

Dieta senza proteine del latte e supplementazione con *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum*

Studio retrospettivo di tipo osservazionale nelle cefalee primarie croniche

Beniamino Palmieri^{1,2}, Massimo Caliendo³, Greta Pisani³, Maria Vadà^{1,2}, Carmen Laurino^{1,2}

¹Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena (MO), Italia

²Network del Secondo Parere, Modena (MO)

³Studio professionale, Bergamo (BG)

carmen.laurino@hotmail.it

Parole chiave: Dieta, Proteine del latte, Cefalee primarie, *Desmodium adscendens*, *Chrysanthellum americanum*

SUMMARY

Free-milk proteins diet and nutraceutical supplementation with *Desmodium adscendens* and *Chrysanthellum americanum*
A retrospective observational study in primary chronic headaches

This retrospective observational study investigates the effects of a free-milk and derivate diet, accompanied by the nutraceutical supplementation with *Desmodium adscendens* and *Chrysanthellum americanum*, in 53 patients affected by chronic primary headaches. For 6 months, patients followed a balanced, normocaloric, personalized, free-milk and derivate diet and an oral nutraceutical treatment of capsules containing *Desmodium adscendens*, 200 mg every 10 kg body weight + *Chrysanthellum americanum*, 250 mg every 10 kg body weight, 15 minutes before breakfast, lunch and dinner.

The frequency of headache episodes, pain intensity, body mass index (BMI), fat mass percentage and free fat mass were measured before starting treatment and after 6 months.

Headache episodes/month decreased by 95.3% and the average pain score decreased by 89.1%, after 6 months of treatment. Body weight has undergone an average reduction of 5.3% and the BMI of 5.7%. Fat mass percentage decreased by 13.2% while free fat mass percentage increased by 5.6%, after 6 months of treatment.

The association of a controlled diet free-milk and derivate, associated with nutraceutical integration with *Desmodium adscendens* and *Chrysanthellum americanum* has improved the antalgic symptomatology as well as determining weight loss and a change in body composition.

Riassunto

Questo studio retrospettivo di tipo osservazionale valuta gli effetti di una dieta priva di latte e derivati, integrata con *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum*, in 53 pazienti affetti da cefalee primarie croniche. Per 6 mesi essi hanno seguito una dieta equilibrata, normocalorica, personalizzata, priva di latte e suoi derivati, ed un trattamento nutraceutico in formulazione orale di capsule contenenti *Desmodium adscendens*, 200 mg ogni 10 kg di peso + *Chrysanthellum americanum*, 250 mg ogni 10 kg di peso, 15 minuti prima di colazione, pranzo e cena. Sono stati valutati la frequenza degli episodi di cefalea, l'intensità del dolore, le variazioni di indice di massa corporea (BMI), percentuale di massa grassa e massa magra prima di iniziare il trattamento e dopo 6 mesi. Il numero medio di episodi di cefalea in un mese si è ridotto del 95,3% ed il punteggio medio del dolore si è ridotto dell'89,1%, dopo 6 mesi di trattamento. Il peso corporeo ha subito una riduzione media del 5,3% ed il BMI del 5,7%. Infine il valore medio di percentuale di massa grassa si è ridotto del 13,2% mentre il valore medio di percentuale di massa magra è aumentato del 5,6% dopo 6 mesi di trattamento. L'associazione di dieta controllata priva di latte e suoi derivati associata a integrazione nutraceutica con *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum* ha migliorato la sintomatologia antalgica, oltre a determinare un calo ponderale ed una modificazione della composizione corporea.

Introduzione

Le cefalee rappresentano un enorme problema sociale perché largamente diffuse e generalmente invalidanti. In Europa, 50 milioni di persone soffrono di cefalea, otto milioni solo in Italia (1).

Le cefalee costituiscono un capitolo su cui convergono oggi interessi scientifici, sociali, economici, industriali, in quanto viene sempre più considerato lo straordinario peso che questa malattia così diffusa può avere nella vita affettiva, sociale e soprattutto lavorativa dell'individuo (2). Si stima che in Europa questa patologia comporti costi pari a 27 miliardi di euro all'anno tra ridotta produttività e giorni di lavoro persi. I paesi socialmente più evoluti stanno perciò dando crescente appoggio alla ricerca e alla prevenzione (1).

La cefalea è definita come un dolore a prevalente localizzazione neurocranica, la cui topografia non coincide necessariamente con il territorio di distribuzione di singoli tronchi nervosi (3).

La società internazionale per lo studio delle cefalee (International Headache Society, IHS) ha redatto una classificazione del disturbo suddividendo i vari tipi in due gruppi: le cefalee secondarie e le cefalee essenziali o primarie (4).

Le cefalee primarie rappresentano oltre il 90% di tutti i mal di testa e si stima che le donne siano tre volte più inclini a soffrirne rispetto agli uomini (5).

Purtroppo, nonostante la relativa semplicità della diagnosi, la cefalea primaria, poiché priva di una causa organica riconoscibile, non è ancora del tutto compresa. La fisiopatologia delle cefalee primarie è ancora più difficile da determinare rispetto alle cefalee secondarie. Sebbene il meccanismo che porta a questa patologia non sia ancora ben conosciuto, vi sono state diverse teorie nel corso del tempo che tentano di fornire una spiegazione di ciò che accade esattamente (6).

Recenti evidenze scientifiche mostrano come il fegato possa essere considerato uno dei principali responsabili nelle cefalee primarie croniche (7). Quest'organo è da sempre conosciuto come il filtro più importante per detossinare le scorie metaboliche e le tossine assunte attraverso l'alimentazione, lo stress, l'inquinamento e i farmaci. Il malfunzionamento di quest'organo potrebbe attribuirsi ad un deficit energetico e funzionale causato da uno stile di vita poco equilibrato, così come una scorretta alimentazione, che, portando ad un aumento delle tossine nel nostro organismo, inducono ad un con-

seguente sovraccarico degli organi deputati alla loro eliminazione (8).

Il Desmodio (*Desmodium adscendens*) è una pianta di origine africana, dotata di proprietà epatoprotettive nei confronti di agenti tossici e virali grazie al contenuto di principi attivi con potente azione di rigenerazione e protezione delle cellule epatiche (9). Le azioni farmacologiche del Desmodio sono di tipo antiallergenico, antiossidante ed epatoprotettore (10-12), sebbene però si debba sottolineare l'assenza di studi clinici relativi all'utilizzo di questa pianta. Inoltre, studi sperimentali in vivo hanno evidenziato la normalizzazione delle transaminasi (10) suggerendo, pertanto, l'impiego per il trattamento delle affezioni epatiche, anche severe, quali epatiti e stati pre-cirrosi. Il *Desmodium adscendens* è elencato tra le piante medicinali più efficaci per ripristinare le funzioni fisiologiche epatiche e sarà somministrato durante la terapia fitoterapica. La pianta non ha documentata attività tossica e non ha controindicazioni (13). Estratti a base di *Desmodium adscendens* vengono usati come integratori in diverse nazioni del mondo e non sono state segnalate interazioni con trattamenti e farmaci concomitanti (13).

Il *Chrysanthellum americanum*, originario del Sud America e dell'Africa, è una pianta colagoga e coleretica, possiede cioè la capacità di stimolare il flusso biliare verso l'intestino e la secrezione della bile da parte delle cellule epatiche (14). Sebbene sia molto scarsa la documentazione scientifica relativa alla caratterizzazione e all'impiego di questa pianta, essa è principalmente utilizzata come coadiuvante della fisiologica funzionalità digestiva, epatica e dell'apparato cardiovascolare (14).

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare gli effetti di una dieta priva di latte e suoi derivati accompagnata dalla integrazione con *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum*, in pazienti con cefalee primarie croniche.

Materiali e Metodi

Pazienti

Attraverso il *Network del Secondo Parere* sono stati arruolati retrospettivamente 53 pazienti, di età superiore ai 16 anni, che presentavano cefalea primaria presente da almeno 6 mesi, tra cui pazienti con emicrania con e senza aura, cefalea di tipo tensivo episodica e sporadica e cronica, cefalea a grappolo, diagnosticata e classifica-

ta mediante pregressa visita neurologica. Essi si erano rivolti spontaneamente al *counseling* del Network del Secondo Parere nel tentativo di ottenere qualche miglioramento sintomatico a fronte di precedenti e frustranti approcci curativi. Il Network del Secondo Parere è essenzialmente un servizio consultivo per casi clinici complessi, non risolti adeguatamente, oppure non sufficientemente soddisfatti sotto il profilo della diagnosi e/o della terapia prescritta per risolvere un problema. Nel caso delle cefalee primarie, come in molte malattie a decorso acuto e cronico, la casistica è alquanto consistente, poiché, generalmente, dopo ripetuti trattamenti farmacologici i pazienti vanno alla ricerca di nuove soluzioni, in un *turnover* che passa attraverso il web, diretto a svariati specialisti con i più diversi approcci in una forma di ricerca ripetitiva e talora ossessiva che abbiamo definito *Web Babel Syndrome* (Sindrome di Babele del Web) (15,16).

Peraltro, ciascun paziente è stato valutato in ambito di *auditing* multidisciplinare coinvolgente le diverse figure specialistiche competenti, incluso un medico nutrizionista esperto, per addivenire ad un trattamento più misto che potesse risultare di maggiore efficacia.

La Classificazione Internazionale delle Cefalee definisce i seguenti criteri diagnostici:

Emicrania senza aura

- a. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri b-d;
- b. La cefalea dura da 4 a 72 ore (non trattata o trattata senza successo);
- c. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - Localizzazione unilaterale,
 - Dolore di tipo pulsante,
 - Dolore con intensità media o forte,
 - Aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale),
- d. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - Presenza di nausea e/o vomito,
 - Presenza di fotofobia e fonofobia,
- e. Non meglio inquadrata da altra diagnosi.

Emicrania con aura

- a. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri b e c;
- b. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:
 - Visivi,
 - Sensitivi,
 - Parola/linguaggio,
 - Motori,
 - Del tronco encefalo,

- Retinici,
- c. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
 - Almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione,
 - Ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti,
 - Almeno un sintomo dell'aura è unilaterale,
 - L'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea,
 - d. Non meglio inquadrata da altra diagnosi, ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.

Cefalea di tipo tensivo episodica e sporadica

- a. Almeno 10 episodi di cefalea che si verifichino in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri b-d;
- b. Durata da 30 minuti a 7 giorni;
- c. Almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:
 - Localizzazione bilaterale,
 - Qualità gravativa o costrittiva (non pulsante),
 - Intensità lieve o media,
 - Non aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale,
- d. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - Assenza di nausea e vomito,
 - Può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe,
- e. Non meglio inquadrata da altra diagnosi.

Cefalea di tipo tensivo cronica

- a. La cefalea è presente in media ≥ 15 giorni al mese per >3 mesi (≥ 180 giorni all'anno) e soddisfa i criteri b-d;
- b. Durata da ore a giorni, o continua;
- c. Almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:
 - Localizzazione bilaterale,
 - Qualità gravativa o costrittiva (non pulsante),
 - Intensità lieve o media,
 - Non aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale,
- d. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - Non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia o lieve nausea,
 - Assenza di nausea moderata o forte e di vomito;
- e. Non meglio inquadrata da altra diagnosi.

Cefalea a grappolo

- a. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri b-d;
- b. Dolore di intensità severa o molto severa, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento);
- c. La cefalea è associata ad una o entrambi le seguenti condizioni:

- Almeno uno dei seguenti sintomi o segni omolaterali al dolore
 - iniezione congiuntivale e/o lacrimazione,
 - congestione nasale e/o rinorrea,
 - edema palpebrale,
 - sudorazione facciale e frontale,
 - arrossamento facciale e frontale,
 - sensazione di orecchio pieno,
 - miosi e/o ptosi,
 - Sensazione di irrequietezza o agitazione,
- d. la frequenza degli attacchi è compresa tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno per più della metà del periodo di tempo in cui la patologia è in fase attiva;
- e. non meglio inquadrata da altra diagnosi.

Tutti i pazienti avevano utilizzato composti farmacologici ad azione modulatrice, traendone parziale beneficio. La farmacoterapia classica prevede l'utilizzo di triptani, analgesici e anti-infiammatori non steroidei (FANS), derivati dell'ergot, analgesici di combinazione, analgesici oppioidi semplici e di combinazione, barbiturici, lidocaina, corticosteroidi, acido valproico, gepanti, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, farmaci antidepressivi, farmaci antiepilettici, farmaci antiserotonergici, farmaci antiemetici, inibitori dell'angiotensina, diidroergotamina e vitamina B12 ad alte dosi.

Tuttavia, il loro utilizzo è legato assai spesso a lievi, moderati e severi effetti collaterali, tra cui reazioni di ipersensibilità al principio attivo in relazione alla via di somministrazione, sensazione di pressione o costrizione cervicale, toracica o alla gola, vampate di calore al volto e in regione toracica, astenia, mialgie, sonnolenza, insonnia, agitazione, sensazione di caldo o di freddo alla testa e agli arti, parestesie, vertigini, instabilità posturale, angina instabile, sintomi gastrointestinali, rash cutanei, nausea, vomito, etc., oltre che essere limitato dalle frequenti interazioni farmacologiche e controindicazioni.

Nella nostra pratica clinica siamo quindi soliti sottoporre i pazienti ad una interruzione (*wash out*) dai precedenti trattamenti per la durata di 2 settimane, indi è stata somministrata la dieta controllata e l'integratore nutraceutico su nostra formulazione galenica.

Sono stati esclusi dalla valutazione donne in gravidanza e pazienti colecistectomizzati.

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio retrospettivo di tipo osservazionale della durata complessiva di 6 mesi. Durante il periodo di trattamento i pazienti hanno seguito una dieta normocalorica equilibrata, personalizzata, priva di latte e di suoi derivati sotto lo stretto controllo medico.

In concomitanza, ciascun paziente ha ricevuto un trattamento nutraceutico in formulazione orale di capsule contenenti:

- Desmodio (per 1 capsula: *Desmodium adscendens* TOTUM foglie 200 mg, gelatina naturale): 1 capsula ogni 10 kg di peso, fino ad un massimo di 6 capsule/die, 15 minuti prima di colazione, pranzo e cena;
- *Chrysanthellum americanum* (per 1 capsula: *Chrysanthellum americanum* TOTUM parte aerea-herba 250 mg, gelatina naturale): 1 capsula ogni 10 kg di peso, fino ad un massimo di 6 capsule/die, 15 minuti prima di colazione, pranzo e cena.

Criteri di valutazione

L'esame fisico iniziale comprendeva una valutazione del peso corporeo, altezza, *Body Mass Index* (BMI) ed un esame bioimpedenziometrico per la valutazione della percentuale media di massa grassa e magra (BIA), oltre alla identificazione di un piano dietetico personalizzato. Il BMI è stato calcolato dividendo il quadrato dell'altezza espressa in metri per il peso corporeo espresso in chilogrammi (Kg/cm²). Un BMI <18,5 viene considerato sottopeso, compreso o uguale a 18,5 e 24,9 come normopeso, tra 25 e 29,9 come sovrappeso e pari o superiore a 30 come obesità.

Inoltre la gravità della cefalea veniva quantificata mediante scala di valutazione numerica (NRS) per monitorare l'intensità del dolore medio attribuendogli un punteggio da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore massimo).

Il paziente veniva rivisto mensilmente, per tutta la durata del trattamento e durante ogni visita veniva ripetuto l'esame fisico, e la valutazione del dolore. Inoltre, per stimare l'andamento temporale del dolore nel tempo che intercorre tra i periodici controlli è stato chiesto al paziente di tenere un diario dove annotava quanti giorni al mese si verificavano gli episodi di cefalea. Infine l'esame bioimpedenziometrico è stato ripetuto alla fine del sesto mese di trattamento.

Analisi statistica

Per testare la significatività statistica è stato utilizzato il test chi-quadrato di Pearson. L'analisi statistica è stata eseguita usando il software R. La significatività statistica è stata impostata per un valore di $p < 0,01$ e $p < 0,001$.

Risultati

Pazienti

53 pazienti hanno seguito i 6 mesi di trattamento. La casistica era così rappresentata: 43 donne (81,1%) e

Donne	43 (81,1%)			
Uomini	10 (18,9%)			
Parametri valutati	Età	Peso (kg)	Altezza (cm)	BMI (Kg/cm²)
Valore medio	43	70	166	25,5
Valore minimo	16	49	153	17,8
Valore massimo	71	117	181	36,9
Mediana	43	66,5	164	25,1
Deviazione standard	12,6	15,5	7,9	4,3

Tabella 1 - Dati generali della casistica di pazienti trattati al tempo 0, prima di iniziare la dieta e l'assunzione dell'integratore (N=53 pazienti).

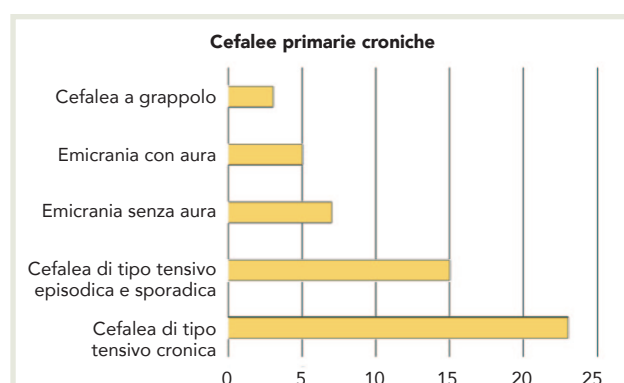


Figura 1 - Distribuzione della casistica di pazienti nelle diverse tipologie di cefalee primarie croniche (N=53 pazienti)

	Valore medio	Valore minimo	Valore massimo	Mediana	Deviazione standard
Frequenza cefalea pre-trattamento	9	2	30	5	7,1
Frequenza cefalea post-trattamento	0	0	7	0	1,2
NRS pre-trattamento	8	1	19	8	2,5
NRS post-trattamento	1	0	10	0	2,1
Peso (kg) pre-trattamento	70	49	117	66,5	15,5
Peso (kg) post-trattamento	66	47	109	63	3,6
BMI pre-trattamento (Kg/cm ²)	25,5	17,8	36,9	25,1	4,3
BMI post-trattamento (Kg/cm ²)	24,1	18,1	34,4	23,1	3,5
FM (%) pre-trattamento	30	12	51	31	7,4
FM (%) post-trattamento	26	10	42	27	6,3
FFM (%) pre-trattamento	70	49	88	69	7,4
FFM (%) post-trattamento	74	58	90	73	6,3

Tabella 2 - Valori medi, minimi, massimi, mediana e deviazione standard dei parametri valutati prima e dopo il trattamento con dieta e integratore (N=53 pazienti)

10 uomini (18,9%) di età compresa tra i 16 e i 71 anni (**Tab. 1**).

La **Tabella 2** mostra la statistica descrittiva dei parametri analizzati prima e dopo il trattamento. 23 pazienti (43,4%) erano affetti da cefalea di tipo tensivo cronica, 15 pazienti (28,3%) erano affetti da cefalea di tipo tensivo episodica e sporadica, 7 pazienti (13,2%) erano affetti da emicrania senza aura, 5 pazienti (9,4%) erano affetti da emicrania con aura e 3 pazienti (5,7%) soffrivano di cefalea a grappolo (**Fig. 1**).

Frequenza episodi di cefalea primaria

Il numero medio di episodi di cefalea in un mese si è ridotto del 95,3% ($p<0,001$) dopo 6 mesi di trattamento (**Fig. 2**). 10 pazienti (18,9%) manifestavano ancora episodi di cefalea alla fine del sesto mese.

Gravità della cefalea

Il punteggio medio del dolore si è ridotto dell'89,1% ($p<0,001$) dopo 6 mesi di trattamento (**Fig. 3**).

Body Mass Index.

Il peso corporeo ha subito una riduzione media del 5,3% ($p<0,01$) mentre il BMI si è ridotto del 5,7% ($p<0,01$) dopo 6 mesi di trattamento, con uno spostamento dal range di sovrappeso medio al range di normopeso (**Fig. 4**).

Percentuale di massa grassa BIA (FM)

Il valore medio di percentuale di massa grassa si è ridotto del 13,2% ($p<0,01$) dopo 6 mesi di trattamento (**Fig. 5**).

Percentuale di massa magra BIA (FFM)

Il valore medio di percentuale di massa magra è aumentato del 5,6% ($p<0,01$) dopo 6 mesi di trattamento (**Fig. 6**).

Il trattamento delle cefalee primarie con la dieta priva di latte e derivati e con l'integratore nutraceutico è risultato essere ben tollerato dalla totalità dei pazienti. Non si sono verificati effetti avversi.

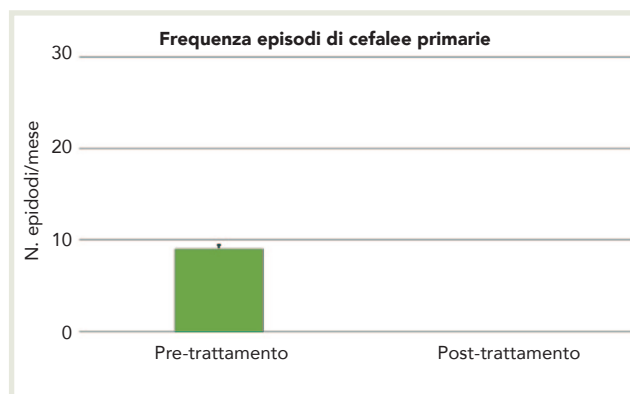


Figura 2 - Riduzione dei valori medi di episodi mensili di cefalee primarie dopo 6 mesi di trattamento con dieta e integratore nutraceutico ($p < 0,001$)

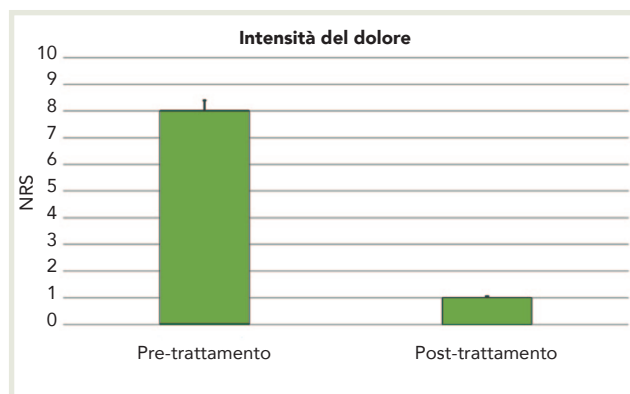


Figura 3 - Riduzione dei punteggi attribuiti all'intensità del dolore mediante scala NRS dopo 6 mesi di trattamento con dieta e integratore nutraceutico ($p < 0,001$)

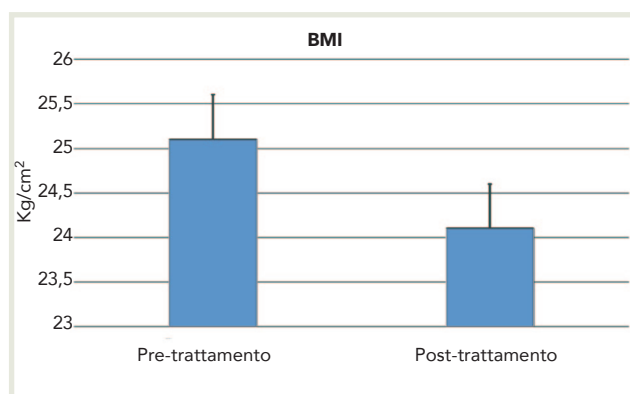


Figura 4 - Riduzione dell'indice di massa corporea (BMI) dopo 6 mesi di trattamento con dieta e integratore nutraceutico ($p < 0,01$)

Discussione e Conclusioni

Questo studio retrospettivo di tipo osservazionale ha evidenziato che il trattamento di pazienti affetti da cefalee primarie croniche con dieta priva di latte e suoi derivati e integratore nutraceutico a base di *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum* ha attenuato gli episodi di cefalee primarie croniche, oltre che determinare una riduzione del peso corporeo e del BMI,

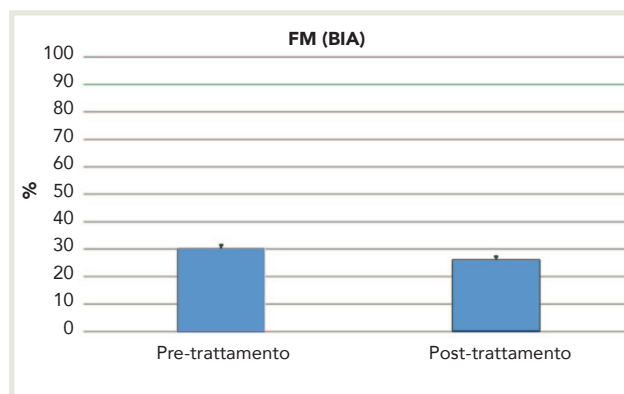


Figura 5 - Riduzione della percentuale di massa grassa (BIA) corporea dopo 6 mesi di trattamento con dieta e integratore nutraceutico ($p < 0,01$)

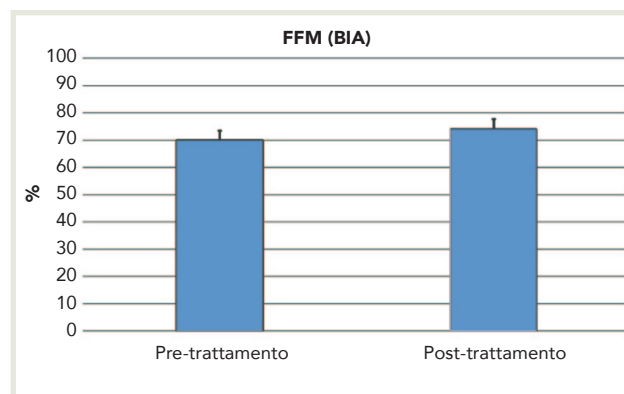


Figura 6 - Aumento della percentuale di massa magra (BIA) corporea dopo 6 mesi di trattamento con dieta e integratore nutraceutico ($p < 0,01$)

con una tendenza dal sovrappeso al normopeso, una perdita di massa grassa ed un aumento della massa magra corporea. Nessun effetto avverso è stato riportato durante tutta la durata del trattamento. Il beneficio sintomatologico potrebbe essere stato determinato dalle due piante medicinali o dalla dieta controllata o dalla loro associazione, mediante la regolazione del processo fisiopatologico delle cefalee, come descritto nei paragrafi successivi.

I principali componenti del *Desmodium adscendens*, quali saponine triterpeniche, tetraidrochinolini, β -fenilettilammine e indol-3 alchilammine hanno un ruolo protettivo sulle cellule epatiche, essendo in grado di neutralizzare la produzione di radicali liberi, quindi modulare lo stress ossidativo cellulare *in vitro* (9) e ridurre la concentrazione di transaminasi epatiche *in vivo* (10). Inoltre, alcuni flavonoidi (vitexina e isovitexina) di questa pianta hanno attività antiossidante nei confronti del radicale DPPH (10). Per quanto riguarda, invece, il *Chrysanthellum americanum*, in letteratura non ci sono studi sperimentali che dimostrano il meccanismo di detossicazione epatica, sebbene ne sia riportato l'utilizzo clinico nella medicina tradizionale delle popolazioni africane (14).

La combinazione dei due fitoestratti ha prodotto una riduzione della frequenza degli episodi di cefalea mensili oltre che un abbassamento della gravità del dolore, valutato con scala numerica analogica NRS. Solo 10 pazienti presentavano ancora attacchi di cefalea primaria dopo il sesto mese, con frequenza ed intensità inferiori rispetto ai mesi precedenti.

Le patologie del fegato associate all'obesità, inoltre, sono correlate con un rischio maggiore di episodi di cefalea primaria (17). La letteratura infatti dimostra che pazienti con steatosi epatica, circonferenza della vita maggiore e altri disturbi metabolici, hanno una frequenza significativamente più elevata di episodi di emicrania con aura rispetto a soggetti in cui tali condizioni sono assenti (18). A livello molecolare, la colecistochinina (CCK), ormone secreto dopo un pasto ricco soprattutto in grassi dal duodeno, che causa il rilascio di bile dalla cistifellea e di enzimi digestivi pancreatici, stimola la secrezione di insulina a livello delle cellule beta delle isole di Langerhans del pancreas e tramite stimolazione vagale determina il senso di sazietà, sembra avere un ruolo nel meccanismo fisiopatologico dell'emicrania (19). La CCK viene rilasciata in risposta alla presenza di acidi grassi nell'intestino prossimale (20). Questo ormone, insieme ai picchi insulinici, induce iperproduzione di serotonina, con un successivo *turnover* cortisolo-dipendente stimola la produzione di noradrenalina e dopamina, alterandosi l'equilibrio e la naturale capacità dei neuroni di scegliere quale neurotrasmettitore produrre (21). Ciò causa un aumento della percezione del dolore, accompagnata da un'inflammation dei muscoli del collo (22). A dimostrazione di ciò, uno studio ha evidenziato che 83 soggetti con cefalea primaria che seguivano una dieta ipolipidica avevano una frequenza inferiore di episodi di cefalea e di intensità del dolore, rispetto a soggetti con dieta normolipidica ($p<0,01$) (23), mentre un altro studio ha dimostrato che la perdita di peso determinava un miglioramento della patologia emicranica (17).

Un altro meccanismo induttore di cefalee primarie è la presenza di istamina nel sangue, la quale legandosi al suo recettore H1 causa la dilatazione dei vasi cerebrali che inducono il fenomeno dell'emicrania, oltre ad una maggiore permeabilità della barriera ematoencefalica che ne permette l'accesso al tessuto cerebrale, ai linfociti e altre cellule del sistema immunitario e quindi la produzione di citochine pro-infiammatorie, con un aumento della flogosi a livello dei neuroni centrali e quindi aumento della percezione del dolore (24). In questo contesto il *Desmodium adscendens* per la sua peculiare attività antiallergenica modula la produzione di istamina e quindi contiene l'effetto vasodilatatorio alla base del fenomeno dell'emicrania (12).

Il latte ed i suoi derivati sono inoltre considerati dei potenti potenziali allergeni, soprattutto in alcuni individui geneticamente immunoreattivi, con induzione di anticorpi IgE, e quindi di istamina post-prandiale (25), oltre ad innescare reazione immunologiche mediate da IgG (26). L'eliminazione dalla dieta di questi alimenti può aver contribuito al beneficio sulla riduzione degli episodi di cefalea e sull'intensità del dolore, associandosi all'effetto delle piante sul fegato. Infatti, un precedente studio pubblicato sulla rivista *Lancet* aveva dimostrato che l'eliminazione dalla dieta di alcuni alimenti allergenici, tra cui il latte e i suoi derivati, in soggetti privi di allergie alimentari ma sofferenti di emicrania, determinava la scomparsa degli attacchi antalgici nell'85% dei soggetti (27); mentre un ulteriore studio ha dimostrato una riduzione delle concentrazioni di IgG ed IgE in soggetti affetti da emicrania che eliminavano dalla propria alimentazione latticini, in associazione ad un miglioramento della sintomatologia antalgica (26).

Le caseine sono fosfoproteine che si trovano principalmente nel latte fresco e ne costituiscono la prima fonte di proteine per abbondanza (80%). Il rimanente 20% è costituito da diversi tipi di proteine (beta-lattoglobuline e alfa-lattoalbumine) (28). Le caseine sono in grado di modificare la composizione della bile, neutralizzandone la funzione battericida (29-37). Ne può conseguire disbiosi intestinale (alterazione qualitativa e quantitativa della flora microbica) (37), prevalendo le specie batteriche gram negative a turbare la fisiologica omeostasi (37). Dalle membrane cellulari batteriche si staccano dei lipopolisaccaridi, con attività flogogena, con susseguente incremento della permeabilità intestinale (*Leaky Gut Syndrome*), traslocazione ematica dei medesimi e con induzione di flogosi sistemica di basso grado (*low grade inflammation*) (38-40). La successiva diapedesi ematoencefalica, mediata da vescicole esosomali, conferisce ulteriore danno flogistico-ossidativo alle cellule nervose, accentuando frequenza ed intensità degli episodi cefalgici (41-45).

Le modificazioni alimentari, ossia la dieta priva di latte e suoi derivati, pur essendo normocalorica e non ipocalorica, ha determinato in questa coorte una riduzione del peso corporeo, del BMI e della percentuale di massa grassa, ed un aumento della percentuale di massa magra, probabilmente in virtù della eliminazione di alcuni grassi saturi alimentari (46). La letteratura scientifica conferma il dato che una riduzione del peso corporeo e del BMI, dovuto ad una riduzione della massa grassa corporea è associato ad una riduzione della frequenza e della severità degli episodi di cefalea primaria (47-49). Infatti, le attuali teorie fisiopatologiche correlanti l'obesità alle cefalee primarie ipotizzano che alterazioni

biochimiche nel liquido cerebrospinale inducano un aumento della pressione venosa cerebrale determinato da diversi fattori:

- Aumento della pressione intra-addominale;
- Riduzione del riassorbimento del liquido cerebrospinale;
- Aumento della secrezione di liquido cerebrospinale;
- Aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie (es. adipochine, leptina, ormoni steroidei);
- Squilibri neuroendocrini determinati dalla secrezione attiva del grasso corporeo di molecole, mineralcorticoidi (oltre agli ormoni steroidei e adipochine prima citate) (49).

La combinazione di una dieta controllata priva di latte e suoi derivati e integratore nutraceutico a base di *Desmodium adscendens* e *Chrysanthellum americanum* può essere un valido rimedio per il trattamento antalgico delle cefalee primarie croniche. Tuttavia la mancanza di un gruppo di controllo trattato con solo dieta controllata o solo integratore non ci permette di affermare con certezza quale dei due interventi adottati sia stato maggiormente efficace nel determinare gli effetti osservati in questo studio. Inoltre, l'assenza del gruppo placebo rappresenta un altro limite metodologico, poiché non esclude il verificarsi dell'effetto placebo. Questi dati preliminari, però, potrebbero essere la base per ulteriori studi clinici placebo-controllati, che indaghino l'efficacia della dieta controllata e delle due piante medicinali. Il metodo utilizzato, quindi, ci permette di ipotizzare che si siano verificati uno o più meccanismi d'azione, quali l'impatto di regime alimentare ristretto (quanto ad apporto di proteine del latte), l'effetto nutraceutico di un complesso di fitoestratti a peculiare trofismo epatico, con diversi punti d'attacco anche sulla omeostasi del microbiota intestinale e sul controllo istaminergico della vasodilatazione. Il beneficio sintomatologico tende a valorizzare come *target* non secondario delle cure il sistema digestivo globalmente inteso, anche con particolare riferimento a potenziali apteni da alimenti lattierocaseari che in numero sempre crescente, assai spesso in modo subliminale, contribuiscono a *start* flogistici persistenti di basso grado comportanti incrementi ponderali da ritenzione idrica più accentuati in costanza di sovrappeso e obesità.

Ovviamente questa proposta di intervento non esclude alcun farmaco specifico dedicato al trattamento della cefalea, ma può essere un suggerimento utile ad integrare i farmaci specifici di tale sindrome, qualora l'*outcome* clinico sintomatico risulti insoddisfacente. Proprio la eziologia multimodale delle cefalee primarie croniche potrebbe meritare una prospettiva di intervento maggiormente olistica, anche tenendo conto come i fitoe-

stratti usati nel nostro protocollo possono conferire una risposta positiva al trattamento, proprio in virtù della complessità della interazione dei loro principi attivi globalmente somministrati su tutti gli aspetti fisiopatologici precedentemente illustrati.

Bibliografia

1. Andree C, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z et al (2011) The Eurolight project: the impact of primary headache disorders in Europe. Description of methods. *J Headache Pain* 12(5):541-549
2. Taino G, Pucci E, Imbriani P, Delogu A, Brevi M et al (2014) Primary headache and work: concepts of pathophysiology, occupational risk factors, health monitoring and criteria for judging causation. *G Ital Med Lav Ergon* 36(2):78-94
3. Scagni P, Pagliero R (2008) Headache in an Italian pediatric emergency department. *J Headache Pain* 9(2):83-87
4. De Broucker T (2000) Classification of headache by the International Headache Society (IHS). *Rev Neurol (Paris)* 156(2):187-191
5. Lund N, Barloese M, Petersen A, Haddock B, Jensen R (2017) Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not. *Neurol* 88(11):1069-1076
6. Filipovic B, de Ru JA, van de Langenberg R, Borggreven PA, Lackovic Z et al (2017) Decompression endoscopic surgery for frontal secondary headache attributed to supraorbital and supratrochlear nerve entrapment: a comprehensive review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274(5):2093-2106
7. Martami F, Ghorbani Z, Abolhasani M, Togha M, Meysamie A et al (2017) Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran. *Neurol Sci* 39(1):63-70
8. Camara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A (2016) Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 22(36):8149-8160
9. Francois C, Fares M, Baiocchi C, Maixent JM (2015) Safety of *Desmodium adscendens* extract on hepatocytes and renal cells. Protective effect against oxidative stress. *J Intercult Ethnopharmacol* 4(1):1-5
10. Magielse J, Arcoraci T, Breynaert A, van Dooren I, Kanyanga C et al (2013) Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. *J Ethnopharmacol* 146(1):250-256
11. Muanda FN, Bouayed J, Djilani A, Yao C, Soulimani R et al (2011) Chemical Composition and, Cellular Evaluation of the Antioxidant Activity of *Desmodium adscendens* Leaves. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011:620862

12. Addy ME, Dzandu WK (1986) Dose-response effects of *Desmodium adscendens* aqueous extract on histamine response, content and anaphylactic reactions in the guinea pig. *J Ethnopharmacol* 18:13-20
13. Quaye O, Cramer P, Ofosuhene M, Okine LKN, Nyarko AK (2017) Acute and Subchronic Toxicity Studies of Aqueous Extract of *Desmodium adscendens* (Sw) DC. *J Evid Based Complementary Altern Med*:2156587217736587
14. Lengani A, Lompo LF, Guissou IP, Nikiema JB (2010) Traditional medicine in kidney diseases in Burkina Faso. *Nephrol Ther* 6(1):35-39
15. Palmieri B, Iannitti T (2011) The Web Babel syndrome. *Patient Educ Couns* 85(2):331-333
16. Palmieri B, Iannitti T, Capone S, Fistetto G, Arisi E (2011) Second opinion clinic: is the Web Babel Syndrome treatable? *Clin Ter* 162(6):575-583
17. Verrotti A, Carotenuto M, Altieri L, Parisi P, Tozzi E et al (2015) Migraine and obesity: metabolic parameters and response to a weight loss programme. *Pediatr Obes* 10(3):220-225
18. Celikbilek A, Celikbilek M, Okur A, Dogan S, Borekci E et al (2014) Non-alcoholic fatty liver disease in patients with migraine. *Neurol Sci* 35(10):1573-1578
19. Nilsson S, Edvinsson L, Malmberg B, Johansson B, Linde M (2010) A relationship between migraine and biliary tract disorders: findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurol Scand* 122(4):286-294
20. Matzinger D, Degen L, Drewe J, Meuli J, Duebendorfer R et al (2000) The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. *Gut* 46(5):688-693
21. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA (2010) Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol* 61(2):194-206
22. Martins-Oliveira M, Akerman S, Holland PR, Hoffmann JR, Tavares I et al (2017) Neuroendocrine signalling modulates specific neural networks relevant to migraine. *Neurobiol Dis* 101:16-26
23. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V, Russo BF, Speranza E et al (2015) Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25(4):370-375
24. Alstadhaug KB (2014) Histamine in migraine and brain. *Headache* 54(2):246-259
25. Bailon E, Cueto-Sola M, Utrilla P, Rodriguez-Ruiz J, Garrido-Mesa N et al (2012) A shorter and more specific oral sensitization-based experimental model of food allergy in mice. *J Immunol Methods* 381(1-2):41-49
26. Rist PM, Buring JE, Kurth T (2015) Dietary patterns according to headache and migraine status: a cross-sectional study. *Cephalalgia* 35(9):767-775
27. Grant EC (1979) Food allergies and migraine. *Lancet* 1(8123):966-969
28. Chen H, Tan C, Lin Z, Wu T (2018) Classification and quantitation of milk powder by near-infrared spectroscopy and mutual information-based variable selection and partial least squares. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 189:183-189
29. Nishi T, Hara H, Hira T, Tomita F (2001) Dietary protein peptic hydrolysates stimulate cholecystokinin release via direct sensing by rat intestinal mucosal cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001 Dec;226(11): 1031-1036
30. de Oliveira SC, Bellanger A, Menard O, Pladys P, Le Gouar Y et al (2017) Impact of human milk pasteurization on gastric digestion in preterm infants: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 105(2):379-390
31. Gallier S, Shaw E, Laubscher A, Gragson D, Singh H et al (2014) Adsorption of bile salts to milk phospholipid and phospholipid-protein monolayers. *J Agric Food Chem*; 62(6):1363-1372
32. Dupuy P, Saunier JF, Vis HL, Leclaire M, Lombardo D (1991) Change in bile salt dependent lipase in human breast milk during extended lactation. *Lipids* 26(2):134-138
33. Roy DM, Schneeman BO (1981) Effect of soy protein, casein and trypsin inhibitor on cholesterol, bile acids and pancreatic enzymes in mice. *J Nutr* 111(5):878-885
34. Rugutt JK, Rugutt KJ (2012) Antimycobacterial activity of steroids, long-chain alcohols and lytic peptides. *Nat Prod Res* 26(11):1004-1011
35. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, Fabris L, Hoque R et al (2011) Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF-kappaB-mediated inflammatory response in mice. *Gastroenterol* 141(4):1498-1508
36. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK (2000) Effect of conjugated bile salts on antibiotic susceptibility of bile salt-tolerant *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* isolates. *J Food Prot* 63(10):1369-1376
37. Aleshukina AV (2012) Pathogenesis of intestinal dysbacteriosis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 3:74-78
38. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A et al (2011) Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 76(1):133-144
39. Ivanova EV, Perunova NB, Valyshev AV, Valysheva IV, Bukharin OV (2009) Species characteristic and factors of persistence of gut bifidoflora during healthy state and dysbiosis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2:89-93
40. van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JM, Vermeiden JP, Wit-

- teman BJ et al (2014) Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol* 5:241
41. Balusu S, Van Wonterghem E, De Rycke R, Raemdonck K, Stremsch S et al (2016) Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol Med* 8(10):1162-1183
 42. Franceschini A, Hullugundi SK, van den Maagdenberg AM, Nistri A, Fabbretti E (2013) Effects of LPS on P2X3 receptors of trigeminal sensory neurons and macrophages from mice expressing the R192Q *Cacna1a* gene mutation of familial hemiplegic migraine-1. *Purinergic Signal* 9(1):7-13
 43. Magni P, Ruscica M, Dozio E, Rizzi E, Beretta G et al (2012) Parthenolide inhibits the LPS-induced secretion of IL-6 and TNF-alpha and NF-kappaB nuclear translocation in BV-2 microglia. *Phytother Res* 26(9):1405-1409
 44. Munno I, Pellegrino NM, Marcuccio C, Conrotto L, Jirillo E et al (1992) Neurological damage mediated by cytokines. *Acta Neurol (Napoli)* 14(2):81-89
 45. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Altamura M, Decandia P et al (1991) Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurol (Napoli)* 13(2):205-211
 46. Smith JD, Hou T, Ludwig DS, Rimm EB, Willett W et al (2015) Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* 101(6):1216-1224
 47. Mulla Y, Markey KA, Woolley RL, Patel S, Mollan SP et al (2015) Headache determines quality of life in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 16:521
 48. Razeghi Jahromi S, Abolhasani M, Ghorbani Z, Sadre-Jahani S, Alizadeh Z et al (2017) Bariatric Surgery Promising in Migraine Control: a Controlled Trial on Weight Loss and Its Effect on Migraine Headache. *Obes Surg* 28(1):87-96
 49. Manfield JH, Yu KK, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T et al (2017) Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg* 27(2):513-521