UNIVERSITA' DI ROMA TOR VERGATA

Prof. Simone Beninati

Relazione intermedia" **Progetto Sclerosi Multipla**"

Introduzione

Durante questo studio osservazionale abbiamo potuto notare che fra i molteplici sintomi dei volontari affetti da Sclerosi Multipla [SM], la stanchezza è una delle lamentele più dolorose che i pazienti con SM possono sperimentare nel corso della loro vita. Nonostante la sua alta prevalenza, la fisiopatologia della fatica da SM è ben lungi dall'essere completamente chiarita e una costellazione di meccanismi sembra implicata in questo contesto. Diversi fattori potrebbero contribuire al suo sviluppo e / o esacerbazione, e questo richiede un attento work-up al fine di cercare tutte le possibili cause di fondo, come disturbi del sonno, disfunzioni endocrine e disturbi dell'umore, per citarne alcuni. Abbiamo centrato la sperimentazione, tesa a dimostrare eventuali effetti benefici della somministrazione di alcuni integratori nutrizionali, sul sintomo "fatica", valutabile tramite il "*Fatigue Severity Scale*" (FSS) (*Krupp* et al., 1989). Il FSS è una scala di auto- relazione di nove voci sulla fatica, sulla sua gravità e su come influisce su alcune attività. Le risposte sono segnate su una scala di sette punti dove 1 = nessuna fatica e 7 = molta fatica. Più alto è il punteggio, più la fatica è grave e più influisce sulle attività della persona.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of Neurology. 1989;46:1121–1123.

Nonostante l'alta prevalenza e la natura debilitante del sintomo "Fatica", i suoi meccanismi di fondo sono ancora ben lungi dall'essere pienamente compresi. A questo proposito, gli studi hanno evidenziato il ruolo di vari fattori strutturali, funzionali e immunologici (*Flachenecker* et al., 2003). Inoltre, esistono diversi limiti nella misurazione della fatica, poiché la sua valutazione si basa principalmente su una serie di strumenti soggettivi che sono stati scelti come risultati primari nella maggior parte degli studi. La situazione è ulteriormente complicata dalla mancanza di protocolli di gestione efficienti e soddisfacenti.

P. Flachenecker, A. Rufer, I. Bihler, C. Hippel, K. Reiners, K.V. Toyka, *et al.***Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction** Neurology, 61 (2003), pp. 851-853

Ruolo dello stress ossidativo nella sclerosi multipla.

Recentemente, è stato riportato che lo stress ossidativo può svolgere un ruolo nella demielinizzazione e nel danno assonale in pazienti con SM, entrambi i quali possono portare a danni cellulari attraverso l'azione di componenti cellulari ossidanti, compresi i lipidi, le proteine e il DNA.

La distruzione mielinica gioca il ruolo primario nella disabilità nei pazienti con SM, e le guaine mieliniche sono altamente sensibili alla stress ossidativo.

Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D (2004) The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. J Neurol 251:261–268

Esiste un equilibrio tra il danno ossidativo e la protezione antiossidante nelle normali cellule aerobiche. Una protezione antiossidante insufficiente o un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) genera una condizione nota come stress ossidativo, che si ritiene abbia un ruolo importante nella SM.

Protocollo sperimentale

Come accennato nelle relazioni precedenti, uno degli aspetti da valutare e la identificazione di anomalie comportamentali (vedi relazioni precedenti). Queste comprendono: disturbi visivi, disturbi di sensibilità, fatica, e debolezza muscolare.

- **disturbi visivi**: possono includere calo della vista rapido e rilevante, di solito in un occhio, sdoppiamento della vista, movimenti non controllabili dell'occhio. Spesso questi disturbi sono accompagnati da dolore all'occhio;

- **disturbi delle sensibilità**: sensazione di intorpidimento, formicolii, perdita di sensibilità al tatto, difficoltà a percepire il caldo e il freddo. Questi disturbi possono essere presenti nelle braccia, gambe, tronco o anche al volto;

- **fatica**: mancanza di energia fisica e mentale, diversa dalla stanchezza perché si presenta anche in assenza di sforzi o attività fisica e non migliora con il riposo;

- **debolezza**: diminuzione della forza muscolare.

Possono manifestarsi singolarmente oppure insieme. Anche l'intensità e la durata possono essere molto diversi. Alcuni sintomi sono comuni ad altre malattie o condizioni, per questo può accadere che il percorso per arrivare alla conferma della diagnosi sia, a volte, lungo e complesso.

Abbiamo concentrato la nostra attenzione sul sintomo fatica. La stanchezza è stata definita come una "mancanza soggettiva di energia fisica e/o mentale che viene percepita dall'individuo come un'interferenza con le attività abituali e desiderate". (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, MSCCPG 1998) ed è tra i sintomi più comuni e disabilitanti riportati dai pazienti con SM. Le stime della prevalenza della fatica nelle persone con SM vanno dal 53 al 92%. Una

revisione della letteratura di studi indicizzati che misurano la fatica nella SM tra il 2005 e il 2010 ha identificato 32 diverse misure di auto-rapporto della fatica. Tra queste, i test più comunemente usati sono stati la "*Fatigue Severity Scale*" (FSS) e la "*Modified Fatigue Impact Scale*" (MFIS) (MSCCPG, 1998). Come per lo FSS anche nello MFIS un punteggio più alto significa che la fatica influisce in modo più significativo sulla vita del paziente. Lo scopo di questo studio è stato centrato nel confronto del funzionamento psicometrico del FSS e del MFIS nel nostro campione di persone con SM. In particolare, abbiamo valutato le variazioni di questi due parametri durante il trattamento cronico con due integratori alimentari. Oltre alle tradizionali analisi psicometriche, abbiamo usato un approccio basato sulla teoria della risposta agli item per valutare la precisione del MFIS e dell'FSS a diversi livelli di fatica (ad esempio, alta o bassa fatica).

L'attività di ossidazione enzimatica (**Tabella I**) è stata valutata nel nostro laboratorio da campioni ematici prelevati dai pazienti trattati e non trattati. E' stato valutato lo stato antiossidante totale (**TAS**) e l'attività della catalasi (**CAT**). La Glutatione-perossidasi (**GPx**) e la superossido dismutasi (**SOD**) sono state determinate utilizzando la tecnica di Oberley e Spitz (1984).

Risultati.

I controlli effettuati hanno evidenziato che il trattamento ha ridotto drasticamente i valori del FSS (Figura 1A) dalla media nei controlli di circa 5.00-4.75 a valori che dopo 20 giorni di trattamento hanno raggiunto 4.2, 3.8 dopo 50 giorni e 3.6 dopo 70 giorni. Il significato di queste riduzioni, indica un netto miglioramento del sintomo fatica. Tale situazione è stata confermata dal test MFIM che si è ridotto significativamente durante il periodo di 70 giorni di trattamento (Figura 1B). Le riduzioni percentuali, indicate nella figura 2, confermano la netta riduzione dei due valori dei test (FSS e MFIS) comparati con i valori di controllo. I test effettuati al fine di controllare lo stato ossidativo dei pazienti, hanno evidenziato un potenziamento dei valori dello stato antiossidante totale (TAS). Il TAS che rispetto al controllo dopo 70 giorni (0.74 U/mg proteina) è risultato nei trattati di 1.82 U/mg di proteina.

Il dato dimostra l'efficacia del trattamento nel potenziare lo stato antiossidante del paziente. Stessi risultati ottenuti sia per il GPx (0.82 di base e 2.95 dopo trattamento), Cat (98.72 di base e 105.64) e la SOD (2.68 di base e 5.86) valori espressi come U/m di proteina.

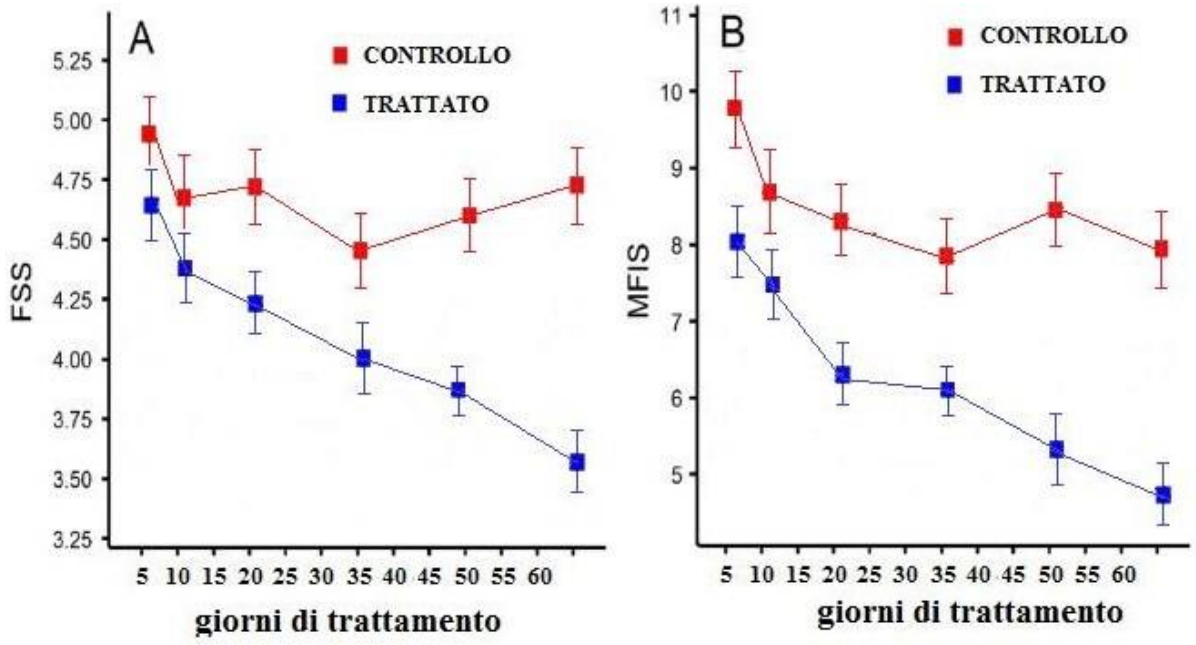


Figura 1. Valori del FSS e del MFIS riscontrati in individui affetti da SM. Ogni valore rappresenta la media di 30 pazienti ± DS, trattati con per più di 60 giorni e non trattati come controllo (CRT).

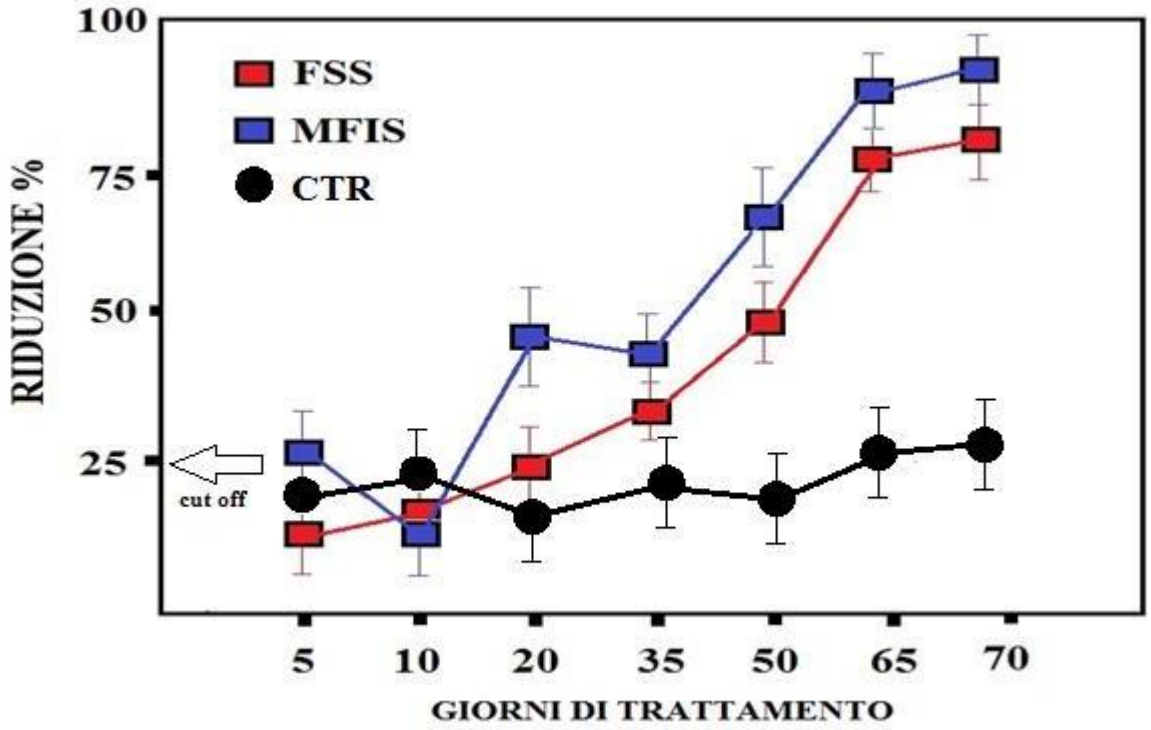


Figura 2. Variazioni percentuali della riduzione dei sintomi della fatica in pazienti affetti da SM durante 70 giorni di trattamento. La sintomatologia è stata giudicata ridotta considerando un *cut off* del 25% tipico dei pazienti non trattati. I valori rappresentano la media di quattro osservazioni ±SD.

	TAS (U/mg protein)		
controllo	**1.24 (0.17)**	**0.90 (0.16)‡**	**0.74 (0.20)**
trattati	**1.64 (0.28)**	**1.70 (0.21)‡**	**1.82 (0.12)**
	GPx (U/mg protein)		
controllo	**2.53 (1.55)‡**	**0.76 (0.33)**	**0.82 (0.20)‡**
trattati	**2.86 (0.48)‡**	**2.87 (0.62)**	**2.95 (0.67)‡**
	Cat (U/mg protein)		
controllo	**69.83 (26.24)**	**104.92 (49.17)**	**98.72 (56.17)**
trattati	**97.14 (45.38)**	**98.42 (20.59)**	**105.64 (51.76)**
	SOD (U/mg protein)		
controllo	**3.38 (1.1)**	**3.65 (1.12)**	**2.68 (0.49)**
trattati	**6.86 (1.62)**	**5.47 (2.14)**	**5.86 (1.55)**

Tabella I Valori dello stato antiossidante totale (TAS), la Glutatione-perossidasi (GPx), l'attività della catalasi (CAT) e della superossido dismutasi (SOD), in pazienti affetti da SM trattati e di controllo a tre tempi di trattamento (tempo 10, 35 e 70 giorni). I valori rappresentano la media di 30 pazienti trattati e 30 pazienti di controllo ± DS.

Statistica

I dati sono stati analizzati con l'ausilio di un software di statistica computerizzata (Stata Corporation, College Station, Texas,USA). I punteggi FSS di base e MFIS sono stati adattati al fine di ottenere una distribuzione normale. Sono state apportate modifiche in base alle variabili binarie per età, sesso, stato di disabilità estesa (EDSS) e decorso della malattia (recidivante-remittente o progressiva). Ogni volontario è stato valutato in modo indipendente per la sua associazione con un punteggio FSS di base. Sono stati definiti i gruppi di età e EDSS per età media e EDSS.

Il miglioramento è stato predefinito come un aumento maggiore di 25 ±SD (vedi figura 2) . Il peggioramento è stato definito come una diminuzione maggiore di 25 ±SD.

DISCUSSIONE

La SM è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale. È complessa e imprevedibile, ma non è contagiosa né mortale. Grazie ai trattamenti e ai progressi della ricerca, i pazienti con SM, possono mantenere una buona qualità di vita con un'aspettativa non distante da chi non riceve questa diagnosi. È caratterizzata da una reazione anomala delle difese immunitarie che attaccano alcuni componenti del sistema nervoso centrale scambiandoli per agenti estranei, per questo rientra tra le patologie autoimmuni. È una malattia cronica **e** al momento infatti non esiste una cura definitiva, ma sono disponibili numerose terapie che modificano il suo andamento, rallentandone la progressione. Quindi la strategia attuale è quella di ridurre i sintomi della malattia ed in particolare quelli più debilitanti per il paziente.

La fatica è uno dei sintomi più comuni della sclerosi multipla, può comparire già nelle prime fasi della malattia, ed influenza la vita di una vasta maggioranza di pazienti con SM. Si calcola che ne siano colpite una percentuale variabile dal 75% al 95%, molti dei quali giudicano questo sintomo tra i peggiori della malattia. In ogni persona con SM la fatica si manifesta in modo soggettivo. Per valutare l'entità del sintomo, oltre ai comuni esami (clinici e strumentali) e alla storia clinica della persona con SM, esistono scale e questionari che permettono valutazioni di tipo soggettivo, che si basano su percezioni individuali, e valutazioni di tipo oggettivo, che quantificano il sintomo in relazione alla riduzione della forza muscolare, al consumo di energia e ai tempi necessari a svolgere determinate attività. Una corretta gestione della fatica è fondamentale per ridurre il suo impatto nella vita di tutti i giorni, per imparare a svolgere le attività quotidiane in modo più efficiente e per risparmiare la maggior energia possibile.

Abbiamo centrato il nostro studio sul sintomo fatica, identificando elementi che possono far ipotizzare che il sintomo fatica da SM possa essere migliorato con il trattamento combinato di integratori tesi a stimolare il biochimismo enzimatico del paziente. I due integratori utilizzati (Citozym e Ergozim Plus) somministrati secondo un protocollo sperimentale elaborato sulla base di studi precedenti, hanno mostrato una netta riduzione dei parametri FSS e MFIS, per la valutazione del parametro fatica.

Inoltre, l'analisi della regressione logistica ha mostrato che i fattori che variano tra i due gruppi di trattamento non ha avuto alcun effetto sulla possibilità di migliorare la fatica o sulla relazione tra il gruppo di trattamento e il miglioramento della fatica. L'interpretazione dei dati dalle scale basate

sul paziente (FSS e MFIS) è ancora una questione controversa. Mentre il FSS può rilevare le differenze tra pazienti affaticati e non affaticati e può rilevare un effetto terapeutico, non è ancora chiarito quanto il cambiamento sia clinicamente significativo. Abbiamo scelto il 25% come *cut off* (**figura 2**) perché questo è un limite comunemente usato in psicometria e perché valori più alti rileverebbero probabilmente solo estremi casi, mentre un taglio più basso probabilmente sovrastimerebbe la proporzione di pazienti realmente migliorati. Ulteriori ricerche sono in corso per determinare i valori di FSS necessari per poter considerare il miglioramento come un cambiamento clinicamente significativo. E' importante considerare anche che il miglioramento del sintomo fatica può avere un effetto sugli aspetti psicosociali del paziente e sulle capacità operative giornaliere. L'affaticamento ridotto probabilmente migliorerebbe le funzioni fisiche e cognitive prima di portare alla risposta comportamentale richiesta per migliorare gli aspetti psicosociali della fatica. Questo e quanto sarà esaminato nella fase successiva di questo studio.

Secondo alcune recenti pubblicazioni, lo stato ossidativo può avere un ruolo nell'infiammazione cronica e nella neuro degenerazione che sono considerati fattori eziopatogenetici critici nella SM, sia nella fase iniziale della malattia che in quella progressiva. Lo scopo di questo studio è stato anche quello di indagare lo stato ossidativo, correlato al sintomo fatica, nel sangue periferico dei volontari affetti da SM con ridotta disabilità. Il trattamento con gli integratori citati ha permesso di evidenziare una netto incremento dei parametri biochimici correlati all'incremento dello stato antiossidante totale (TAS) ed a molti enzimi correlati con lo stato ossidativo del paziente.

La ricerca è attualmente centrata sull'elaborazione dei dati statistici tesi a dimostrare che il trattamento con Citozym e Ergozym, può rappresentare una soluzione per alleviare il sintomo fatica nei pazienti con SM, senza avere la pretesa di curare o ridurre la sintomatologia della malattia.

Roma 11 agosto 2020

Prof. Simone Beninati

Professore Onorario DTV

