dieta ed esercizio: Livello C di raccomandazione



NEUROPATIA PERIFERICA

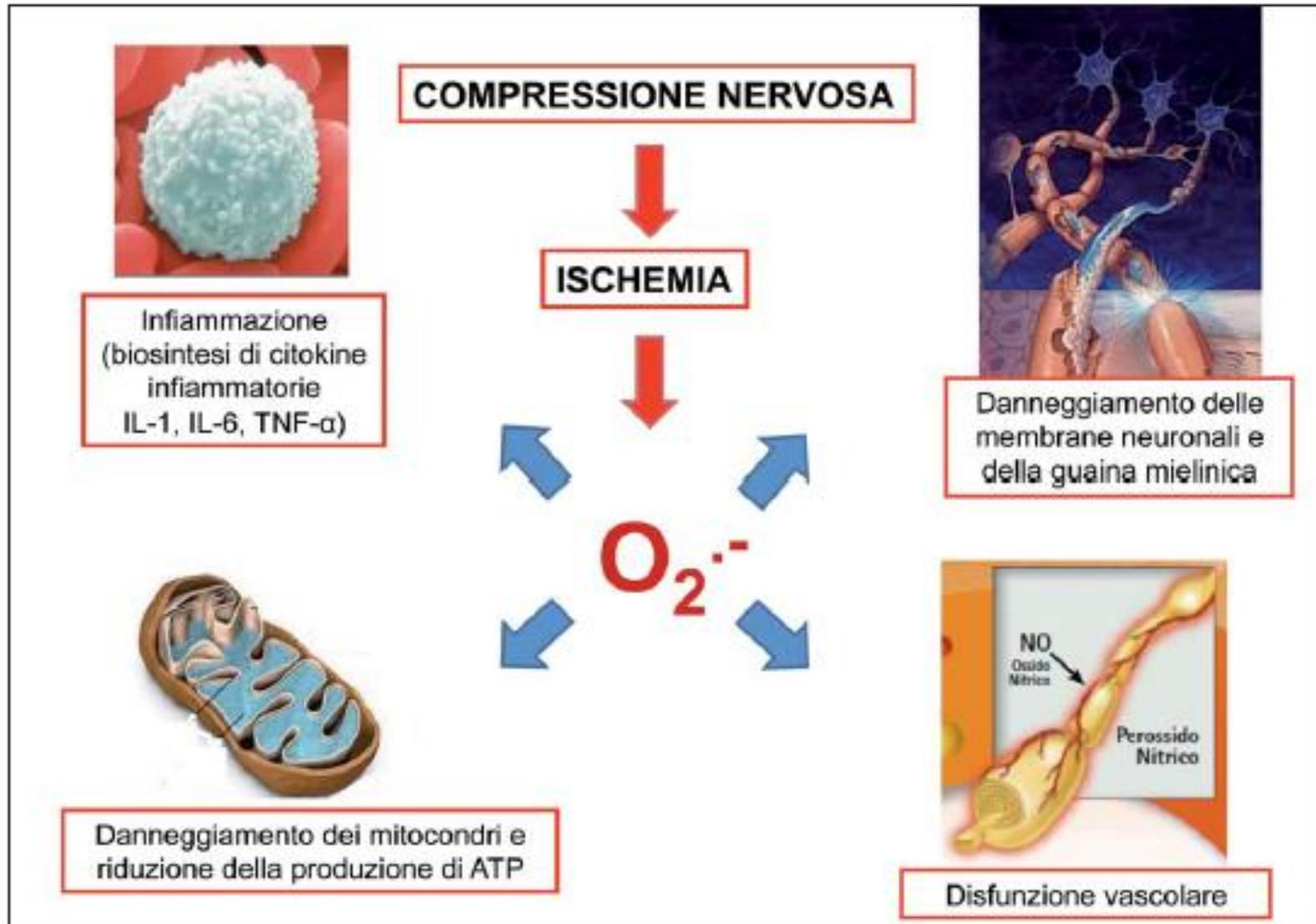


Fig. 5 - Neuropatie periferiche e stress ossidativo.

NEUROPATIA PERIFERICA

- L'infiammazione del nervo e le lesioni degenerative che ne derivano sono responsabili del dolore neuropatico e della perdita di funzionalità della trasmissione nervosa (riduzione della velocità di conduzione nervosa, disestesie e deficit autonomici).
- Questo spiega perché tra le molecole più studiate per ridurre l'infiammazione del nervo vi **l'acido alfa-lipoico (ALA)**, potente antiossidante.



ALA nelle Neuropatie

- I primi studi sostenevano l'efficacia dell'acido lipoico nel trattamento della neuropatia diabetica, ora esistono diversi contributi che lo propongono invece come efficace anche nel trattamento di altre neuropatie

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2009; 13: 133-139

Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid

G. DI GERONIMO, A. FONZONE CACCESE, L. CARUSO,
A. SOLDATI, U. PASSARETTI

U.O. Chirurgia della Mano e dei Nervi Periferici, Presidio Ospedaliero dei Pellegrini, Napoli (Italy)

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Clin Drug Invest 2008; 28 (8): 495-500
1173-2563/08/0008-0495/\$48.00/0

© 2008 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Thioctic Acid and Acetyl-L-Carnitine in the Treatment of Sciatic Pain Caused by a Herniated Disc

A Randomized, Double-Blind, Comparative Study

Antonio Memeo¹ and Mario Loiero²

¹ Ortopedia Pediatrica, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milan, Italy

² Unità Operativa di Neurologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milan, Italy

In questo studio randomizzato in doppio cieco e controllato verso acetilcarnitina, l'ALA è stato studiato in pazienti affetti da sciatalgia: **ALA riduce in modo significativo sia rispetto al basale che rispetto al farmaco di controllo i sintomi neuropatici e la necessità di assumere analgesici.**



ALA nel Dolore in Gravidanza

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2014; 18: 2766-2771

Peripheral neuropathy in obstetrics: efficacy and safety of α -lipoic acid supplementation

M. COSTANTINO, C. GUARALDI¹, D. COSTANTINO², S. DE GRAZIA³, V. UNFER³

Chemistry and Pharmaceutical Technologies, University of Ferrara, Ferrara, Italy

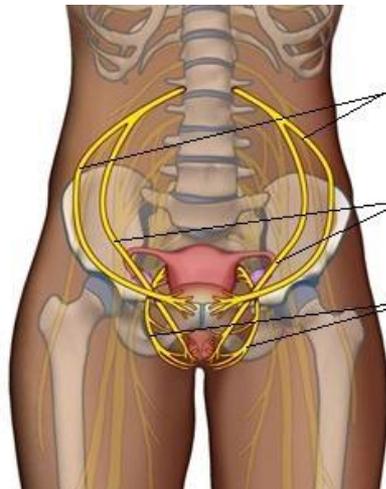
¹Obstetrics and Gynaecology Unit, Ospedale di Valdagno (VI), Italy

²Female Health Centre, Azienda USL, Ferrara, Italy

³A.G.UN.CO. Ostetric and Gynecological Center, Rome, Italy



Sindrome del tunnel carpale



Dolore pelvico



Lombalgia

ALA nel Dolore IN PUERPERIO

MINERVA GINECOL 2015;67:1

Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento del dolore nel postpartum

D. COSTANTINO¹, C. GUARALDI², M. COSTANTINO³, V. E. BOUNOUS⁴

63 pazienti che lamentavano dolore pelvico postparto

omici risulta pertanto preferibile. L'impiego di ALA é risultato efficace nel trattamento di diverse neuropatie e i dati preliminari qui presentati confermano gli effetti positivi sul dolore perineale nel postpartum dell'associazione di ALA ed omega-3 (VAS da 5,9 una settimana dopo il parto a 0,7 dopo 40 giorni dal parto). Questi dati appaiono interessanti se confrontati con i dati di letteratura, che riportano una elevata incidenza di dolore cronico perineale anche 6-12 mesi dopo il parto^{2,3}.

Pertanto, la supplementazione di ALA e omega-3 sembrerebbe appropriata per il trattamento del dolore nel post-partum. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per confermarne l'efficacia e la sicurezza nel trattamento del dolore cronico in gravidanza e allattamento.

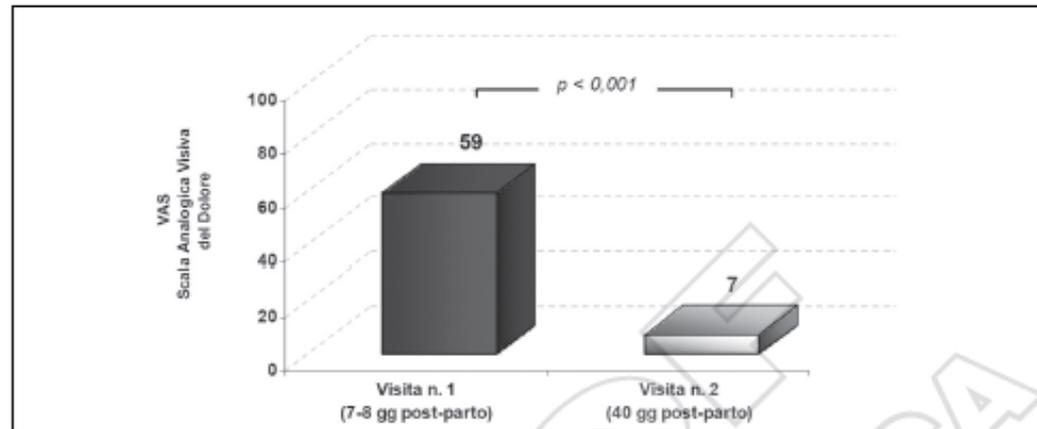


Figura 2. — VAS: Scala Analogica Visiva del Dolore: pre-post trattamento.

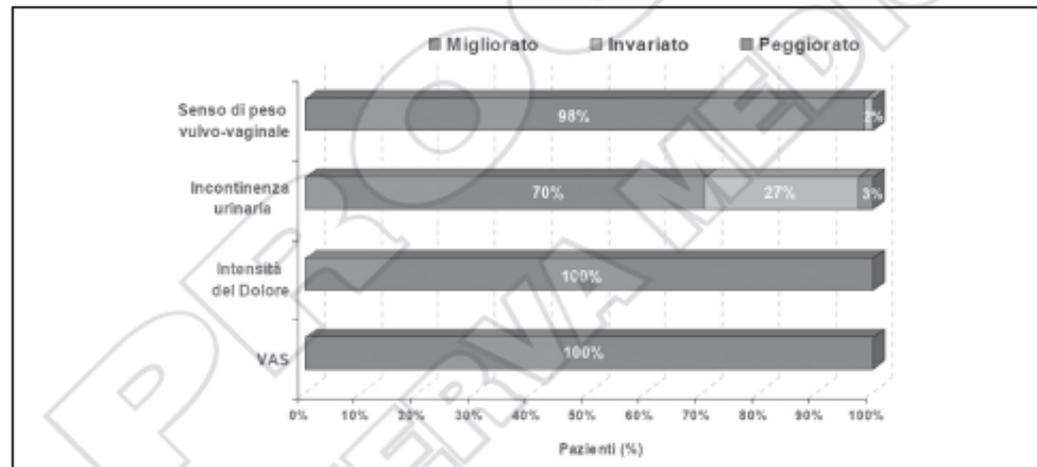


Figura 3. — Sintomatologia. Valutazione alla visita n. 2 (40 giorni dopo il parto) del miglioramento/peggioramento/stato invariato della sintomatologia riferita alla visita n. 1 (7-8 giorni postparto).

ALA NELLA VULVODINIA

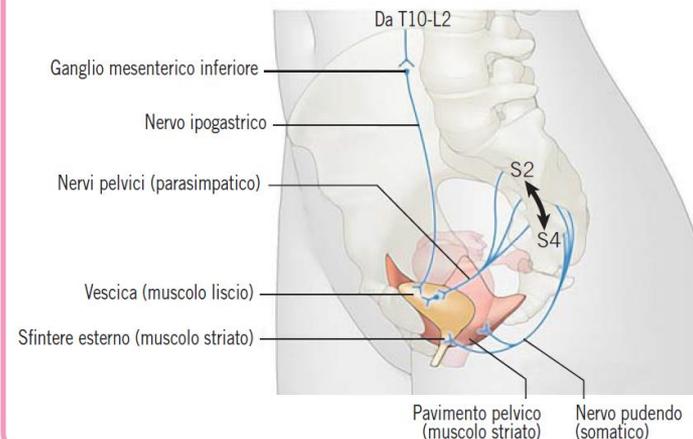
Neuropatia delle fibre sensitive che innervano la vulva (neuropatia cutaneo-mucosa) caratterizzata dalla comparsa di fastidi invalidanti (dolore e disestesie), sproporzionati rispetto all'obiettività clinica.

L'**acido alfa lipoico (ALA)**, grazie alla sua **attività antinfiammatoria e analgesica**, può contribuire a **ridurre il dolore e le disestesie causate dall'infiammazione delle fibre nervose sensitive che innervano la vulva.**

Il razionale di ALA nel trattamento della vulvodinia si fonda sui seguenti punti:

- **efficacia di ALA sul dolore neuropatico**
- **azione antinfiammatoria di ALA a livello delle fibre sensitive periferiche**

Decorso addominale dei nervi ileo-gastrico e pudendo



VULVODINIA: NEUROPATIA CUTANEO-MUCOSA

La **Vulvodinia** è una **neuropatia cutaneo-mucosa** che colpisce le terminazioni sensitive del nervo pudendo.

Il gruppo delle neuropatie cutaneo-mucose comprende anche la "**sindrome della bocca che brucia**" (**Burning Mouth Syndrome, BMS**), che si manifesta con un senso di bruciore all'interno della bocca, spesso sulla lingua, non attribuibile a lesioni mucose.

Il **meccanismo patogenetico** alla base delle due patologie è dunque **simile**.

Secondo la più recente revisione **Cochrane (2012)** sul trattamento della BMS, sono stati pubblicati fino ad ora solo 9 studi in questo ambito.

Di questi, gli unici che abbiano dimostrato una **efficacia significativa rispetto al placebo** sono tre studi condotti con **Acido alfa-Lipoico (600 mg/die)** e uno con clonazepam (Rivotril, antiepilettico).



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

ALA E Disfunzioni del Pavimento Pelvico

Nella donna anziana

Denervazione del pavimento pelvico

Nel post-parto

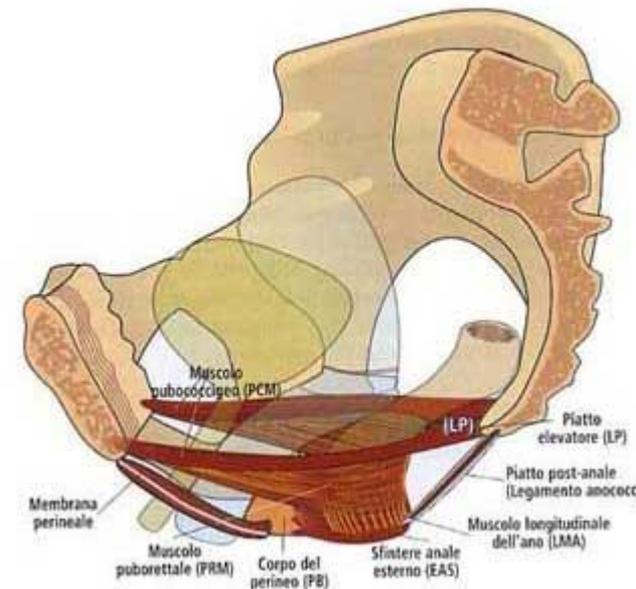
Lesione del nervo pudendo o delle terminazioni nervose per lacerazioni o episiotomia

Le disfunzioni del pavimento pelvico possono comportare problemi di controllo della minzione e della defecazione, problemi sessuali e dolore

Sono disfunzioni **correlate all'età**, ma possono presentarsi anche come **conseguenza del parto**.

Nel primo caso la problematica è conseguente ad una **progressiva denervazione del pavimento pelvico** (verificata con elettromiografia), nel secondo caso al trauma causato dal parto, che può danneggiare il **nervo pudendo** o alcune sue branche causando una neuropatia che può perdurare a lungo se non trattata.

Antiossidanti e neurotrofici possono migliorare la funzionalità nervosa e dunque il deficit funzionale



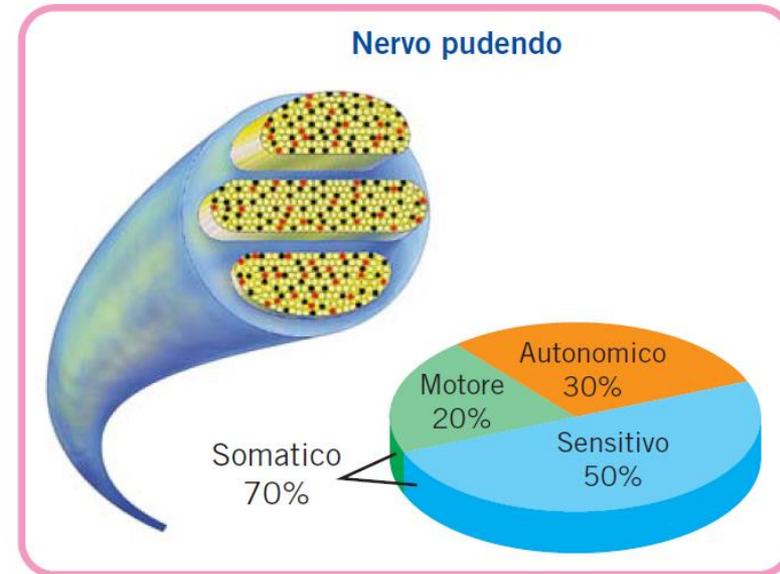
ALA NELLA NEUROPATIA DEL PUDENDO

Dolore e parestesie nella regione perineale e in alcuni casi diffusa a tutta la regione pelvica a cui possono associarsi **disfunzione sessuale, incontinenza urinaria e costipazione**.

La **neuropatia** è solitamente conseguente a **traumi pelvici, parto, diabete o interventi chirurgici** addominali, urologici o ginecologici.

Si può anche verificare come conseguenza di un **intrappolamento del nervo pudendo** (fattori predisponenti sono l'uso di bicicletta e il lavoro in posizione seduta)

ALA, grazie alla sua attività **antiossidante e neurotrofica**, può contribuire a ridurre i **deficit sensitivi** (dolore e parestesie) e **autonomici** (disturbi funzionali).



ALA ha dimostrato efficacia significativa su dolore e deficit di conduzione nervosa in altri tipi di neuropatie compressive ed è l'unico principio attivo di origine naturale raccomandato con **livello A** nel trattamento del dolore cronico

DHA ED EPA: OMEGA-3



Il **DHA** o **acido docosaesaenoico** è un acido grasso polinsaturo essenziale (estratto dall'olio di pesce) appartenente alla famiglia degli **omega-3**. È un componente fondamentale di tutte le **membrane cellulari (e mitocondriali)**, in particolare di quelle nervose dove costituisce l'85% dei fosfolipidi di membrana.

L'**EPA (acido eicosapentaenoico)** è un acido grasso polinsaturo essenziale della famiglia degli omega-3, particolarmente abbondante nel pesce azzurro. La sua funzione è essenzialmente antinfiammatoria.

Nell'**olio di pesce**, fonte principale di omega-3, è presente una miscela di DHA ed EPA.

DHA ed EPA sono precursori di molecole ad **azione antinfiammatoria**: le **RESOLVINE**, che hanno un importante effetto immunomodulatore/antinfiammatorio sia a livello periferico che a livello del SNC.

Il dosaggio giornaliero di omega-3 raccomandato è compreso tra **300 mg e 7,0 g**.

DHA ED EPA: OMEGA-3

Principali indicazioni

validate da risultati di studi clinici e/o farmacologici

- Azione antinfiammatoria
- Azione neuroprotettiva
- Supplementazione in gravidanza e puerperio (effetti antidepressivi sulla madre e neuroprotettivi sul bambino)
- Trattamento della Depressione
- Adjuvante nel trattamento dell'endometriosi (studio su modello animale)
- Dismenorrea (studio clinico)
- Sindrome premestruale
- Prevenzione del rischi CV in donne con ovaio policistico
- Prevenzione dell'osteoporosi
- Prevenzione cardiovascolare



DHA – AZIONE ANTINFIAMMATORIA

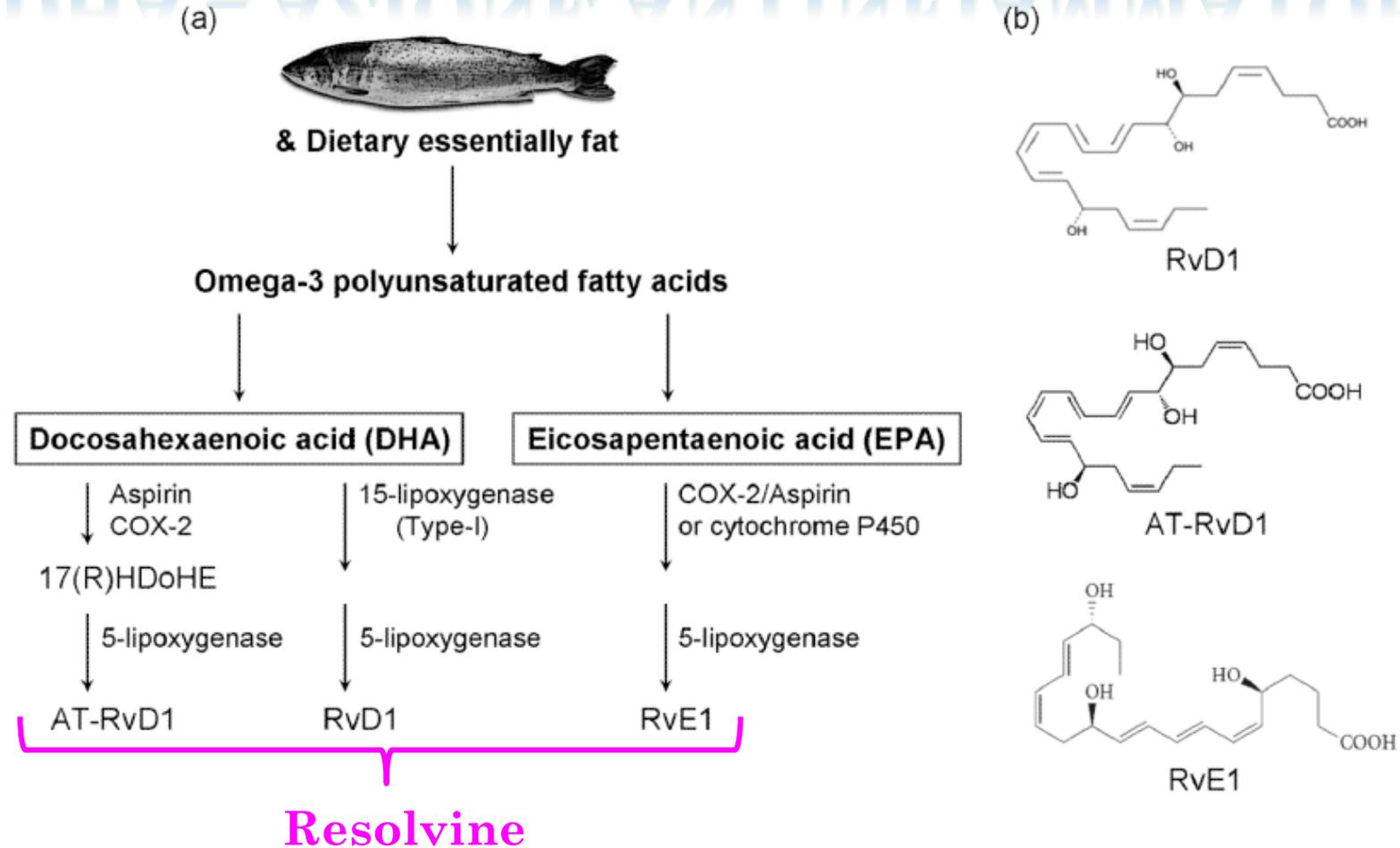
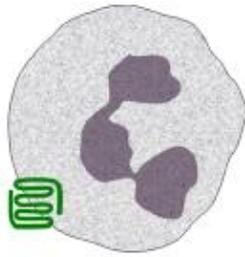


Figure 1.

Resolvins and their routes of formation. (a) Omega-3 polyunsaturated fatty acids include DHA and EPA, and are derived from dietary essentially fat (especially enriched in fish). RvD1 and AT-RvD1 are derived from DHA, whereas RvE1 is derived from EPA. Distinct synthetic enzymes, including COX-2, cytochrome P450, and 5- and 15-lipoxygenase are involved in these processes. See Ref [49] for detailed review on the biosynthesis of resolvins. (b) Chemical structures of the resolvins that are discussed in this review.

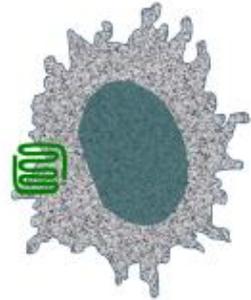
DHA - AZIONE ANTINFIAMMATORIA

(a) Neutrophils



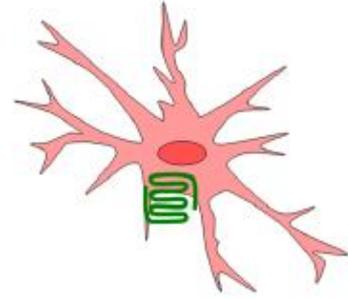
- ↓ Leukotriene B4 functions (RvE1)
- ↓ NF-κB activation (RvE1)
- ↓ Neutrophil infiltration (RvD1/E1)

(b) Macrophages

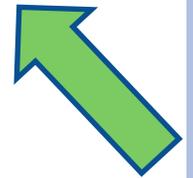


- ↑ Nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils (RvE1)

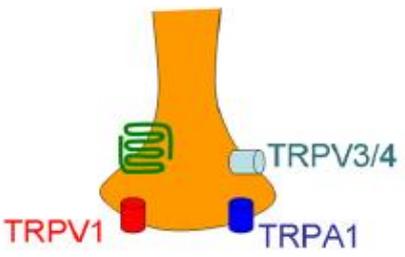
(c) Microglia



- ↓ TNF-α & IL-1β (RvD1/E1)

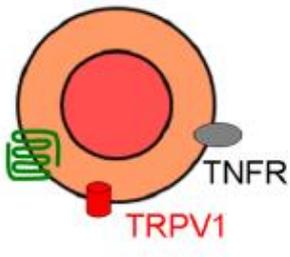


(d) Nerve terminals (skin/muscle)



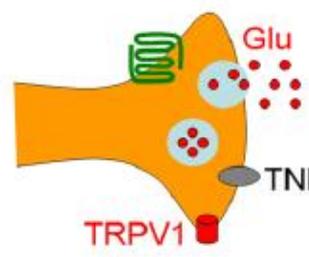
- ↓ TRPV1 (RvE1)
- ↓ TRPV3 (RvD1)
- ↓ TRPV4 (RvD1)
- ↓ TRPA1 (RvD1)

(e) Neuronal bodies (DRGs)



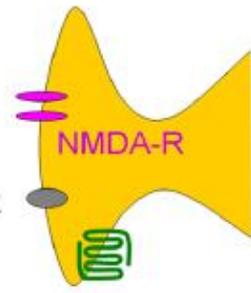
- ↓ pERK (RvE1)
- ↓ COX-2 (AT-RvD1)
- ↓ NF-κB (AT-RvD1)
- ↓ TNF-α signaling (RvE1)

(f) Presynaptic terminals (Spinal cord)



- ↓ pERK (RvE1)
- ↓ TRPV1 (RvE1)
- ↓ sEPSC (RvE1)
- ↓ Glu release (RvE1)
- ↓ TNF-α signaling (RvE1)

(g) Postsynaptic neurons (Spinal cord)



- ↓ pERK (RvE1)
- ↓ NMDA-R (RvE1)
- ↓ TNF-α signaling (RvE1)

DHA NEL DOLORE CRONICO

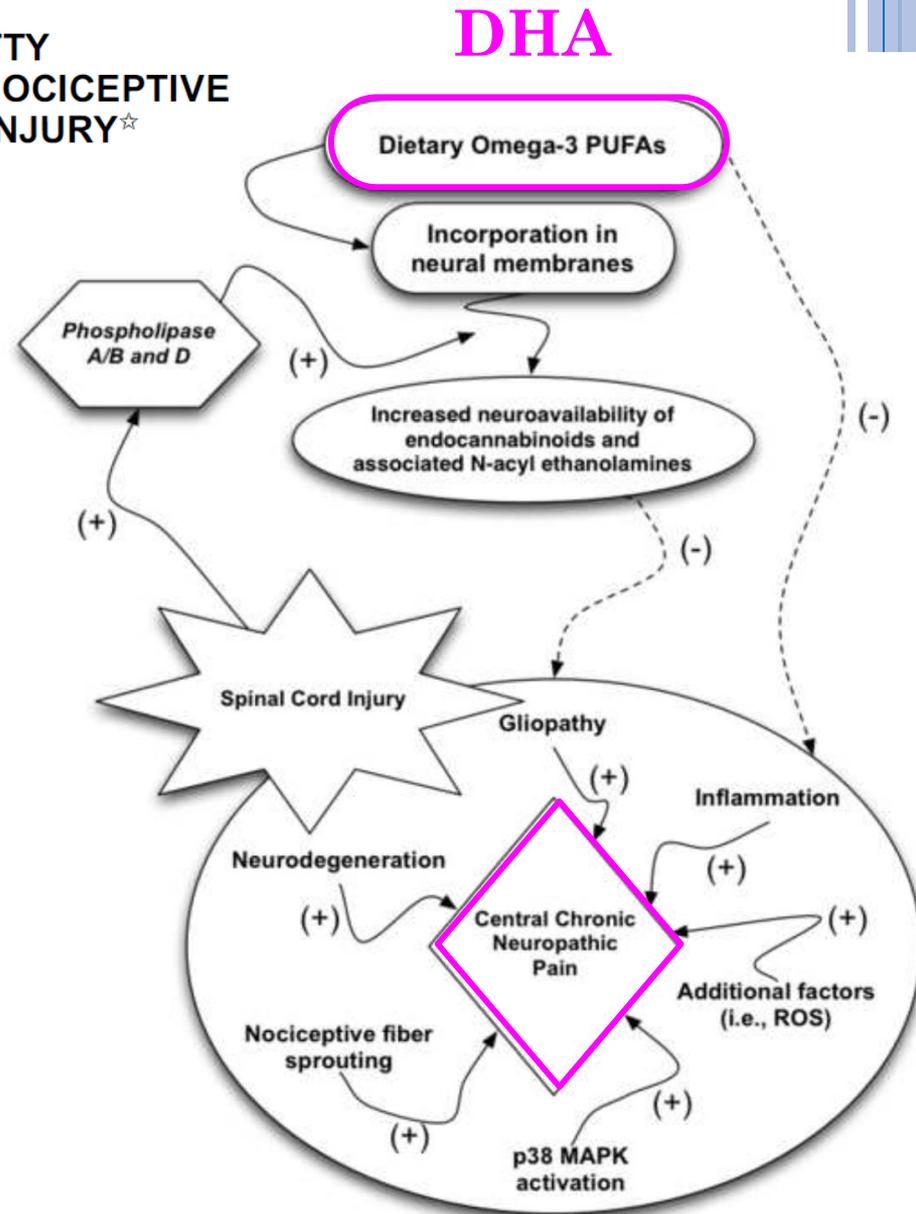
METABOLOMICS UNCOVERS DIETARY OMEGA-3 FATTY ACID-DERIVED METABOLITES IMPLICATED IN ANTI-NOCICEPTIVE RESPONSES AFTER EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY[☆]

J. D. FIGUEROA,^{a,b,c} K. CORDERO,^a
M. SERRANO-ILLAN,^a A. ALMEYDA,^a
K. BALDEOSINGH,^a F. G. ALMAGUEL^{a,d} AND
M. DE LEON^{a,b*}

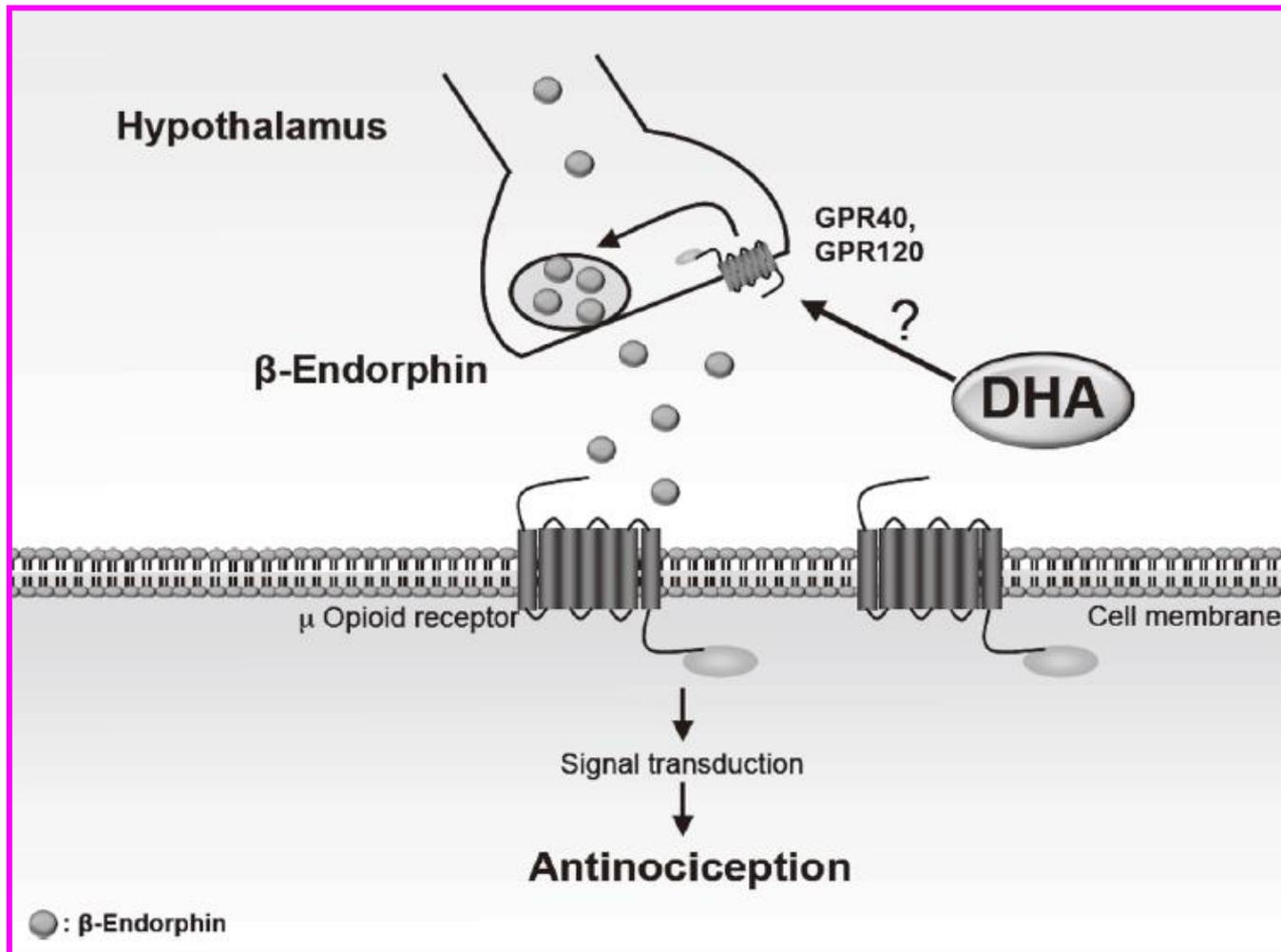
^a Center for Health Disparities and Molecular Medicine, Loma Linda University, Loma Linda, CA, United States

Neuroscience 255 (2013) 1–18

DHA ha azione analgesica mediata dall'azione antinfiammatoria sulla microglia a livello spinale

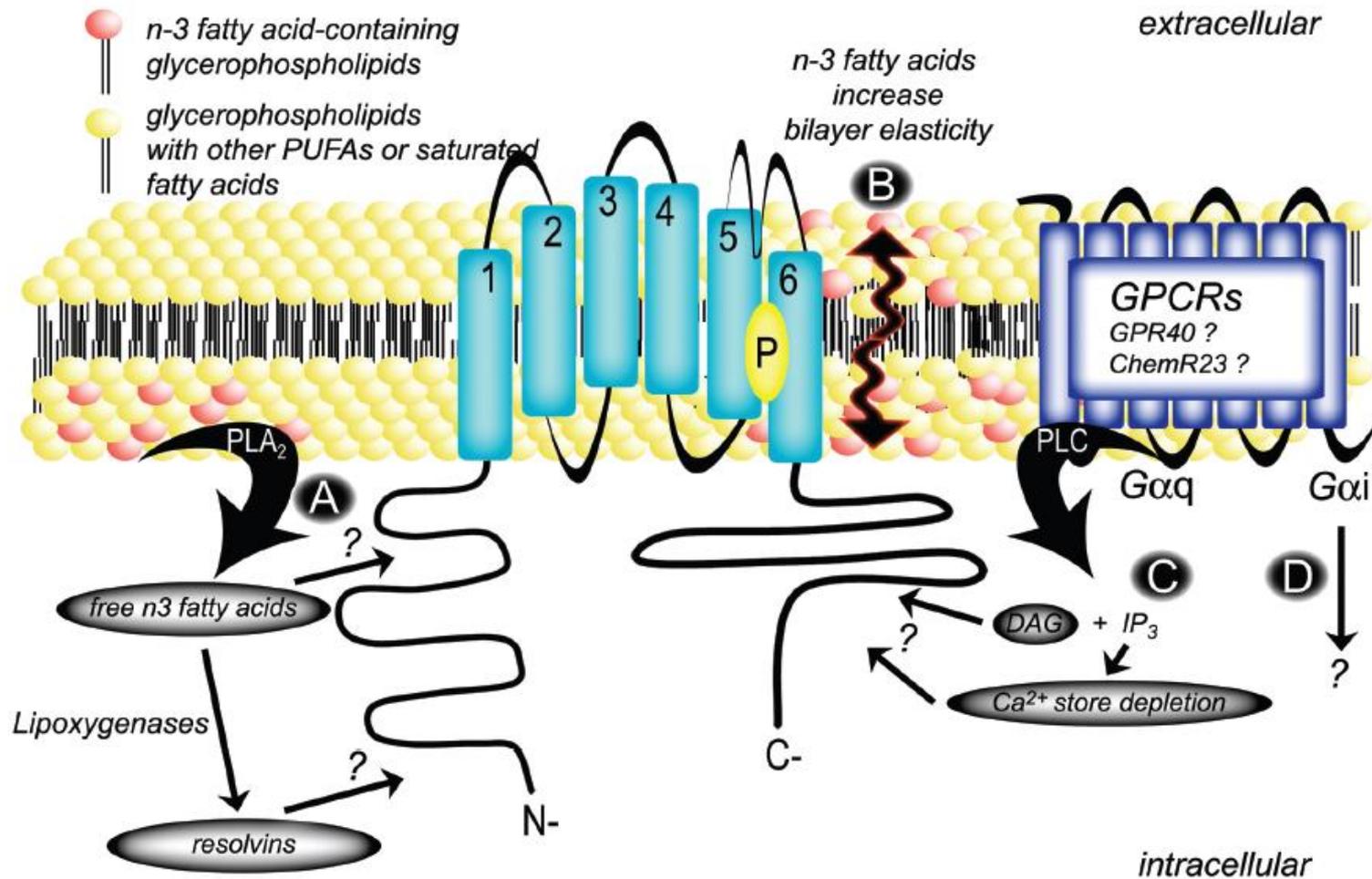


DHA – AZIONE ANALGESICA CENTRALE



DHA ha **azione antinocicettiva** probabilmente mediata da un meccanismo di induzione del rilascio di oppioidi endogeni

DHA – AZIONE NEUROTROFICA



DHA è un componente delle membrane cellulari, particolarmente abbondante nel tessuto nervoso, dove svolge una funzione fondamentale per mantenere la fluidità di membrana e la funzionalità dei canali ionici.

ALA + DHA

SINERGIA D'AZIONE ANTINFIAMMATORIA

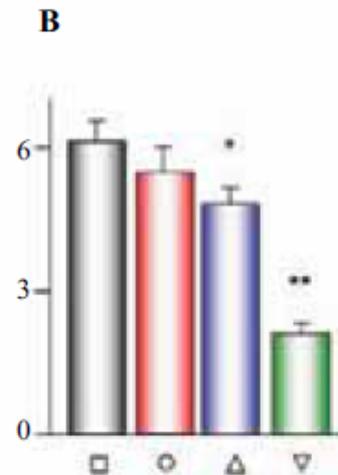
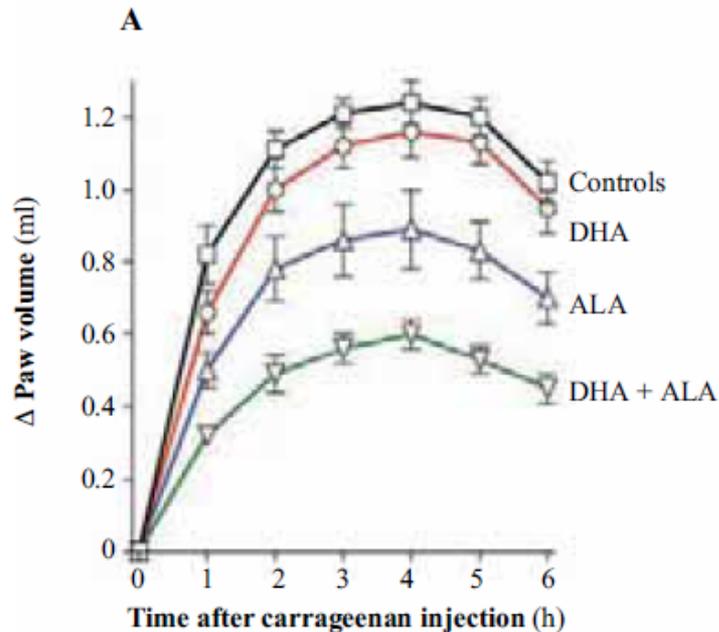
Alpha-lipoic acid and docosahexaenoic acid

A positive interaction on the carrageenan inflammatory response in rats

Giuseppe Rossoni*
University of Milan, Italy

ALA e DHA hanno dimostrato di avere una **azione antinfiammatoria sinergica**. La presenza del DHA nella formulazione, essendo una sostanza oleosa, garantisce inoltre una **migliore solubilizzazione dell'ALA**. Ne consegue quindi che, se le due sostanze vengono assunte contemporaneamente (perché contenute entrambe in una capsula), si ottiene un **più rapido assorbimento dell'ALA**.

Figure 1 Effect of DHA and ALA given alone or in combination on carrageenan-induced paw edema in rats



DHA (100 mg/kg) and ALA (200 mg/kg) were given orally by gavage (total volume of 2 ml/kg) 1 h before carrageenan injection. A) time course of paw oedema; B) area under the curve (AUC), as estimated by the trapezoid method (25). Each point and bar represents the mean \pm SEM of six rats per group
 $*p < 0.05$ and $**p < 0.01$ compared with the control group as determined by the unpaired t test or one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post-test for multiple group comparisons, as appropriate. See Results section for the two-way ANOVA analysis.

VITAMINA E

AZIONE SUL DOLORE CRONICO



IASP®

PAIN® 152 (2011) 28–30

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Topical review

Complementary and alternative medicine in chronic pain

Frank H. Lee, Srinivasa N. Raja*

Division of Pain Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

The evidence for the use of vitamin E in chemotherapy-induced neuropathy is promising, yet lacks consistent sufficiently powered RCTs (Level B recommendation).

La **Vitamina E** è un **antiossidante** lipofilo ed ha dimostrato efficacia nel ridurre il dolore in alcuni tipi di **neuropatia (Raccomandazione grado B)**.

MAGNESIO

Il magnesio è responsabile di molti processi metabolici essenziali, come la formazione dell'urea, la trasmissione degli impulsi muscolari, la trasmissione nervosa e la stabilità elettrica cellulare. L'apporto quotidiano raccomandato di magnesio per un adulto è di 350 mg per gli uomini e **300 mg per le donne** (Lichton, 1989), dose aumentabile fino a **450 mg nel periodo di gravidanza e allattamento**.

Il magnesio vanta numerosi **claim**:

- favorisce la **funzione muscolare**
- **riduce la stanchezza e l'affaticamento**
- favorisce il **metabolismo energetico**
- migliora la **funzione nervosa**
- mantiene una normale **funzione psicologica**
- favorisce la **funzione ossea**



MAGNESIO

AZIONE SUL DOLORE MUSCOLARE

Rheumatol Int (2013) 33:167–172

DOI 10.1007/s00296-011-2334-8

ORIGINAL ARTICLE

Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia?

Selda Bagis · Mehmet Karabiber · İsmet As ·
Lülüfer Tamer · Canan Erdogan · Ayçe Atalay

Studio controllato su 20 donne con fibromialgia.
Il Magnesio al dosaggio di **300 mg/die** ha dimostrato di avere un effetto positivo sul dolore nella fibromialgia.

La fibromialgia è una patologia frequentemente associata alla **vulvodinia**.

Magnesio in GINECOLOGIA

Fibromialgia – Dolore muscolare

Table 3 The effect of magnesium citrate treatment

	Before treatment	After treatment	<i>P</i>
(a)			
VAS	6.64 ± 1.76	6.05 ± 2.65	0.274
Fatigue	6.76 ± 2.01	5.35 ± 2.57	0.067
Sleep disorders	4.47 ± 3.43	4.64 ± 2.99	0.938
Irritability	6.17 ± 3.32	5.70 ± 3.17	0.460
Numbness	5.70 ± 2.97	4.52 ± 3.46	0.106
<u>Number of tender points</u>	15.29 ± 2.54	11.70 ± 6.78	0.032
<u>Tender point index</u>	27.05 ± 8.42	19.35 ± 13.73	0.030
Dolorimetry total score	13.02 ± 7.16	9.99 ± 7.56	0.115
<u>FIQ</u>	35.41 ± 12.12	23.64 ± 8.29	0.008
MCGILL	27.88 ± 9.19	20.76 ± 15.14	0.113
<u>Beck depression</u>	12.88 ± 7.57	8.00 ± 5.33	0.017
Beck anxiety	21.58 ± 10.43	18.76 ± 10.84	0.443
Serum Mg (mg/dl)	1.86 ± 0.25	2.05 ± 0.19	0.000
Erythrocyte Mg (mmol/l)	2.26 ± 0.40	2.54 ± 0.47	0.000



CONCLUSIONI

- LA PATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO PUO' ESSERE CARATTERIZZATA DA CPP E DEFICIT MOTORI E SENSITIVI DI ORIGINE NEUROPATICA
- L'ACIDO ALFA LIPOICO IN PRIMIS E ALTRI PRINCIPI ATTIVI DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE HANNO DIMOSTRATO DIMOSTRA ANCHE CON EVIDENZE SCIENTIFICHE IMPORTANTI DI POTER AVERE UN RUOLO NELLA TERAPIA DI QUESTE DISFUZIONI
- IL LORO RUOLO POTREBBE RISULTARE INTERESSANTE IN VARIE APPLICAZIONI NELLA PATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

