

# UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA *DIMED***

*Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor*

TESI DI LAUREA

**EFFICACIA DELL'L-ACETILCARNITINA NEL DOLORE CRONICO**

RELATORE: Prof. Ulderico Freo

LAUREANDO: Maria Giulia Vittorio

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Ai miei genitori

## **INDICE**

<b>ABSTRACT</b>	1
<b>ABBREVIAZIONI</b>	3
<b>INTRODUZIONE</b>	
<i>Glutammato</i>	4
<i>L-acetilcarnitina</i>	8
<i>Dolore cronico</i>	11
<i>Catastrofizzazione del dolore</i>	14
<i>Efficacia dell'L-acetilcarnitina</i>	16
<b>INTRODUZIONE ALLO STUDIO</b>	
<b>MATERIALI E METODI</b>	
<i>Pazienti e metodi</i>	19
<i>Strumenti di valutazione</i>	20
<i>Statistiche</i>	23
<b>RISULTATI</b>	23
<b>DISCUSSIONE</b>	34
<b>CONCLUSIONI</b>	38
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	40
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	



---

**ABSTRACT**

**Obiettivo:** L-acetilcarnitina (LAC) è una molecola di origine naturale con proprietà analgesiche e antidepressive, neurotrofiche e neuroprotettive. Scopo di questo studio era valutare l'efficacia di LAC in pazienti con dolore cronico.

**Metodi:** lo studio è un'analisi retrospettiva su 55 pazienti trattati con LAC per dolore cronico da radicolopatia cervicale o lombare, o neuropatia. LAC è stata somministrata per 4 mesi al dosaggio di 500 mg 2 volte al giorno, inizialmente per via intramuscolare e successivamente per via orale. I pazienti sono stati valutati alla visita basale pretrattamento e, successivamente, al follow up dopo 4 mesi di terapia con LAC, utilizzando una scala numerica verbale per il dolore (NRS, Numerical Rating Scale), il questionario PainDetect per il dolore neuropatico (PDQ), l'Hamilton Depression Scale (HAMD) per l'intensità dei sintomi depressivi, la Pain Catastrophizing Scale (PCS) per la catastrofizzazione nel dolore cronico e gli indici fisico e mentale del questionario 12-item Short Form (PCS12 e MCS12) per la qualità di vita.

**Risultati:** alla visita basale i pazienti presentavano una sintomatologia dolorosa medio-severa; il PDQ era compatibile con dolore neuropatico nel 44% e con dolore misto o nocicettivo nel 56% dei pazienti. Il 64% dei pazienti presentava inoltre sintomi depressivi di intensità medio-lieve e il 4% dei pazienti di intensità grave.

La somministrazione di LAC ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e un rapido e significativo miglioramento del tono dell'umore. Al follow up a 4 mesi di trattamento la somministrazione di LAC aveva migliorato significativamente i sintomi neuropatici e la catastrofizzazione del dolore.

**Conclusioni:** LAC è ben tollerata ed ha effetti positivi sulla sintomatologia dolorosa cronica e sui disturbi dell'umore associati.

---

## **Efficacy of L-acetylcarnitine on chronic pain**

**Aim:** L-acetylcarnitine (LAC) is a naturally occurring compound with analgesic and antidepressant, and neurotrophic and neuroprotective properties. Aim of this study was to determine the efficacy of LAC in patients with chronic pain.

**Methods:** This is a retrospective analysis on 55 patients treated with LAC for chronic pain due to cervical or lumbar radiculopathies or neuropathies. LAC 500 mg has been given twice a day for 4 months, initially as im injections and then as tablets po. Patients have been assessed at the pretreatment baseline visit and at a 4 month follow for pain intensity with a Numerical Rating Scale for pain (NRS), for neuropathic pain symptoms with the PainDetect Questionnaire (PDQ), for depressive symptoms with the Hamilton Depression Scale (HAMD), for pain catastrophizing with the Pain Catastrophizing Scale (PCS), and for the quality of life with Physical and Mental score of the 12-item Short Form (PCS12, MCS12).

**Results:** At baseline, patients presented with a moderate-to-severe pain; the PDQ score was consistent with neuropathic pain in 44% of patients and with mixed or nociceptive pain in 56%; at baseline HAMD, 64% of patients had symptoms of mild or moderate depression and 4% of severe depression.

LAC administration determined a significant improvement of pain NRS scores and a rapid and significant improvement of mood level. At the 4 month follow up, LAC improved also neuropathic pain as assessed by PDQ and pain catastrophizing by PCS.

**Conclusions:** LAC was well tolerated with positive effects on chronic pain and on associate depressive symptoms.

---

**ABBREVIAZIONI**

DRG: gangli delle radici dorsali

HAMD: scala della depressione di Hamilton

LAC: L-acetilcarnitina

mGluR: recettori metabotropici per il glutammato

NF- $\kappa$ b: fattore nucleare kappa B

NRS dolore: scala numerica per il dolore

PAG: grigio periacqueduttale

PCS: scala per la catastrofizzazione del dolore

PDQ: PainDETECT

SF12: Short Form Health Survey (SF12)

VAS: scala analogica visiva

---

## INTRODUZIONE

### *GLUTAMMATO*

Il glutammato o acido glutammico è il neurotrasmettitore eccitatorio principale del Sistema Nervoso Centrale ed è essenziale alla fisiologica neuroplasticità dei meccanismi di apprendimento e memoria; tuttavia il glutammato è anche coinvolto nella fisiopatologia del danno e della morte neuronale di patologie degenerative, traumatiche e vascolari del Sistema Nervoso Centrale; gli antagonisti del glutammato sono risultati efficaci in modelli sperimentali di traumi cranici e di stroke cerebrali.

Successivamente a un danno neuronale di varia natura, inoltre, il glutammato, è coinvolto in processi riparativi normali ed in quelli patologici che portano alla cosiddetta neuroplasticità maladattativa che si ritiene essere alla base dell'insorgenza e del mantenimento dei disordini del tono dell'umore e di sindromi dolorose croniche.

Il glutammato agisce attraverso otto sottotipi di recettori, ionotropici e metabotropici, che sono stati classificati in tre gruppi: recettori del gruppo 1 (mGluR1 e mGluR5), accoppiati a proteine G $\alpha_q$  e alla fosfolipasi C, coinvolti nella sensitizzazione centrale e nella cronicizzazione del dolore; recettori del gruppo 2 (mGluR2 e mGluR3) e recettori del gruppo 3 (mGluR4 e mGluR6-mGluR8) accoppiati a proteine G $\alpha_i/o$  e inibenti l'adenilato ciclasi; la loro attivazione comporta effetti analgesici su dolore neuropatico, nocicettivo e infiammatorio [2]. mGluR2 è considerato un target per lo sviluppo di farmaci analgesici: localizzato nelle terminazioni centripete afferenti dei neuroni a T dei gangli spinali, questo recettore regola negativamente il rilascio di glutammato nelle corna dorsali del midollo spinale. Il ruolo dei recettori del gruppo 2 è quello di deprimere la trasmissione del dolore nelle sinapsi che si instaurano tra le fibre afferenti primarie e i neuroni sensitivi di secondo ordine nelle corna dorsali del midollo spinale; inoltre sia mGluR2 che mGluR3 sono presenti nei nocicettori periferici e qui la loro attivazione riduce l'iperalgia limitando la regolazione cAMP-dipendente.

E' stato dimostrato che i recettori mGlu2 giocano un ruolo predominante rispetto ai recettori mGlu3 nel controllo del dolore infiammatorio, che l'attività analgesica degli agonisti di mGluR2 e mGluR3 è interamente mediata dal sottotipo mGluR2



---

e che lo sviluppo della tolleranza all'effetto analgesico degli stessi si attiva indipendentemente dall'eventuale assenza di mGluR3 [17].

Si ritiene che l'attivazione endogena dei recettori mGluR2 medi la risposta a farmaci analgesici riducendo o inibendo la trasmissione della sensibilità dolorosa: alcune molecole come l'L-acetilcarnitina (LAC) determinano analgesia up-regolando, aumentando, l'espressione di mGluR2 nelle radici dorsali dei gangli del midollo spinale, dove i recettori mGluR2 sono localizzati nelle regioni preterminali degli assoni.

In particolare, LAC up-regola selettivamente mGluR2 attraverso meccanismi di acetilazione che innescano la trascrizione di alcuni membri della famiglia di NF- $\kappa$ b (*Nuclear Factor kappa B family*) [10]. L'espressione stessa di mGluR2 indotta selettivamente da LAC è regolata dalla macchina trascrizionale di NF- $\kappa$ b.

In condizioni basali, NF- $\kappa$ b è localizzato nel citoplasma dove può essere legato e inattivato da un inibitore endogeno, I $\kappa$ B $\alpha$ ; questo, fosforilato mediante I $\kappa$ B-chinasi (IKK), viene degradato e NF- $\kappa$ b risulta così libero di traslocare nel nucleo dando vita all'espressione genica da esso dipendente, tra cui l'espressione costitutiva di mGluR2[3]. E' stato dimostrato in colture di neuroni di gangli spinali (*Dorsal Root Ganglia, DRG*) che l'inibizione di NF- $\kappa$ b sopprime l'aumento dell'mRNA codificante per mGluR2 indotto da LAC comprovando così che l'attività trascrizionale di NF- $\kappa$ B influenza la costitutiva espressione e di mGluR2 e di mGluR3 e che l'up-regulation di mGluR2 indotta da LAC è dipendente dall'attività stessa di NF- $\kappa$ B.

Studi *in vivo* hanno dimostrato come l'effetto analgesico di LAC non sia condiviso dall'analogo non acetilato, la carnitina; questo dato conferma che è attraverso un meccanismo di acetilazione che LAC espleta il suo ruolo analgesico, attraverso la famiglia NF- $\kappa$ B che, a sua volta, gioca un ruolo nella regolazione dell'espressione genica di citochine pro-infiammatorie ed è coinvolto nella genesi e nella persistenza del dolore dopo una lesione nervosa.

Sintomi depressivi sono comuni in pazienti con dolore cronico. Studi preclinici e clinici hanno riportato alterazioni nel sistema glutammatergico in pazienti con depressione; di conseguenza l'aumento del glutammato a livello della corteccia frontale da parte di terapie con farmaci antidepressivi è considerato rilevante per l'effetto terapeutico sulla depressione. LAC aumenta la concentrazione e la

---

neurotrasmissione del glutammato in aree cerebrali frontali e in nuclei aminergici subcorticali.

A dosaggio elevato, la ketamina è un antagonista non competitivo dei recettori del glutammato ed un anestetico generale. A dosaggio subanestetico, tuttavia, ketamina aumenta la concentrazione corticale di glutammato e ha effetti analgesici ed antidepressivi che vengono utilizzati clinicamente nella terapia del dolore e della depressione. Un suo isomero, l'esketamina, è stato recentemente approvato per il trattamento di disturbo depressivo maggiore che non abbia risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi.

Dopo una lesione di nervo periferico, la neuroplasticità glutammato-indotta è uno step chiave nell'aumentata efficienza sinaptica nel midollo spinale, in particolare delle sinapsi fra terminali afferenti e neuroni sensitivi di secondo ordine delle corna posteriori [14]. Questo meccanismo, riferito come associato all'attività di sensibilizzazione centrale, contribuisce allo sviluppo post-lesionale dell'ipersensibilità a stimoli sensoriali dolorosi e non dolorosi e condivide caratteristiche comuni o comparabili con il potenziamento a lungo termine (*Long Term Potentiation*, LTP) che si verifica in altre aree del Sistema Nervoso Centrale come nell'ippocampo durante processi di apprendimento e memorizzazione [2]. Gli mGluR possono essere considerati target per il controllo farmacologico del dolore cronico in virtù della loro abilità nel modulare e mediare l'attività sinaptica eccitatoria descritta sopra.

In particolare, gli mGluR2 deprimono la trasmissione del dolore a vari livelli del sistema somatosensoriale: alle estremità dei neuroni sensitivi primari, mGluR2 inibisce la trasmissione della sensazione dolorifica attraverso la regolazione cAMP-dipendente dei canali TRPV1 e dei canali del sodio TTX-resistenti; a livello delle corna dorsali del midollo spinale, deprime la trasmissione del dolore in quelle sinapsi che si instaurano tra le fibre afferenti terminali e i neuroni sensitivi di secondo ordine; nel grigio periacqueduttale (PAG) modula la *pathway* discendente antinocicettiva; nell'amigdala riducono l'elaborazione emozionale dello stimolo nocicettivo[2].

Il meccanismo epigenetico dell'attivazione dei recettori mGluR2 mediante acetilazione di alcuni membri della famiglia di NF- $\kappa$ B risulta condiviso dall'LAC,

---

che si dimostra capace di incrementare l'acetilazione di p65/RelA in quanto donatore di gruppi acetili [10].

L'attivazione dei mGluR2 da parte di diversi agonisti come LY354740, LY379268 e LY389795 induce analgesia nei modelli di dolore cronico e infiammatorio e neuropatico[2].

---

*L-ACETILCARNITINA*

LAC è l'acetilestere della L-carnitina (gamma-trimetil-acetil-beta-butirobetaina), una molecola endogena e idrosolubile ad attività biologica e farmacologica pleiotropica nel Sistema Nervoso Centrale e Periferico, caratterizzata da proprietà colinomimetiche, antiossidanti e neurotrofiche. E' stato dimostrato che modula il rilascio di vari neurotrasmettitori come dopamina, amminoacidi eccitatori, taurina e GABA, che modifica l'attività elettrica cerebrale, e che può migliorare i deficit cognitivi[9].

Storicamente la carnitina è stata isolata per la prima volta dal muscolo di bovino nel 1905 da Gulewitsch e Krimberg nei laboratori dell'Università di Mosca e da Kutscher a Marburg. La sua struttura chimica fu definita 22 anni più tardi da Fraenkel e il suo ruolo fisiologico 50 anni dopo la scoperta moscovita, quando Fritz dell'Università del Michigan dimostrò che essa stimolava l'ossidazione degli acidi grassi; nel 1962 Bremer scoprì come questo meccanismo fosse implicato nell'acetilazione del coenzima A (CoA) a livello mitocondriale. Qui LAC facilita l'eliminazione dei prodotti della  $\beta$ -ossidazione, trasporta acidi grassi a catena lunga dal citosol ai mitocondri attraverso la formazione di acetilCoA, rimuove acidi grassi a catena media e corta prevenendone l'accumulo mitocondriale[11]. Inoltre LAC fornisce gruppi per la sintesi dell'acetilcolina (determinando l'ormai conosciuto effetto muscarinico-colinergico attraverso i recettori M1) [4] e ottimizza la bilancia dei processi energetici della cellula: gioca un ruolo di primaria importanza nella fisiologica funzione mitocondriale come trasportatore di acidi grassi liberi e come donatore di gruppi acetili sia nel metabolismo ad alta energia sia nella  $\beta$ -ossidazione.

La specifica funzione di LAC come donatore di gruppi acetili acquisisce una peculiare importanza nel contesto del metabolismo lipidico neuronale: infatti, la sintesi degli acidi grassi presenti nei fosfolipidi, nei cerebrosidi e nella sfigomieline avviene esclusivamente nei mitocondri partendo proprio da processi di acetilazione; ecco perché LAC è stata considerata un 'nutriente mitocondriale'. Inoltre, per quanto il glucosio rappresenti la fonte di energia primaria del cervello adulto in condizioni fisiologiche, gli acidi grassi divengono substrati energetici in condizioni critiche di digiuno o *starvation* [13].

---

LAC supera agevolmente la barriera ematoencefalica grazie alla sua struttura amfilica e all'alta affinità con OCTN2 (*sodium-dependent organic cation/carnitine transporter*) innanzitutto, via ATB0 (*amino acid transporter*) poi, diffondendo efficacemente attraverso la membrana cellulare[4].

La supplementazione con LAC induce effetti neuroprotettivi, neurotrofici e analgesici nel sistema nervoso periferico: in recenti studi, LAC, come donatore di gruppi acetili a NF- $\kappa$ b e a p65/RelA, migliora la trascrizione del gene GRM2 che codifica per i recettori mGlu2, inducendo un up-regulation *long term*, ed evidenziando come i suoi effetti analgesici a lungo termine dipendano da modifiche epigenetiche.

Inoltre, la carnitina acetiltransferasi è un enzima strettamente connesso alla colina acetiltransferasi, il che spiega il miglioramento indotto da LAC riguardante la neurotrasmissione colinergica[11].

LAC riduce l'acidosi lattica che porterebbe alla produzione delle specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS); è implicata nello *shift* dello stato redox e del citoplasma e dei mitocondri; induce l'espressione genica di agenti antiossidanti, come nell'up-regulation dell'espressione dell'eme ossidasi-1 (HO-1) che di per sé aumenta i livelli di bcl-2 (fattore antiapoptotico) e inattiva p53 (l'effetto clinico poi è la riduzione della tossicità dell'amiloide beta nei neuroni corticali e negli astrociti) o, ancora, nell'induzione di proteine da shock termico (*heat shock proteins*, Hsp70, Hsp60) o della tioredoxina riduttasi, prevenendo i cambiamenti dovuti all'invecchiamento nella respirazione mitocondriale. Ancora, LAC induce le Hsps, proteine *chaperones* che hanno la funzione di proteggere la cellula dal danno perpetrato da proteine *misfolded* e di prevenire l'aggregazione, la dissoluzione o il *refolding* di proteine già aggregate.

LAC influenza l'attività del fattore di crescita nervoso (*Nerve Growth Factor*, NGF) nel Sistema Nervoso Centrale, potenzia l'attività della colina acetiltransferasi, facilita la respirazione mitocondriale interagendo con la citocromo ossidasi IV e con il complesso dell'ubiquitone riduttasi e riducendo il rilascio di LDH [15], incrementa l'espressione dei recettori dell'NGF a livello dello striato e dell'ippocampo e partecipa a diversi sistemi di neurotrasmissione, inclusi quello dopaminergico, colinergico (attraverso la sintesi e il rilascio di acetilcolina), serotoninergico, noradrenergico, glutammatergico.

---

LAC ha effetti antinocicettivi con meccanismo dipendente, almeno in parte, dall'attivazione centrale colinergica: la modulazione della trasmissione sinaptica avviene attraverso un aumento nel rilascio e nella sintesi stessa dell'acetilcolina; LAC ha un ruolo chiave nel metabolismo ( $\beta$ -ossidazione, produzione del glicogeno, utilizzo del glucosio, ciclo dell'ammonio), nella crescita, nella rigenerazione e nella plasticità neuronali. La somministrazione di LAC esogena potrebbe aumentare la neurogenesi nelle aree prefrontali e limbiche della corteccia cerebrale attraverso l'up-regulation selettiva del recettore del glutammato mGlu2, acetilando gli istoni del fattore di trascrizione di NF- $\kappa$ B.

In esperimenti animali, LAC è neuroprotettiva contro l'ipossia, i danni ai nervi e al midollo spinale e contro alcune neurotossine quali anfetamine e 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina.

Negli umani, bassi livelli di LAC nel plasma sono stati associati a un' aumentata vulnerabilità al dolore cronico e alla depressione.

LAC è stata studiata in differenti condizioni psichiatriche e neurologiche ed è sempre confermata la sua forte azione antineuropatica nelle neuropatie dolorose metaboliche, tossiche e traumatiche. Esistono molti studi nell'ambito della neuropatia diabetica, del Parkinson e dell'Alzheimer (LAC ha benefici effetti sia sul tono dell'umore sia sulle abilità cognitive in questi pazienti), della neuropatia indotta dall'HIV e delle neuropatie provocate da chemioterapici (alcaloidi della vinca, cisplatino e paclitaxel) [4], della fibromialgia e della schizofrenia [12]. Nei suddetti studi si è dimostrato come LAC esogeno riduca la perdita neurosensoriale migliorando la funzionalità dei nervi periferici e come favorisca la rigenerazione neuronale e la conduzione della velocità nervosa [8].

---

*DOLORE CRONICO*

Il dolore acuto è un meccanismo fisiologico, protettivo, essenziale per la vita con significato filogenetico di protezione dell'integrità tissutale.

Il dolore cronico, invece, e soprattutto il dolore cronico neuropatico viene considerato patologico; in questo caso, infatti, il dolore perde il suo significato fisiologico protettivo ed, inoltre, i pazienti che ne sono affetti sperimentano sintomi sensoriali anomali quali iperalgesia e allodinia e, molto frequentemente, presentano alterazioni emotive e cognitive fino allo sviluppo di una sindrome ansioso-depressiva [12].

Qualsiasi tipo di dolore presenta quattro differenti dimensioni: l'esperienza sensoriale, quella cognitiva, quella affettiva e infine l'attivazione del sistema nervoso[1].

Il dolore è dunque definibile come un'esperienza multidimensionale e secondo l'*International Association for the Study of Pain (IASP)*, il dolore può essere classificato a seconda del meccanismo d'origine come nocicettivo, neuropatico o nociplastico[7].

1. Il **dolore nocicettivo** riflette il fisiologico funzionamento del sistema somatosensoriale che risponde in maniera proporzionata, stimolo- e tempo-dipendente, a un danno tessutale di cui può favorire i processi riparativi, per esempio attraverso l'induzione di immobilità; viene trattato con analgesici convenzionali quali anti-infiammatori non steroidei e/o analgesici oppioidi.
2. Il **dolore neuropatico**, invece, è indotto da una lesione o da una patologia del sistema somatosensoriale che genera prima e mantiene poi dolore, indipendentemente da uno stimolo sensoriale doloroso (a differenza del tipo nocicettivo). Nell'ambito del dolore neuropatico possono esser presenti sintomi sensoriali patologici quali
  - allodinia, nel caso la sensazione dolorosa sia causata da un stimolo normalmente non doloroso
  - iperalgesia quando la sensazione dolorosa sia esagerata, amplificata, rispetto allo stimolo che la causa,

---

-dolore spontaneo, non evocato da alcuna stimolazione, descritto spesso come intollerabile, bruciante, lancinante, tipo scossa elettrica o formicolio.

Nei pazienti con dolore neuropatico spesso si trovano combinati anche sintomi sensoriali negativi come una ridotta sensibilità tattile che viene definita ipoestesia nell'area interessata. Il dolore neuropatico può esser dovuto a meccanismi periferici e centrali: il primo step è un danno a livello dei nervi periferici o di strutture somatosensoriali del Sistema Nervoso Centrale, che innesca una cascata di eventi biochimici e di meccanismi di adattamento che portano a una sensitizzazione periferica e/o centrale; ciò avviene attraverso modifiche di recettori e canali ionici e, ancora, mediante un'alterata espressione genica, a livello dei neuroni sensitivi delle diverse stazioni neuronali di *relay* della via somatosensoriale quali i gangli dorsali, le corna posteriori del midollo spinale, i nuclei talamici posteriori ed aree corticali somatosensoriali. Il dolore neuropatico determina alterazioni cognitive e del tono dell'umore peggiorando la qualità di vita del paziente; viene trattato mediante antiepilettici o antidepressivi il cui target è, appunto, l'anormale sistema somatosensoriale.

3. Il **dolore nociplastico** (che ha una definizione recente) è un dolore che si genera a causa di un'alterata nocicezione in assenza di evidenze di un danno tissutale o nervoso.

Le fibre afferenti primarie sono specializzate nel traslare l'informazione dolorifica detenuta in periferia in informazione elettrica che viene poi convogliata attraverso il soma nervoso nei gangli delle radici dorsali (DRG) fino alle proiezioni nelle corna dorsali del midollo spinale. Dopo una lesione nervosa traumatica o infiammatoria, possono verificarsi fenomeni di neuroplasticità maladattativa che alterano la normale attività neuronale portando a un' aumentata sensibilità a stimoli dolorosi e non. Dato che le fibre afferenti sensitive sono la prima stazione della trasmissione nocicettiva e possono innescare la cronicizzazione del dolore, queste rappresentano un interessante target per lo sviluppo di nuovi farmaci analgesici. All'interno di questa logica, si rimarca che i neuroni sensoriali primari esprimono mGlu2R sia alle estremità terminali periferiche sia nelle proiezioni nelle corna dorsali; numerosi studi dimostrano che l'iperespressione di mGlu2R



---

induca analgesia (sia nel dolore infiammatorio che in quello neuropatico): LAC incrementa l'espressione di mGlu2R nel DRG attraverso meccanismi epigenetici inducendo un'analgesia *long lasting* che è la massima conquista auspicabile nella terapia del dolore cronico[3].

L'integrazione del segnale nocicettivo nel cervello viene tradotta in una complessa esperienza dolorifica. Il processamento del dolore a livello sovraspinale coinvolge sia la via ascendente sia la via discendente. Esistono due vie ascendenti: la via spino-parabrachiale che origina dalle corna dorsali superficiali e proietta in quelle aree del cervello che hanno a che fare con la sfera dell'emotività e delle risposte emozionali di evitamento, e la via spino-talamica che origina dalle corna dorsali profonde e proietta al talamo e che è legata alla localizzazione dello stimolo. Queste due vie danno vita a quello che negli anni 80' Ronald Melzack definì '*the pain matrix*', che comprende poi altre aree quali la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, l'insula, la corteccia cingolata anteriore, il talamo, lo striato, il tronco encefalico e il cervelletto.

Le vie discendenti coinvolgono aree del Sistema Nervoso Centrale quali l'amigdala, l'ipotalamo, i nuclei mesencefalico e del tronco quali, rispettivamente, il grigio periacqueduttale (PAG) e la medulla rostrale ventromediale.

Il recettore mGlu2 è ampiamente espresso, oltre che nei neuroni, negli astrociti, negli oligodendrociti e nella microglia: gli astrociti regolano le funzioni neuronali e rimodellano le strutture sinaptiche e sono fortemente coinvolti nella genesi della cronicizzazione del dolore; la microglia recita nel ruolo di sentinella di ogni lesione potenziale, e rilascia vari fattori come il BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), alcune citochine quali TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e, ovviamente, il glutammato, tramite i quali contribuisce alla neuroinfiammazione, all'eccitotossicità e alla sensitizzazione centrale[2].

---

*CATASTROFIZZAZIONE DEL DOLORE*

La componente cognitiva ed emozionale del dolore può esplicarsi attraverso la tendenza al *catastrophizing*, la catastrofizzazione dello stesso, che si associa a disturbi del sonno e a disturbi cognitivi della memoria di lavoro, dell'apprendimento verbale, della rapidità psicomotoria e del livello di attenzione. La catastrofizzazione del dolore viene definita come “*un atteggiamento mentale esageratamente negativo che viene assunto nel corso di un'esperienza dolorosa o quando se ne prevede una*”. L'ideazione catastrofica può contribuire dunque all'insorgenza di depressione in associazione al dolore cronico.

Nel paziente affetto da dolore cronico, la depressione è associata a un peggioramento della funzionalità dell'individuo, degli *outcome* medici e dei costi sanitari.

Il dolore cronico associato a depressione è considerato come un processo maladattativo mantenuto in auge da un sistema somatosensoriale disfunzionale e da anomalie neuropatologiche.

In particolare, nell'associazione dolore cronico e depressione sono state rinvenute modificazioni morfologiche e funzionali neuroplastiche a livello delle aree corticali che formano circuiti neuronali fronto-limbici, sistemi filogeneticamente recenti e che maturano relativamente tardi durante lo sviluppo ontogenetico dell'individuo.

Disfunzioni della neurotrasmissione glutammatergica vengono considerate come il fulcro dei disordini legati allo stress, la depressione *in primis*.

I modulatori del glutammato, come la LAC, stanno emergendo come terapie innovative il cui target è rappresentato non solo da terminali nocicettivi afferenti alle corna posteriori del midollo ma anche da aree cerebrali implicate nella generazione e nel mantenimento del dolore cronico associato a depressione.

L'effetto antidepressivo di LAC si esplica nella determinazione dell'aumento sia del livello del BDNF sia del rilascio di glutammato; questo effetto è selettivamente associato ai mGluR2 nelle regioni del cervello implicate nella fisiopatologia della depressione, in particolare nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale [16]. Il meccanismo putativo di LAC come antidepressivo che si realizza attraverso il miglioramento della neuroplasticità suggerisce che LAC,

---

fornendo gruppi acetili, induca l'acetilazione di p65 allocata nei siti di legame di NF- $\kappa$ B. Inoltre, LAC ha effetti neurotrofici grazie alla modulazione dell' NGF che gioca un ruolo di fondamentale importanza nello sviluppo e nel mantenimento dei neuroni nel sistema nervoso periferico e centrale e, infine, LAC influenza persino la riparazione neuronale e la rigenerazione delle fibre nervose.

---

*EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON LAC*

La supplementazione con LAC esercita effetti neuroprotettivi, neurotrofici, antidepressivi e analgesici; essa ha attività anti-ossidante e anti-apoptotica; mostra effetti positivi sul metabolismo mitocondriale e sembra un farmaco promettente nel trattamento delle patologie neurodegenerative e nell'invecchiamento, rallentando la progressione del deterioramento mentale; inoltre determina effetti neuromodulatori sia nella morfologia che nella trasmissione sinaptiche.

LAC è un composto di potenziale interesse in differenti disordini neurologici: malattia di Alzheimer, depressione maggiore, atassia cerebellare, neurotossicità da ammonio, encefalopatia epatica, declino cognitivo associato all'invecchiamento, infezione da HIV, sindrome della fatica cronica, neuropatie periferiche, ischemia e danno da riperfusione cerebrali, alterazioni cognitive di vario genere. Trattamenti con LAC hanno dimostrato di ridurre i biomarker dello stress, come TNF- $\alpha$  e interleuchine; è stata studiata, ad esempio, in ambito cardiologico dove migliora la ipertensione arteriosa e l'insulino-resistenza, l'alterata tolleranza al glucosio riducendo il rischio cardiovascolare.

Tuttavia la sua applicazione clinica principale rimane nell'ambito dei disturbi neurologici; difatti il meccanismo fisiopatologico relativo ai disordini neuropatici è associato a una disfunzione mitocondriale che porta all'attivazione della cascata apoptotica [6]; le neuropatie sono caratterizzate dall'aumento significativo della morte programmata cellulare che origina proprio dal danno mitocondriale per terminare poi col danno al DNA: l'inibizione della componente apoptotica nelle neuropatie può prevenire la degenerazione del nervo o promuovere la sua rigenerazione.

LAC è un composto neurotrofico indicato per il trattamento delle neuropatie; è un modulatore non selettivo del glutammato e in quanto tale calibra la neurotrasmissione amminergica e glutammaergica, il dolore e il tono dell'umore aumentando in maniera dose-dipendente l'utilizzazione regionale cerebrale di glucosio (*regional cerebral metabolic rates for glucose* rCMRglc) a livello corticale nella corteccia prefrontale, somatosensoriale e cingolata, nell'amigdala, e a livello sottocorticale nel *nucleus accumbens*, nel *locus coeruleus* e nel *raphe*

---

*dorsalis*; [7] questo meccanismo può esser associato agli effetti analgesici e antidepressivi di LAC.

E' stato studiato come nei pazienti con dolore neuropatico cronico, LAC (1.000 mg/giorno per 2 settimane) porti a un miglioramento significativo, prima, del tono dell'umore e, poi, della sensazione dolorifica e, di conseguenza, della qualità della vita: il fatto che i sintomi depressivi migliorino prima di quelli dolorifici suggerisce inoltre che l'attività antidepressiva di LAC anticipi e contribuisca alle proprietà analgesiche.

Nella comorbidità tra dolore cronico e depressione, LAC potrebbe essere utile grazie alle sue proprietà antidepressive e analgesiche oltre che per il comprovato profilo di tollerabilità a lungo termine.

LAC potrebbe inoltre avere un effetto positivo sulle funzioni cognitive attivando la neurotrasmissione glutammatergica nell'ippocampo.

Le due aree corrispondenti alla corteccia frontale e prefrontale, componenti della *pain matrix*, prendono parte alle reti neurali che danno vita al *default-mode* che regola la percezione del dolore, l'emotività e l'attenzione; una disfunzione o un'ipofunzione della corteccia prefrontale è stata associata ad un processamento patologico del dolore e a una perdita del piacere, dell'energia motivazionale, della velocità e delle abilità cognitive. Di conseguenza, l'aumento dell'attivazione o la normalizzazione della neurotrasmissione a questi livelli è stata associata a un significativo miglioramento e della sensazione dolorifica e del tono dell'umore.

In conclusione, grazie alle proprietà antidepressive e analgesiche, al profilo di tollerabilità e agli effetti positivi perpetrati anche nei confronti delle abilità cognitive, LAC potrebbe entrare nell'armamentario terapeutico del trattamento della comorbidità tra dolore cronico e depressione[5].

Studi clinici hanno evidenziato come LAC determini riduzione del dolore, potenziamento della funzione nervosa e del trofismo dei nervi ma anche rigenerazione nervosa periferica e miglioramento della percezione vibratoria. Pertanto LAC rappresenta un'opzione terapeutica valida per le neuropatie periferiche, incluse la neuropatia diabetica, quella indotta da HIV e dalle terapie antiretrovirali, le neuropatie dovute a compressione, a tossici e a chemioterapici e i suoi effetti analgesici, neuroprotettivi e neurotrofici, basati su meccanismi epigenetici, aprono nuovi pathway nel management del dolore cronico.

---

E' stato dimostrato che l'uso profilattico di LAC prevenga il dolore neuropatico e abbia un potente effetto antinocicettivo una volta instauratosi il dolore neuropatico stesso. LAC migliora la funzionalità dei nervi periferici, aumentando la velocità di conduzione nervosa, riducendo la perdita neuronale sensitiva e promuovendo la rigenerazione dei nervi; è stato inoltre suggerito come LAC regoli la neuroplasticità attraverso il neurasse del dolore[4].

---

## MATERIALI E METODI

### *PAZIENTI E METODI*

Questo studio è un'analisi retrospettiva sull'efficacia della LAC in pazienti affetti da dolore cronico. Tutte le procedure sono state eseguite in conformità agli standard etici della "Dichiarazione di Helsinki" del 1964 sugli studi clinici sull'uomo. Tutti i pazienti coinvolti hanno firmato il consenso per l'utilizzazione in forma anonima dei propri dati clinici. Il protocollo contenente le ipotesi di studio, le caratteristiche dei pazienti e le misure utilizzate è stato approvato dall'IRB (Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova). Le analisi statistiche sono state pianificate prima della raccolta dei dati come parte dei requisiti necessari nel processo di approvazione da parte dell'IRB. Abbiamo analizzato 55 pazienti (età  $67,6 \pm 7,1$ ) trattati con LAC con sintomatologia dolorosa da radicolopatia lombare, radicolopatia cervicale o da neuropatia periferica.

LAC al dosaggio di 500 mg è stata somministrata due volte al giorno, inizialmente per via intramuscolare e successivamente per via orale. I pazienti sono stati valutati alla visita basale pretrattamento, e periodicamente fino al follow up a 4 mesi dall'inizio del trattamento mediante una scala numerica verbale per il dolore (*Numerical Rating Scale*, NRS), il questionario PainDetect per il dolore neuropatico (PDQ), l'Hamilton Depression Scale (HAMD, 21 item) per i sintomi di depressione, la Pain Catastrophizing Scale (PCS) per i sintomi di catastrofizzazione e attraverso gli indici fisico e mentale del questionario 12-item Short Form (SF12) per la qualità di vita.

---

*STRUMENTI DI VALUTAZIONE*

Ai pazienti è stato richiesto di valutare il proprio dolore attuale come dolore medio nelle ultime 24 ore e dolore peggiore nell'ultimo mese (dati non presentati) su una scala NRS 0-10 (0 = no dolore, 10 = dolore estremo), e di rispondere ai questionari PDQ, HAMD, PCS e SF12 per l'autovalutazione dell'intensità di sintomi neuropatici, sintomi depressivi e di catastrofizzazione, e della loro qualità di vita fisica e mentale.

*Pain Numerical Rating Scale (NRS Dolore)*

La scala NRS dolore è una scala unidimensionale quantitativa di valutazione del dolore nell'adulto, che include anche condizioni di dolore cronico dovute a malattie reumatiche. Prevede che venga chiesto al paziente di selezionare il numero da 0 a 10 che meglio rappresenti l'intensità del suo dolore, in cui "0" indica "nessun dolore avvertito", mentre "10" indica il "peggiore dolore immaginabile". Il paziente esprime verbalmente o disegna un cerchio sul numero che meglio descrive l'intensità del dolore. In quanto misura unidimensionale è una scala idonea a valutare il dolore medio avvertito nelle ultime 24 ore, risultando, invece, meno appropriata in caso di fluttuazione dei sintomi.

*PainDETECT (PDQ)*

PDQ è un questionario di nove item: sette item descrivono sintomi sensoriali pesati su una scala Likert 0-5 (0 = mai, 5 = fortemente), un item si riferisce al decorso temporale pesato su una scala dicotomica -1/+1 (-1 = dolore persistente con lievi fluttuazioni, +1 = attacchi di dolore con e senza dolore in mezzo) e un altro item riguarda l'irradiazione spaziale, ponderato su una scala dicotomica 0/+2 (0 = nessuna irradiazione, +2 per il dolore irradiato).

Il punteggio PDQ varia da -1 a 38; un punteggio  $\leq 12$  indica una bassa probabilità di dolore neuropatico (ascrivibile, quindi, piuttosto, alla sfera del dolore nocicettivo); un punteggio intermedio da 13 a 18 indica la possibilità di una componente neuropatica (si parla di dolore misto), mentre un punteggio  $\geq 19$  suggerisce un'alta probabilità di dolore neuropatico.



---

### Hamilton Depression Scale (HAMD)

La scala HAMD per la depressione è una scala di valutazione composta da 21 item, ponderati su una scala Likert di gravità di 4 punti (0-4). I primi 17 item erano presenti nella scala originaria e misurano la gravità dei sintomi depressivi e pongono le condizioni della valutazione - da parte dell'intervistatore - del livello di agitazione osservato durante l'intervista e dell'impatto dell'umore sul lavoro o sulle attività ricreative del paziente.

I quattro elementi extra sulla scala estesa a 21 item misurano fattori che potrebbero essere correlati alla depressione, ma che non vengono considerati misure di gravità, come sintomi paranoidei, ossessivi e compulsivi. Il punteggio si basa sulla scala a 17 elementi e i punteggi da 0 a 7 sono considerati normali, da 8 a 16 suggeriscono depressione lieve, da 17 a 23 depressione moderata e punteggi > 24 sono indicativi di depressione grave. Il punteggio della HAMD va da 0 a 52.

### Pain Catastrophizing Scale (PCS)

La scala PCS della catastrofizzazione del dolore consiste in un questionario composto da 13 item, elaborato per valutare la catastrofizzazione di pensieri legati all'algia in adulti con o senza dolore cronico; ciascun item viene ponderato per pensieri di catastrofizzazione su una scala Likert da 0 (mai) a 4 (sempre). È possibile, inoltre, suddividere il questionario in 3 sottoscale:

- *Rumination* (PCS-R): item 8, 9, 10, 11 (es. non posso smettere di pensare a quanto fa male);
- *Magnification* (PCS-M): item 6, 7, 13 (es. sono in ansia che qualcosa di grave possa accadermi);
- *Helplessness* (PCS-H): item 1, 2, 3, 4, 5, 12 (es. non c'è nulla che posso fare per ridurre il mio dolore).

Un punteggio globale superiore a 24 o 30 viene considerato indicativo di un *catastrophizing* significativo .

### Short Form Health Survey (SF12)

Lo *Short Form Health Survey* è un'indagine sulla salute del paziente, riferita a una valutazione di 36 voci. È un questionario generico sulla qualità della vita, non specifico per patologia/età/terapia e valuta la percezione soggettiva dell'individuo, relativamente a concetti di salute legati a livelli di attività e benessere.

---

Va ad indagare 8 sezioni, ciascuna costituita da diversi quesiti a risposta multipla; tramite la compilazione di questa sezione si ricavano 8 punteggi differenti (1 per sezione).

L'SF36 è così composto da 8 punteggi in scala, ovvero le somme ponderate delle risposte ai quesiti di ciascuna sezione. Ogni scala viene trasformata direttamente in una scala 0-100 partendo dal presupposto che ogni domanda abbia lo stesso peso. Più alto è il punteggio, minore è la disabilità, ovvero un punteggio pari a zero equivale alla disabilità massima e un punteggio pari a 100 equivale a nessuna disabilità.

Nel nostro studio abbiamo usato lo Short-Form Health Survey di 12 elementi (SF12), che è una versione abbreviata rispetto all'SF36, composta da 12 elementi selezionati tra quelli annoverati nel questionario SF36.

Il questionario SF12 è stato sviluppato per riprodurre i due punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali (SF12 Physical e Mental score, rispettivamente SF12 PCS e SF12 MCS) e per valutare complessivamente la qualità di vita. Punteggi più alti significano una migliore qualità della vita.

---

**STATISTICHE**

I dati sono presentati come valore medio  $\pm$  deviazioni standard e numeri (e percentuali) di pazienti. La normalità è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov. I dati normalmente distribuiti sono stati esaminati mediante analisi della varianza a una e due vie (ANOVA) e attraverso confronti a coppie con test *t* appaiati e non appaiati (ovvero, mese di trattamento 4 vs pretrattamento); i dati non distribuiti normalmente sono stati stimati mediante il test di Kruskal-Wallis e Friedman (con una correzione di Bonferroni per confronti multipli) e confronti a coppie utilizzando Wilcoxon's and Mann-Whitney *U* tests. Le variabili categoriali sono state determinate con un test  $\chi^2$ . Tutti i test statistici sono stati eseguiti in SPSS 17.0 (SPSS, USA). Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di  $P < 0,05$ .

---

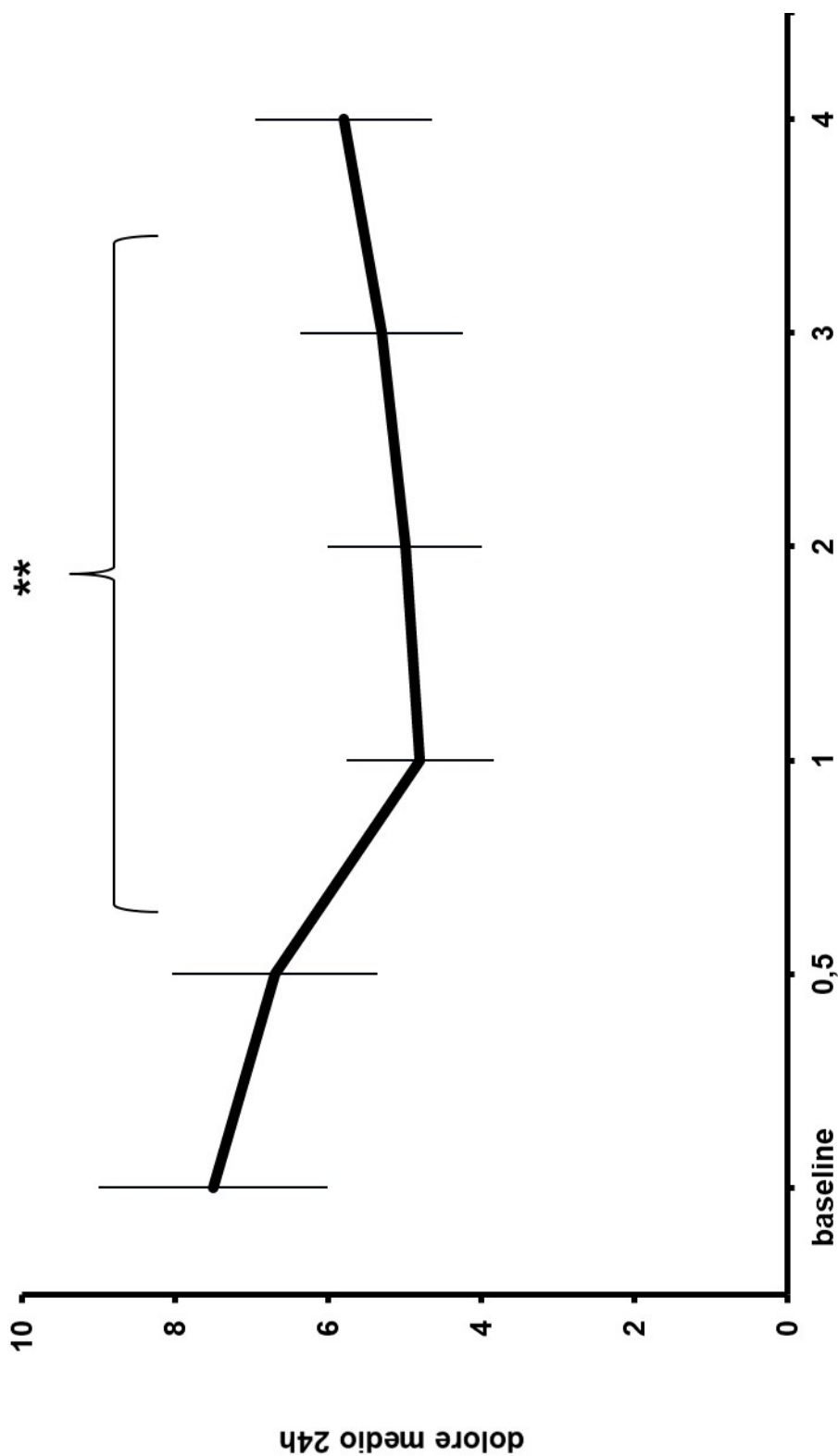
## **RISULTATI**

Alla visita basale i pazienti mostravano una sintomatologia dolorosa medio-severa compatibile al PDQ con dolore neuropatico nel 44% dei pazienti e dolore misto o nocicettivo nel 56% dei pazienti. Il 64% dei pazienti presentava inoltre sintomi depressivi di intensità medio-lieve e il 4% dei pazienti di intensità grave.

La somministrazione di LAC ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e un rapido e significativo miglioramento del tono dell'umore.

Al follow up a 4 mesi di trattamento, la somministrazione di LAC aveva migliorato significativamente e i sintomi neuropatici e la catastrofizzazione del dolore.

Numerical Rating Scale Dolore (NRS)



---

Figura 1. Effetto della LAC 500 mg due volte al giorno per 4 mesi su NRS dolore medio/24 in pazienti con radicolopatia, cervicale o lombare, o neuropatia. Medie $\pm$ SD. Test di Friedman e Kruskal-Wallis; \*\*, P < 0,01.

Il trattamento con LAC ha determinato un significativo miglioramento della percezione dell'intensità dolorifica (figura 1). Alla visita basale pretrattamento si riscontra un dolore medio nella ultime 24 ore di intensità media-severa: NRS medio/24 ore 7,5 $\pm$ 1,5 (range 5/10 -10/10).

A due settimane dalla somministrazione di LAC per via intramuscolare (500 mg/die) si riscontra un lieve, statisticamente non significativo, miglioramento di NRS dolore con punteggio medio di 6,5 $\pm$ 1,8.

Al primo e al secondo mese di trattamento con LAC, l' NRS si abbassa ulteriormente a 4,8 $\pm$ 1,1, per poi stabilizzarsi nel corso dei 4 mesi successivi di trattamento attorno a un valore di 5,6 $\pm$ 1,4 dolore moderato.

---

Pain Detect Questionnaire (PDQ)

Alla visita basale, il 44% dei pazienti presentava dolore neuropatico, il 23% dei pazienti dolore nocicettivo, il 33% dei pazienti misto (figura 2). Al follow up, dopo 4 mesi di trattamento LAC 500 mg due volte al giorno, il 10% dei pazienti presentava dolore neuropatico, il 57% dei pazienti dolore nocicettivo, il 33% dei pazienti dolore misto. I dati confermano che LAC può attenuare il dolore neuropatico che affligge numerosi pazienti con neuropatie periferiche dolorose di eziologia tossica o immunologica, correlate a infezioni da HIV, o da farmaci chemioterapici o antiretrovirali.

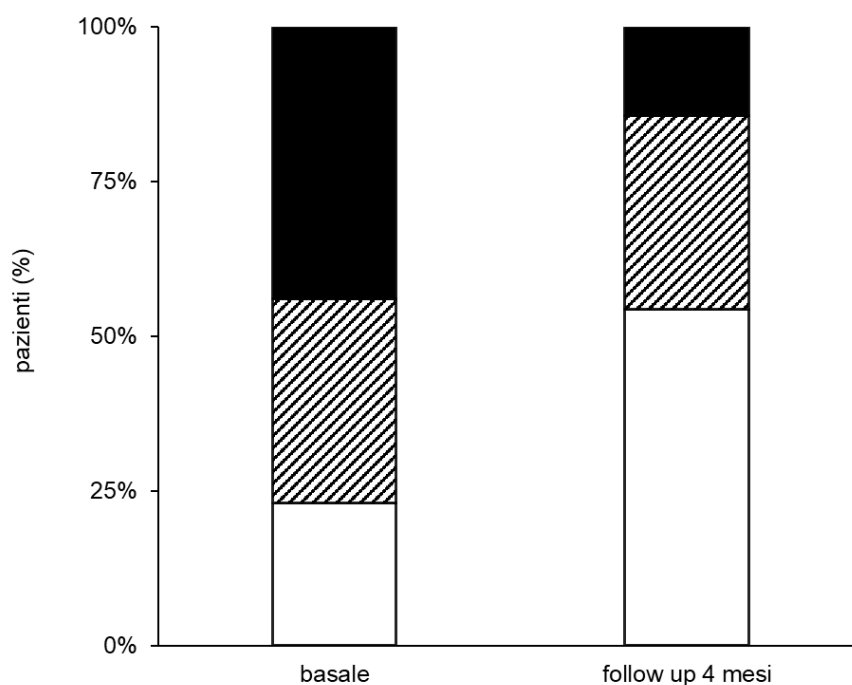


Figura 2. Percentuali di pazienti che presentavano al PDQ sintomi di dolore nocicettivo (bianco), misto (sbarrato) o neuropatico (nero) alla visita basale, di pretrattamento, e di follow up, dopo 4 mesi di trattamento. LAC ha ridotto significativamente i sintomi neuropatici ( $P = 0,013$ ).

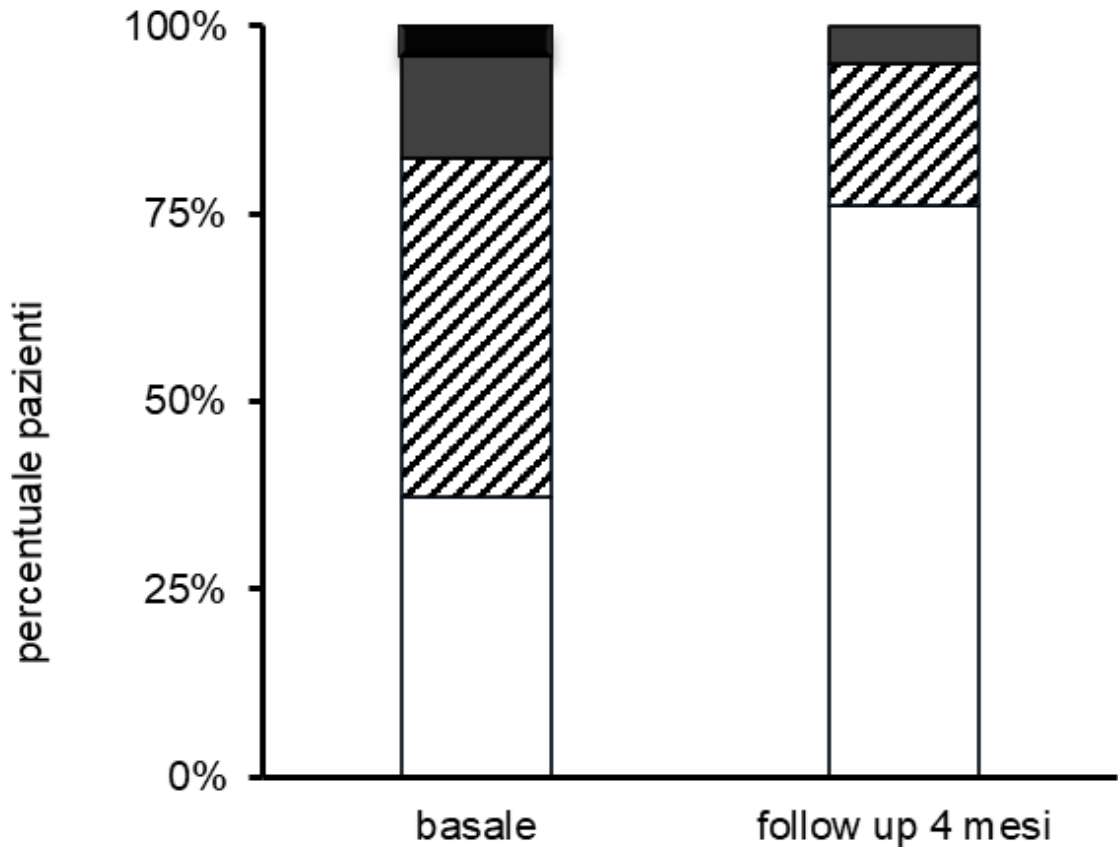
---

Hamilton Depression Scale (HAMD)

LAC ha migliorato i sintomi depressivi in pazienti con dolore cronico da radicolopatia o neuropatia. Alla visita basale il 36% dei pazienti non presentava sintomi depressivi (HAMD < 7), il 46% dei pazienti sintomi di depressione lieve (HAMD tra 8 e 17), il 14% sintomi di depressione moderata (HAMD tra 18 e 24) e il 4% sintomi di depressione grave (punteggio HAMD >25).

Al follow up a 4 mesi dopo trattamento con LAC, il 76% dei pazienti non presentava alcun sintomo di depressione, il 19% depressione lieve, il 5% depressione moderata e nessuno depressione grave.

LAC contribuisce quindi a migliorare i sintomi depressivi associati a dolore neuropatico.





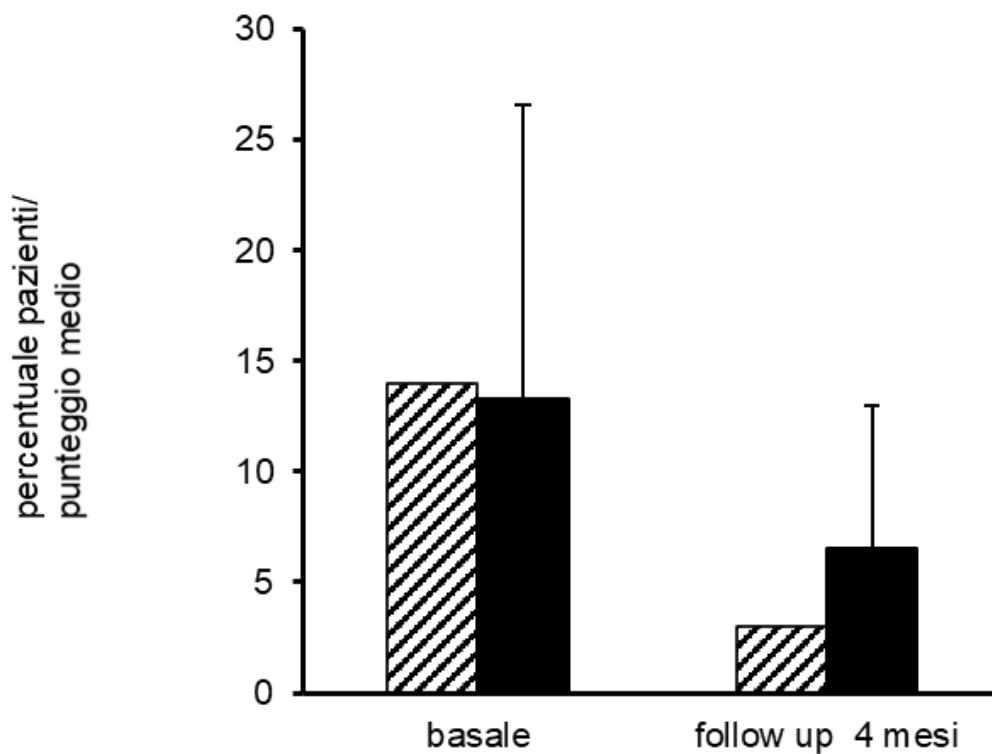
---

Figura 3. Pazienti con depressione grave (nero), moderata (grigio), lieve (sbarrato) o assente (bianco) alla visita basale, pretrattamento, ed al follow up a 4 mesi di trattamento. ANOVA a due vie,  $P < 0,01$ .

---

Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Il PCS era indicativo di catastrofizzazione significativa ( $PCS > 24$ ) nel 14% dei pazienti alla visita basale e nel 3% al follow up a 4 mesi (figura 4). Analogamente il punteggio medio di PCS si riduceva da  $13,3 \pm 3,3$  a  $6,5 \pm 2,4$  dopo 4 mesi di LAC. I dati indicano che il trattamento con LAC diminuisce i pensieri di catastrofizzazione del dolore (numericamente, di circa il 50%) e riduce inoltre dell'80% la numerosità dei pazienti con sintomi definiti di *catastrophizing*.



---

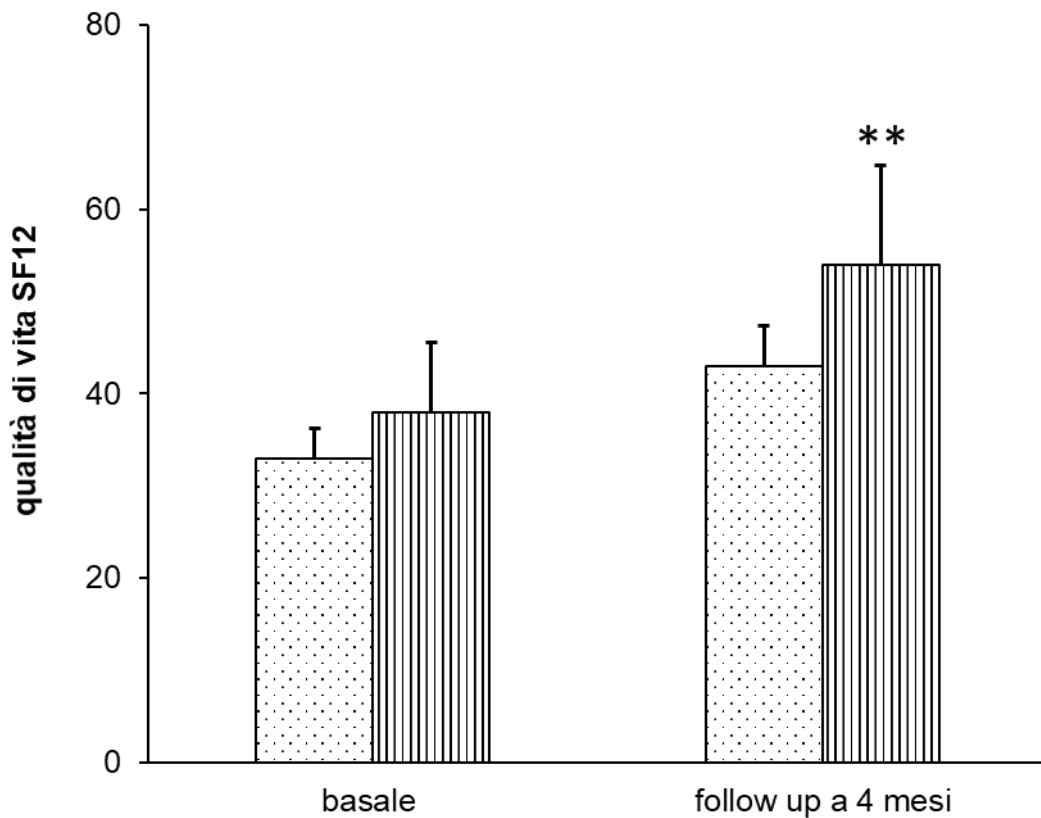
Figura 4. Percentuali di pazienti con *catastrofizzazione* del dolore significativa (PCS >24) (sbarrato) e punteggio medio $\pm$ DS alla PCS (nero) alla visita basale e di follow up a 4 mesi. ANOVA a due vie,  $P < 0,01$ .

---

Short Form Health Survey (SF12)

Nel grafico si rende evidente come i due punteggi riassuntivi delle componenti fisiche (SF12 PCS) e mentali (SF12 MCS), utili nella valutazione della qualità di vita dei pazienti affetti da dolore cronico prima e dopo il trattamento con LAC, differiscono in maniera consistente alla visita basale e al follow up a 4 mesi.

Se la valutazione basale mostrava un punteggio del valore di 33 per ciò che concerne le componenti fisiche e di 38 per ciò che riguarda quelle mentali, il controllo a 4 mesi post-trattamento con LAC evidenzia un significativo miglioramento che si attesta a 10 punti di scarto (43) per l'SF12 PCS e a 14 punti di scarto (54) per l'SF-12 MCS, dimostrando che il trattamento con LAC migliora complessivamente la qualità della vita dei pazienti affetti da dolore cronico, implementando e le funzionalità fisiche e le funzionalità mentali.



---

Figura 5. Qualità di vita SF12, punteggio fisico (punti) e mentale (linee) alla visita basale e al follow up. ANOVA a due vie,  $P < 0,01$ .

---

## DISCUSSIONE

LAC ha migliorato tono dell'umore e sintomatologia dolorosa, soprattutto di tipo neuropatico, in pazienti con dolore cronico da radicolopatia o neuropatia [20].

A causa della frequente assenza di una terapia eziologica o patogenetica, la terapia sintomatica è diventata la strategia primaria per trattare il dolore neuropatico cronico; l'*outcome* spesso non risulta soddisfacente; dunque diviene impellente rivolgere l'attenzione a nuove frontiere terapeutiche come, appunto, quella rappresentata dalla LAC.

LAC ha dimostrato effetti analgesici, antidepressivi [28] e neurotrofici in studi preclinici e clinici. In particolare, è stato ampiamente dimostrato il duplice effetto antidepressivo e analgesico di LAC, il cui meccanismo è da ricercarsi sia nell'acetilazione degli istoni da essa perpetrata nei confronti di geni chiave per la neuroplasticità, incluso il BDNF, sia al ruolo di LAC come regolatore dei recettori metabotropici del glutammato (mGluR2), fenomeni molecolari che esitano poi nell'ottimizzazione della disfunzione glutammaergica generale.

Li *et al* hanno presentato una review e una metanalisi sull'argomento in oggetto su 4 studi controllati randomizzati di LAC verso placebo su 523 pazienti. Gli autori riportavano che i pazienti in terapia con LAC presentavano un significativo decremento del punteggio della Visual Analogue Scale (VAS) se comparati ai controlli riceventi placebo, con una diminuzione del dolore più significativa nei pazienti affetti da dolore neuropatico a eziologia diabetica; inoltre si dimostrava che non c'era significativa differenza in termini di punteggio VAS nella tipologia di somministrazione, orale o intramuscolo, di LAC; infine, a conferma del profilo di alta tollerabilità della molecola di interesse, si notava che non c'era differenza di incidenza di eventi avversi tra il gruppo trattato con LAC e quello di controllo.

La metanalisi sottolinea come LAC riduca il punteggio VAS con significatività statistica: pazienti affetti da neuropatia periferica ricavano beneficio dalla somministrazione di LAC; inoltre, viene aggiunto che persino il dolore radicolare è alleviato da suddetta terapia[25].

Pittler *et al* hanno concluso in una review che LAC allevia il dolore neuropatico in particolare in pazienti affetti da neuropatia diabetica[24]; Sima *et al*, e, separatamente, De Grandis *et al* hanno dimostrato come la somministrazione orale

---

non differisce molto da quella intramuscolo e che un dosaggio maggiore di 2000 mg/die sembrerebbe mostrare benefici maggiori[26, 19].

Ancora Sheyu *et al*, confermano che LAC è una molecola sicura e che non presenta eventi avversi superiori a placebo, e concludono il loro studio di metanalisi affermando che le attuali evidenze suggeriscono che LAC appare come un farmaco sicuro ed efficace nel trattamento delle neuropatie periferiche, che la somministrazione per *os* è raccomandabile in virtù dell'efficacia sovrapponibile a quella intramuscolo e della facilità di somministrazione e, infine, raccomandano la necessità di ulteriori *trials*, con una popolazione più ampia e varia e follow up più prolungati[25].

Freo *et al*, presentano uno studio clinico che investiga gli effetti di LAC in 28 pazienti, non responsivi o poco responsivi a pregresse terapie, affetti da neuropatie dolorose e radicolopatie. Gli strumenti utilizzati in suddetto studio sono la scala NRS per valutare il dolore medio nelle 24 ore, il PDQ per i sintomi del dolore neuropatico, l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per i sintomi depressivi, e l'SF12 per la qualità della vita.

Alla visita basale tutti i pazienti riportavano un dolore da moderato a severo (NRS  $\geq 5/10$ ), il 57% sintomi neuropatici (PDQ  $\geq 12$ ) ed il 60% con depressione da lieve a moderata (HADS  $\geq 8$ ).

Il trattamento di 4 mesi con LAC è stato associato, anche in questo studio, a una riduzione dei sintomi dolorosi e di quelli depressivi: l'intensità del dolore diminuiva già al primo mese di terapia (NRS da  $7.4 \pm 1.5$  a  $5.6 \pm 1.7$ ) e i sintomi depressivi ancor prima, entro le due settimane (HADS da  $8.8 \pm 4.4$  a  $6.1 \pm 3.4$ ).

Al follow up a 4 mesi, in 11 pazienti era evidente un miglioramento moderato del dolore (30-49%) e in 8 pazienti una significativa ottimizzazione dei sintomi ( $\geq 50\%$ ). Ciò dimostra che le proprietà antidepressive di LAC anticipano e contribuiscono all'effetto analgesico della molecola.

Grazie alla sua alta tollerabilità *long-term* e ai significativi effetti sul dolore e sulla depressione, LAC si dimostra ancora una volta un'ottima alternativa terapeutica per il trattamento del dolore cronico in comorbidità con sintomi depressivi[7].

Nasca *et al* riportano che i livelli di LAC in 71 pazienti con depressione maggiore, sono più bassi che nei 45 controlli sani e che il grado di deficit di LAC correla sia

---

con la severità sia con la precocità dell'insorgenza della patologia. Questi reperti scientifici suggeriscono che LAC potrebbe essere un candidato biomarker per la diagnosi di depressione maggiore che è spesso associata ad altre gravi patologie tra cui le neuropatie dolorose a diversa eziologia.

Lo stesso studio dimostra che nei soggetti con depressione grave, la cui severità di malattia è stata valutata tramite HAMD, i livelli di LAC nel plasma correlavano negativamente con la gravità della patologia.

I risultati dello studio di Nasca *et al.* oltre a suggerire una nuova funzione nella diagnosi di depressione maggiore di LAC in veste di potenziale biomarker, convalidano, ancora una volta, il ruolo di LAC come target terapeutico innovativo nel trattamento della depressione[23], sottolineandone ancora il profilo di elevata tollerabilità[22].

In una review pubblicata nel 2018, di Chiechio *et al.*, è stato dimostrato che LAC rappresenta un'opzione terapeutica valida per il trattamento delle neuropatie periferiche, soprattutto in virtù dell'effetto analgesico a lunghissima durata sia per ciò che concerne il dolore infiammatorio che per quello neuropatico, da ascrivere all'aumento dei mGlu2R nelle corna dorsali del midollo spinale. Viene infine asserito che, alla luce della frequente comorbidità tra depressione e dolore cronico, LAC rappresenti una nuova valida possibilità terapeutica[18].

Il nostro studio clinico presenta risultati incoraggianti, in linea con quelli succitati. Come si evince dalla disamina dei risultati riportata precedentemente, previa analisi attraverso painDETECT che asserisce come i pazienti in esame fossero affetti e trattati per un dolore di tipo prettamente neuropatico, il nostro studio riporta che:

1. il valore NRS dopo 4 mesi di trattamento con LAC decresce testimoniando un significativo miglioramento della percezione dell'intensità dolorifica nelle ultime 24 ore;
2. al follow up a 4 mesi nessuno dei pazienti presi in esame si dimostrava affetto da depressione grave, il 76% dei pazienti non elicitava alcun sintomo di depressione, il 19% presentava sintomi di depressione moderata, il 5% di depressione lieve. Il che avvalorava l'efficacia di LAC sui sintomi depressivi di severità differente, da lieve a grave;



- 
3. mediante valutazione PCS, i pensieri di catastrofizzazione del dolore diminuiscono progressivamente, laddove ancora presenti, in quanto svaniscono- addirittura- nella maggior parte dei pazienti;
  4. il trattamento con LAC migliora complessivamente la qualità della vita dei pazienti affetti da dolore cronico, implementando e le funzionalità fisiche e le funzionalità mentali, come si ricava dai valori SF-12.

In conclusione, la somministrazione di LAC ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e un rapido e significativo miglioramento del tono dell'umore; LAC ha migliorato anche i sintomi neuropatici e il *catastrophizing* associato a dolore cronico.

---

## CONCLUSIONE

Il dolore neuropatico è molto spesso refrattario agli analgesici standard utilizzati nella terapia del dolore; i pazienti, inoltre, anche se affetti da patologie simili, rispondono in maniera molto variabile allo stesso trattamento farmacologico[30]. Nonostante ciò oppioidi, anticonvulsivanti, antidepressivi, anestetici locali, bloccanti selettivi dei canali del sodio, alpha-2 agonisti e agenti topici sono i farmaci più prescritti attualmente [18]. Proprio a causa della natura cronica della sintomatologia dolorosa, inoltre, farmaci efficaci all'inizio del trattamento, perdono validità terapeutica a causa dello sviluppo di meccanismi di tolleranza.

Nel quadro generale dei trattamenti disponibili si rende, dunque, necessario considerare nuove prospettive come quella che offre la LAC.

Difatti LAC è una promettente molecola spendibile come farmaco nel trattamento delle neuropatie dolorose per le sue molteplici proprietà: effetto analgesico, rigenerazione nervosa, miglioramento della percezione vibratoria, effetto antidepressivo, perfezionamento dei deficit cognitivi (se si considera la diffusa comorbidità tra dolore cronico e depressione) [33], qualità neuroprotettive, neurotrofiche, attività anti-ossidante e anti-apoptotica [34], alto profilo di tollerabilità a lungo termine [35].

LAC è un potente analgesico che allevia il dolore associato alle neuropatie periferiche siano esse da tossici, da chemioterapici [28], diabetiche, da HIV [27] o da terapia antiretrovirale, a eziologia ischemica o idiopatiche.

Grazie alla sua struttura amfilica, LAC attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e ha anche grande affinità con OCTN2. Modula l'attività dell'NGF [21] e di molteplici neurotrasmettitori quali GABA, dopamina, colina. Grazie al ruolo di donatore di gruppi acetili, aumenta l'acetilCoA e l'attività dell'acetilcolinesterasi. E regola, pure, l'espressione genica mediante un meccanismo squisitamente epigenetico attraverso l'acetilazione degli istoni e di alcuni fattori di trascrizione, come NF- $\kappa$ B (acetila p65/RelA). Ciò è correlato con la caratteristica precipua di LAC di indurre l'espressione genica di mGlu2R. Un meccanismo questo che spiega gli effetti analgesici, pro-neurogenici e antidepressivi di LAC [32]. Infine, attiva il pathway di segnalazione di PI3K/AKT/BDNF/VGF che esplica l'azione antidepressiva della molecola [16],

---

assieme all'evidenza che determini l'aumento di noradrenalina e serotonina a livello dell'ippocampo e della corteccia prefrontale [31].

LAC può essere considerata un farmaco epigenetico che induce up-regulation *long term* di mGlu2R che nelle corna dorsali del midollo spinale inibisce il rilascio di neurotrasmettitori e deprime la trasmissione del dolore nelle sinapsi tra le fibre afferenti primarie e i secondi neuroni sensitivi. E' auspicabile che le future strategie per il trattamento del dolore neuropatico vengano incentrate sulla modulazione dell'espressione genica dei recettori mGlu2 sulla falsariga delle recenti scoperte sull'epigenetica: LAC dovrebbe essere considerata il modello per la terapia epigenetica del dolore.

---

**BIBLIOGRAFIA****INTRODUZIONE**

1. Ballantyne J. C., Fishman S. M., Rathmell J. P., *Bonica's, Trattamento del dolore-5a* edizione, 2021, Antonio Delfino Editore, Roma
2. Chiechio S. and Nicoletti F., *Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain*, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:28-34
3. Chiechio S., Copani A., De Petris L., P Morales M. E., Nicoletti F. and Gereau IV R. W., *Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF- $\kappa$ B pathway in primary dorsal root ganglia neurons: a possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine*, Molecular Pain, 2006, 2:20, doi:10.1186/1744-8069-2-20
4. Chiechio S., Copani A., Gereau IV R. W. and Nicoletti F., *Acetyl-L-carnitine in Neuropathic Pain*, CNS Drugs, 2007; 21 Suppl. 1: 31-38
5. Cuccurazzu B., Bortolotto V., Valente M. M., Ubezio F., Koverech A., Canonico P. L., and Grilli M., *Upregulation of mGlu2 Receptors via NF- $\kappa$ B p65 Acetylation Is Involved in the Proneurogenic and Antidepressant Effects of Acetyl-L-Carnitine*, Neuropsychopharmacology, 2013, 38, 2220-2230
6. Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M., Nicolai R., Mosconi L., Toscano A., Pacini A., and Bartolini A., *Neuroprotective Effects of Acetyl-L-carnitine on Neuropathic Pain and Apoptosis: A Role for the Nicotinic Receptor*, Journal of Neuroscience Research 87:200-207, 2009
7. Freo U., Brugnattelli V., Turco F. and Zanette G., *Analgesic and Antidepressant Effects of the Clinical Glutamate Modulators Acetyl-L-Carnitine and Ketamine*, Frontiers in Neuroscience, 2021, vol. 15, article 584649, doi:10.3389/fnins.2021.584649
8. Freo U., Dam M., Ori C., *Cerebral metabolic effects of acetyl-L-carnitine in rats during aging*, Brain Research 1259, 2009, Elsevier, 32-39, doi:10.1016/j.brainres.2008.12.025
9. Ghelardini C., Galeotti N., Calvani M., Mosconi L., Nicolai R., Bartolini A., *Acetyl-L-carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats*, , Neuropharmacology, 2002, 43, 1180-1187
10. Notartomaso S., Mascio G., Bernabucci M., Zappulla C., Scarselli P., Cannella M., Imbriglio T., Gradini R., Battaglia G., Bruno V. and Nicoletti F., *Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain*, Molecular Pain, 2017, 13: 1-12
11. Onofri M., Ciccocioppo F., Varanese S., di Muzio A., Calvani M., Chiechio S., Osio M. & Thomas A., *Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond*, Expert Review of

---

Neurotherapeutics, 2013, 13:8, 925-936, doi: 10.1586/14737175.2013.814930

12. Pereira V. and Goudet C., *Emerging Trends in Pain Modulation by Metabotropic Glutamate Receptors*, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2019, 11:464. doi: 10.3389/fnmol.2018.00464
13. Tanaka M., Nakamura F., Mizokawa S., Matsumura A., Matsumura K., and Watanabe Y., *Role of acetyl-L-carnitine in the brain: revealed by Bioradiography*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 306, 1064-1069
14. Traina G., *The neurobiology of acetyl-L-carnitine*, *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 2016, 1;21(7):1314-29. doi:10.2741/4459. PMID: 27100509
15. Virmani M. A., Biselli R., Spadoni A., Rossi S., Corsico N., Calvani M., Fattorossi A., De Simone C. and Arrigoni-Martelli E., *Protective actions of L-carnitine and Acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by mitochondrial uncoupling of inhibitors*, *Pharmacological Research*, 1995, vol. 32, No. 6
16. Wang W., Lu Y., Xue Z., Li C., Wang C., Zhao X., Zhang J., Wei X., Chen X., Cui W., Wang Q. and Zhou W., *Rapid-acting antidepressant-like effects of acetyl-L-carnitine mediated by PI3K/AKT/BDNF/VGF signaling pathway in mice*, 2015, *Neuroscience* 285, 281-291
17. Zammataro M., Chiechio S., Montana M. C., Traficante A., Copani A., Nicoletti F., Gerau IV R. W., *mGlu2 metabotropic glutamate receptors restrain inflammatory pain and mediate the analgesic activity of dual mGlu2/mGlu3 receptor agonists*, *Molecular Pain*, 2011, 7:6

## DISCUSSIONE

18. Chiechio S., Canonico P. L., and Grilli M., *L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug*, International Journal of Molecular Science, 2018, 19, 11; doi:10.3390/ijms19010011
19. De Grandis D, Minardi C. *Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Drugs R D. 2002; 3: 223-231. PMID: 12455197
20. Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M., Nicolai R., Mosconi L., Vivoli E., Pacini A., and Bartolini A., *Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy*, European Journal of Neuroscience, vol. 26, 820-827, 2007
21. Foreman P. J., Perez-Polo J. R., Angelucci L., Ramacci M. T., and Tagliatela G., *Effects of Acetyl-L-Carnitine Treatment and Stress Exposure on the Nerve Growth Factor Receptor (p75NGFR) mRNA level in the Central Nervous System of Aged Rats*, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1995, vol. 19, 117-133
7. Freo U., Brugnatelli V., Turco F. and Zanette G. (2021), *Analgesic and Antidepressant Effects of the Clinical Glutamate Modulators...*op. cit.
22. Nasca C, Bigio B, Lee F. S, Young S. P, Kautz M. M, Albright A, Beasley J, Millington D. S, Mathé A. A, Kocsis J. H, Murrough J, W, McEwen B and Rasgon N. *Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder*, PNAS, Medical Sciences, 2018, vol. 115, no. 34, 8627-8632
23. Ori C., Freo U., Pizzolato G., Dam M., *Effects of acetyl-L-carnitine on regional cerebral glucose metabolism in awake rats*, Brain Research, 2002, 951 330-335
24. Pittler MH, Ernst E., *Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: a systematic review*. Clin J Pain. 2008; 24: 731-733. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181759231 PMID: 18806539
25. Sheyu Li, Qianrui Li, Yun Li, Ling Li, Haoming Tian, Xin Sun, *Acetyl-L-Carnitine in the Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*, 2015, PloS ONE 10(3):e0119479. doi: 10.1371/journal.pone.0119479
26. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. *Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials*. Diabetes Care. 2005; 28: 89-94. PMID: 15616239
27. Valcour V., Yeh T., Bartt R., Clifford D., Gerschenson M., Evans S. R., Cohen B. A., Ebenezer G. J., Hauer P., Millar L., Gould M., Tran P., Shikuma C., Souza

---

S., McArthur J. C., and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5157 protocol team, *Acetyl-L-carnitine and NRTI-associated neuropathy in HIV-infection*, HIV Med. 2009; 10(2):103-110, doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00658.x.

28. Wang S., Han C., Lee S., Patkar A. A., Masand P. S., Pae C., *A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression*, Journal of Psychiatric Research 53, 30-37, 2014

29. Xiao W. H. and Bennet G., *Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine*, Pain, 2008, 135(3):262-270, doi:10.1016/j.pain.2007.06.001

---

CONCLUSIONE

18. Chiechio S., Canonico P. L., and Grilli M., *L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive...* op. cit.
30. Chiechio S., Copani A., Nicoletti F., and Gereau IV R. W., *L-Acetylcarnitine: A Proposed Therapeutic Agent for Painful Peripheral Neuropathies*, *Current Neuropharmacology*, 2006, 4, 233-237
31. Ishii T., Shimpo Y., Matsuoka Y., and Kinoshita K., *Anti-apoptotic Effect of Acetyl-L-carnitine and L-Carnitine in Primary Cultured Neurons*, *Jpn. J. Pharmacol.* 83, 119-124, 2000
32. Nasca C., Xenos D., Barone Y., Caruso A., Scaccianoce S., Matrisciano F., Battaglia G., Mathè A. A., Pittaluga A., Lionetto L., Simmaco M., and Nicoletti F., *L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors*, *PNAS*, 2013, vol. 110, no. 12, 4804-4809
33. Post R. M., *Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression*, *PNAS*, 2018, vol. 115, no. 34, 8475-8477
34. Smeland O. B., Meisingset T. W., Borges K., Sonnewald U., *Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice*, *Neurochemistry International* 61, 100-107, 2012
35. Tolu P., Masi F., Leggio B., Scheggi S., Tagliamonte A., De Montis G., and Gambarana C., *Effects of Long-Term Acetyl-L-carnitine Administration in Rats: I. Increased Dopamine Output in Mesocortolimbic Areas and Protection toward Acute Stress Exposure*, *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27:410-420
16. Wang W., Lu Y., Xue Z., Li C., Wang C., Zhao X., Zhang J., Wei X., Chen X., Cui W., Wang Q. and Zhou W., *Rapid-acting antidepressant-like effects of acetyl-L-carnitine mediated by PI3K/AKT/BDNF/VGF...* op. cit.



---

**RINGRAZIAMENTI**

A te che, io nata dalla tua testa- in festa!, mi hai regalato il Futuro

A te che mi doni ogni giorno te stessa

A voi che mancate

A te che, lento e inesorabile, mi hai insegnato l'Amore

A te che fai luce, anche se dentro piove

A te che sostieni, potente e tenace

A te che mi specchi e mi esalti...e ti esalti!

A te che sei Teca

A te che sei Ossigeno

A te che sei Casa

A te che sei Sorella