

MINERVA

CARDIOANGIOLOGICA

V O L . 6 4 · S U P P L . I · N o . 1 · F E B R U A R Y 2 0 1 6

EFFICACIA DI UN COMPOSTO NUTRACEUTICO
AD ALTO ANGIOTROPISMO NEL TRATTAMENTO
DELLE DISFUNZIONI VENOSE
E MICROCIRCOLATORIE DEGLI ARTI INFERIORI

Carmen LAURINO, Beniamino PALMIERI, Dino DEANNA
Laura BALDINI, Lucia PALMIERI, Maria VADALÀ



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

PROOF
MINERVA MEDICA

CARSILVEN™

Phytoitalia

Via Gran Sasso, 37
20011 Corbetta (MI)
Tf +39.02.97292427

www.phytoitalia.it e-mail: info@phytoitalia.it


PhytoItalia



REVIEW

Efficacia di un composto nutraceutico ad alto angiotropismo nel trattamento delle disfunzioni venose e microcircolatorie degli arti inferiori

Carmen LAURINO^{1,2}, Beniamino PALMIERI^{1,2}, Dino DEANNA³
Laura BALDINI⁴, Lucia PALMIERI⁵, Maria VADALÀ^{1,2}

¹Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ²Network del Secondo Parere, Modena, Italia; ³Clinica Chirurgica, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Udine, Sanata Maria della Misericordia, Udine, Italia; ⁴Chirurgia Generale, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Melegnano e della Martesana, Melegnano, Italia; ⁵Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Modena, Modena, Italia

*Corresponding author: Carmen Laurino, Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Largo del Pozzo 71, Modena (MO), Italia. E-mail: carmen.laurino@hotmail.it

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF A HIGH ANGIOTROPISM NUTRACEUTICAL COMPOUND IN THE TREATMENT OF VEIN AND MICROCIRCULATORY DYSFUNCTIONS OF THE LOWER LIMBS

AIM: This multicentre, anecdotic, spontaneous and observational study investigates by light reflection rheography modifications of the rate of inferior venous emptying time following a nutraceutical administration based on cortex of *Aesculus hippocastanus*, OPC extracted from *Pinus pinaster* and *Vitis vinifera*, chondroitin sulphate, carcimine®, and organic silicium, for the treatment of chronic venous insufficiency (CVI).

METHODS: Ninety-three patients (20 males and 73 females), aged between 22 and 91 years old, were enrolled at the Second Opinion Medical Network, in Modena, Italy. They were affected by CVI and 75 subjects showed signs of lymphedema, 5 subjects developed leg ulcers, 18 subjects showed phlebitis, 69 subjects showed varicose veins and 15 subjects manifested erysipelas. Patients were instructed to assume three capsules/day of the nutraceutical formulation for three months. The rate of venous emptying time (T_0) of inferior legs and the volume of venous blood moved (V_0) were measured by light reflected rheography before starting the treatment and at the end. Symptoms were also evaluated by a questionnaire before starting the treatment and at the end.

RESULTS: The rate of venous emptying time of the right leg (T_{0d}) increased of 10 ± 8.7 s (45.8%). The rate of venous emptying time of the left leg (T_{0s}) increased of 7.2 ± 8.6 s (25.5%) after three months of treatment ($P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively). The volume of venous blood moved of the right leg (V_{0d}) decreased of 4.2%, while volume of venous blood moved of the left leg (V_{0s}) decreased of 17.6 ($P < 0.01$). After three months of treatment sensation of legs heaviness was reduced (73.5%), in addition of legs oppression (57.4%), swelling of legs and calves (56.1%), pain (54.3%), cramps (105.4%) and itching (68.6%), all significantly ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS: This study demonstrated that the treatment of patients affected by CVI with the nutraceutical formulation was effective to increase the rate of venous emptying time of the inferior legs and to improve related symptoms after 3 months of treatment, in absence of side effects.

(Cite this article as: Laurino C, Palmieri B, Deanna D, Baldini L, Palmieri L, Vadalà M. Efficacia di un composto nutraceutico ad alto angiotropismo nel trattamento delle disfunzioni venose e microcircolatorie degli arti inferiori. Minerva Cardioangiol 2016;64:1-19)

Key words: Venous insufficiency - Dietary supplements - Photoplethysmography.

I disturbi circolatori degli arti inferiori sono molto spesso associati a un aumento della permeabilità dei capillari arteriosi e a un accumulo di liquido interstiziale nelle zone circostanti. Se il liquido ivi riversato aumenta, oltre le capacità di riassorbimento del network linfatico si induce una condizione di squilibrio congestizio micro-circolatorio. Con la deambulazione, la pressione venosa delle caviglie può raggiungere, in condizioni fisiologiche, valori di 85mmHg, riducibili fino a 25mmHg¹. Al contrario, la diffusa quotidiana sedentarietà, e la prolungata stazione eretta riducono l'efficienza di drenaggio del microcircolo linfatico causando edemi associati non di rado a dolore, senso di pesantezza parestesie e astenia muscolare. Infatti l'intasamento progressivo del microcircolo comporta l'aumento della permeabilità endoteliale e la conseguente diapedesi leucocitaria, eritrocita e piastrinica negli spazi interstiziali, con liberazione di citochine. Il progressivo ispessimento del network reticolistiocitario con alterazione della composizione mucopolisaccaridica tende a compromettere in modo severo gli scambi gassosi e la ossigenazione della cute che assume aspetti distrofico-fibrosi riducendo la concentrazione della quota di elastina presente².

Qualora l'infiammazione si estenda all'adipe sottocutaneo e prefasciale, i liquidi interstiziali in eccesso, determinano rottura degli adipociti, flogosi accentuata dalla liberazione di prostaglandine dalla ossidazione degli acidi grassi e la formazione di noduli, dolenti che macroscopicamente prendono il nome di cellulite³.

I disturbi del microcircolo venoso sono più frequenti nella donna che nell'uomo, in un rapporto stimato di 3:1, anche se l'incidenza negli uomini aumenta con l'avanzare dell'età. È comunque molto probabile che l'ereditarietà genetica sia il più importante fattore di rischio. Anche l'obesità, la gravidanza, l'utilizzo di contraccettivi orali, ed eventuali precedenti trombotosi venose possono costituire dei fattori di rischio allo sviluppo dei disturbi del microcircolo (Figura 1)⁴.

I disturbi circolatori

Insufficienza venosa cronica

L'insufficienza venosa cronica (IVC) è una condizione che interessa il circolo venoso degli arti inferiori dovuta a un alterato funzionamento dell'endotelio dei vasi e delle loro valvole,

TABELLA I. — *Classificazione C.E.A.P. (Clinica - Etiologia - Anatomia - Patofisiologia) della IVC.*

Classificazione clinica (C0-C6)	Alterazioni
Classe 0	Assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa
Classe 1	Presenza di teleangectasie o di vene reticolari
Classe 2	Presenza di vene varicose
Classe 3	Presenza di edema
Classe 4	Turbe trofiche di origine venosa a. pigmentazione e/o eczema b. Lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca
Classe 5	Come classe 4 con ulcere cicatrizzate
Classe 6	Come classe 4 con ulcere in fase attiva
Classificazione etiologica (Ec, Ep, Es)	Alterazioni
Ec	Congenita
Ep	Primitiva (da causa non identificabile)
Es	Secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)
Classificazione anatomica (As, Ad, Ap)	Alterazioni
As	Interessamento del sistema superficiale
Ad	Interessamento del sistema profondo
Ap	Coinvolgimento delle vene perforanti
Classificazione fisiopatologica (Pr, Po, P [r+o])	Alterazioni
Pr	Reflusso
Po	Ostruzione
P (r+o)	Reflusso+ostruzione

con conseguente deficit del ritorno venoso, e aumento della pressione venosa⁵.

I sintomi includono pesantezza, crampi, dolore, edema e alterazioni della struttura cutanea a livello degli arti inferiori⁶. Tuttavia, la più severa complicanza riguarda la formazione di ulcere venose, la cui prevalenza aumenta nei paesi occidentali industrializzati⁵. L'eziologia della IVC non è del tutto nota, ma si ipotizza che l'alterazione del circolo venoso determinano un danno cronico e una disfunzione generale che viene trasmesso al microcircolo circostante⁷. La classificazione C.E.A.P. (Clinica - Etiologia - Anatomia - Patofisiologia) ne caratterizza la tassonomia, ed è di seguito riportata in Tabella I.

Ulcere venose

Le ulcere venose degli arti inferiori sono una serie complicanza delle IVC. Derivano da una condizione di ipertensione cronica, e deficit del microcircolo venoso con ostruzione delle vene più profonde⁸. Sono associate a dolore, edema e necessitano di assistenza continua, per limitarne le infezioni. L'incidenza, maggiore nella popolazione occidentale è dello 0,3%⁹. Si stima che circa il 50% delle ulcere guariscano entro i primi 4 mesi, il 20% rimangono aperte per 2 anni, e l'8% fino a 5 anni⁸.

Flebiti

Le flebiti sono infiammazioni a livello delle vene, molto frequentemente degli arti inferiori. Sono caratterizzate da arrossamento e iperemia locale, dolore, bruciore lungo tutto il decorso della vena infiammata, edema, e indurimento della vena interessata¹⁰.

Varici

Le varici, anche chiamate vene varicose si creano in uno stadio precoce di IVC¹¹. Si tratta di vene dilatate che possono apparire di color carne, viola scuro oppure blu, e si presentano ingrossate e tortuose, si gonfiano e si rilevano sulla superficie della pelle. Le vene varicose sono comunemente localizzate sulla parte po-

steriore dei polpacci o lungo l'interno cosce. I segni e i sintomi includono lieve gonfiore delle caviglie e dei piedi, gambe doloranti e pesanti, dolore, crampi, e prurito, specialmente alle caviglie¹². A livello istologico, è possibile osservare una sofferenza del lembo valvolare che è rivolto verso l'alto.

Linfedema

Il linfedema è una condizione caratterizzata da un accumulo di liquido interstiziale non riassorbito correttamente dal microcircolo linfatico al di sotto della cute. È considerata anch'essa una conseguenza della IVC¹³, i cui sintomi sono pesantezza, gonfiore, riduzione della mobilità dell'arto interessato, cellulite e linfangite¹⁴.

Erisipela

L'erisipela è un'infezione della superficie cutanea che coinvolge altresì il sistema linfatico, dovuta principalmente ad infezione da parte di *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus β-emoliticus* del gruppo A, o *Staphylococcus aureus*. È considerata anche essa una condizione associata a IVC e linfedema, i quali costituiscono i più significativi fattori di rischio¹⁵. È stato stimato, infatti, che circa il 77% dei pazienti affetti da erisipela avevano avuto disfunzioni nel funzionamento del sistema linfatico¹⁶. Sussistono, inoltre, altri fattori di rischio sistemici, tra cui diabete mellito, obesità, immunosoppressione, infezione dell'apparato respiratorio superiore e alcolismo¹⁷.

Le Figure 1-4 mostrano un sampling iconografico della nostra casistica rappresentata da una varietà assai eterogenea di fenotipi clinici tutti accomunati da sintomatologia algodistrofica, discheratosi, alterazioni del pigmento cutaneo, parestesie, prurito, subedema o franco edema eritema (Figure 1, 4), talora ulcerazioni (Figura 2), marcati dimorfismi con lipodistrofia specie in eccesso di BMI (Figura 3). Nel presente studio abbiamo trasversalmente indirizzato un piano di cura naturale con multipli principi attivi integrati come comun denominatore terapeutico su differenti livelli fisiopatologici.



Figura 1. — Sampling iconografico della casistica dei pazienti trattati.



Figura 2. — Ulcerazioni coesistenti di vario grado.

Trattamento con multipli principi attivi

In tale contesto, appare evidente quanto sia importante, in alcuni soggetti esposti ad altera-

zioni del circolo sanguigno e linfatico, attivarne e normalizzarne il funzionamento, a procedere dal ripristino funzionale delle cellule endoteliali del lume, fino allo stroma reticolare ed elastico



Figura 3. — Patologia venosa associata a distrofia distrettuale.



Figura 4. — Varici e cicatrici in esito ad ulcerazioni.

e, delle cellule muscolari lisce della tonaca propria, allo scopo di equilibrare gli scambi gassosi e metabolici prevenendo l'abnorme dilatazione varicosa, la ulcerazione e la fibrosi densa.

Tra i più significativi principi attivi naturali efficaci nella IVC, sono noti i flavonoidi, le saponine, e le escine ad azione prevalentemente antiedema. La formulazione oggetto del nostro

approfondimento ha appunto previsto una sinergia integrata dei composti sotto descritti.

Aesculus hippocastanum

La corteccia dell'ippocastano (*Aesculus hippocastanum* L.) viene utilizzata come rimedio naturale per il trattamento della IVC. I principi attivi contenuti nell'estratto sono le escine e le saponine triterpeniche. Le escine sono in grado di inibire l'attività dell'enzima ialuronidasi, responsabile della degradazione di proteoglicani (PGs). Infatti, l'accumulo di leucociti nel liquido interstiziale in presenza di IVC degli arti inferiori determina l'attivazione e il rilascio di alcuni enzimi, coinvolti nel meccanismo patofisiologico della IVC, tra cui la ialuronidasi¹⁸. Le escine, possiedono anche proprietà anti-edematose e anti-infiammatorie¹⁹.

Le saponine sono dei surfattanti naturali, presenti in diverse tipologie di piante, le quali hanno dimostrato *in vitro* possedere proprietà immunomodulanti, antitumorali, ipocolesterolemiche, ipoglicemiche, antivirali e anti-ossidanti¹⁹.

Proantocianidine oligomeriche

Le proantocianidine oligomeriche (OPC) sono una famiglia di polifenoli naturali appartenenti alla classe dei bioflavonoidi, ritrovati in diversi frutti e piante, e abbondanti soprattutto nei semi di pino marittimo (*Pinus pinaster*) e uva rossa (*Vitis vinifera*) e aventi proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti. Le OPC, così come altri polifenoli, sono potenti agenti scavenger dei radicali liberi e vengono utilizzati nella prevenzione del cancro, di malattie cardiovascolari e dell'invecchiamento precoce²⁰. Le OPC sono costituite da un numero variabile di unità flavaniche (es. catechina, epicatechina, Figura 5) e hanno la caratteristica, se riscaldati in ambiente acido, di idrolizzarsi fornendo antocianidine (da qui la denominazione di proantocianidine). Le OPC sono comunemente note con il nome di Picnogenolo®, il quale rappresenta un complesso titolato di polifenoli. Nello specifico il Picnogenolo® tit. da *Pinus pinaster* contiene OPC in una percentuale variabile tra

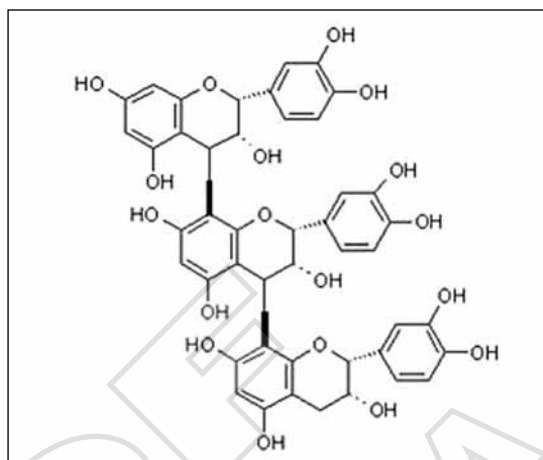


Figura 5. — Esempio di proantocianidina oligomerica (OPC) costituita da unità di epicatechina.

il 65 e il 75%, tra cui catechine ed epicatechine di diversa lunghezza²¹. Altri costituenti sono invece monomeri polifenolici, fenolici o cinnamici e i loro glicosidi²¹. Il Picnogenolo® ha proprietà antidiabetiche²². Le OPC estratte da *Pinus pinaster* e *Vitis vinifera* sono potenti antiossidanti e anti-infiammatori, e hanno dimostrato essere efficaci nella modulazione dei sintomi associati a IVC²³.

IL condroitin solfato, la carcinina® e il silicio organico sono stati integrati nella composizione molecolare del composto da noi somministrato, con lo scopo di espletare ruoli peculiari ancorché ancillari nella restituito funzionale e morfologica dell'albero venoso e linfatico.

Condroitin solfato

Il Condroitin solfato è un glicosaminoglicano (GAG) solfato di matrice composto da una catena alternata di zuccheri (N-acetilgalattosamina e acido glucuronico), fisiologicamente presente nell'organismo umano. Esso influenza le proprietà meccaniche delle pareti venose²⁴, e grazie alla sua induzione emoreologica, contribuisce a ridurre il rischio di trombosi²⁵.

Carcinina®

La carcinina®, o beta-alanil istamina, è una molecola imidazolica, identificata per la prima volta in un crostaceo (*Carcinus maenas*), che

deriva dall'idrolisi di un dipeptide (carnosina) costituito da h-alanina e istidina, per mezzo di un enzima carnosinasi²⁶. Tale molecola è stata poi identificata anche in diverse specie di mammiferi²⁷. Tale molecola agisce come potente antiossidante, in quanto offre efficacia nella protezione dalla perossidazione lipidica. Ha azione anti-glicante, anti-glicossicante (previene l'effetto sinergico tra glicazione e ossidazione) e transglificante. È stato ipotizzato che la carcinina[®] offra una quasi protezione completa nei confronti delle proteine da parte del cross-linkaggio effettuato dagli idroperossidi lipidici, in modo più efficace rispetto alla carnosina. La carcinina[®] viene utilizzata in ambito oftalmico, ed essendo maggiormente idrofobica rispetta alla carnosina, riesce ad attraversare la cornea in modo più efficace e far sì che il principio attivo da essa derivato, ossia la carnosina, rimanga biodisponibile nell'umor acquatico per tempi più lunghi⁽²⁸⁾. A livello emodinamico, è stato dimostrato *in vivo* su otto ratti, che la somministrazione per infusione di 3 mg/kg e 10 mg/kg di carcinina[®], riduceva significativamente la pressione arteriosa, l'indice di resistenza vascolare sistemico, la pressione venosa centrale, l'indice cardiaco e l'indice di infarto²⁷.

Silicio organico

Il silicio organico agisce come catalizzatore di diversi enzimi, regola e stimola la divisione cellulare e il metabolismo, agisce come antiossidante inibendo la formazione dei radicali liberi, stimola la rigenerazione delle fibre elastiche ad ha attività lipolitica²⁹.

Metodo di indagine strumentale adottato per la valutazione della efficacia terapeutica nel presente studio

Le moderne tecniche diagnostiche sono in grado di fornire dati quantitativi relativamente alla valutazione del microcircolo sanguigno in presenza di IVC. I parametri investigati consistono sono il flusso ematico a livello cutaneo, la pressione parziale transcutanea di ossigeno (tcPO₂) e di anidride carbonica (tcPCO₂), il li-

vello di filtrazione capillare, e la risposta venoarteriolare. Per esempio, in soggetti affetti da IVC viene frequentemente riscontrata una riduzione tcPO₂ e un aumento della tcPCO₂.

La reografia a luce riflessa (Light-reflection rheography LRR) è una metodica di misurazione che permette di valutare le condizioni delle vene, e in maniera particolare il funzionamento delle valvole venose. Il metodo LRR utilizza un sistema non invasivo a luce infrarossa, trasmessa attraverso la pelle della parte inferiore della gamba. Un sensore fotometrico misura la luce riflessa dalla pelle (misurazione dispersa). L'intensità della luce riflessa fornisce informazioni relative al volume del sangue nella pelle. Di conseguenza, quindi, essendo tali vene strettamente connesse con il sistema venoso, tale metodica permette di avere informazioni relative all'intero circolo⁵.

Questo studio aperto multicentrico aneddottico, spontaneo, osservazionale valuta attraverso la reografia a luce riflessa, il tempo di riempimento delle vene degli arti inferiori, con un trattamento nutraceutico a base di corteccia di *Aesculus hippocastanus*, OPC estratti da *Pinus pinaster* e *Vitis vinifera*, condroitin solfato, carcinina[®] e silicio organico, in pazienti affetti da IVC.

Materiali e metodi

Pazienti

Novantatre pazienti sono stati arruolati attraverso il Network del Secondo Parere, afferente alla Cattedra di uno di noi. 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 di salute e conseguire possibilmente guarigione o miglioramento della qualità della vita, ricorrendo in tempo reale anche ad un panel di esperti specialisti, sotto la guida di una regia unificata. Nel caso delle patologie venose degli arti inferiori come in molte malattie a decorso cronico, la casistica è alquanto consistente, poiché, generalmente, dopo ripetuti

trattamenti non chirurgici i pazienti vanno alla ricerca di nuovi principi attivi, in un turnover che passa attraverso siti web spesso autoreferenziali con i più diversi approcci terapeutici in una forma di ricerca ripetitiva e talora ossessiva che abbiamo definito “Web Babele Syndrome (“Sindrome di Babele del Web”)^{30, 31}.

Abbiamo selezionato, tra coloro che ci hanno consultato, 93 soggetti includibili nello studio. I pazienti, di entrambi i sessi (20 uomini e 73 donne), avevano una età compresa tra 22 e 91 anni, aventi ricevuto una diagnosi di IVC con linfedema (N.=75), ulcere (N.=5), flebiti (N.=18), vene varicose (N.=69) ed erisipela (N.=15), in seguito a visita specialistica.

Secondo la Classificazione Clinica (C.E.A.P.), i pazienti erano così distribuiti nelle diverse classi: Classe 0 (N.=0); Classe 1 (N.=0); Classe 2 (N.=40); Classe 3 (N.=33); Classe 4 (N.=15); Classe 5 (N.=2); Classe 6 (N.=3). Secondo la Classificazione Etiologica (C.E.A.P.), i pazienti erano così distribuiti nelle diverse classi: Ec (N.=13); Ep (N.=78); Es (N.=2). Secondo la Classificazione Anatomica (C.E.A.P.), i pazienti erano così distribuiti nelle diverse classi: As (N.=36); Ad (N.=41); Ap (N.=16). Secondo la Classificazione Fisiopatologica (C.E.A.P.), i pazienti erano così distribuiti nelle diverse classi: Pr (N.=52); Po (N.=29); P(r+o) (N.=12).

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: pazienti con una diagnosi di IVC ed evidente manifestazione clinica dei sintomi associati (es. edema, iperpigmentazione cutanea, lipodermatosclerosi), assenza di insufficienza venosa cronica cerebrospinale, un normale funzionamento renale (valori di clearance della creatinina >59 ml/min). I criteri di esclusione sono stati i seguenti: insufficienza venosa associata a diabete mellito, cancro, artrite reumatoide, presenza di pacemaker cardiaco, aritmia ventricolare, gravidanza, edema polmonare, insufficienza cardiaca, e insufficienza renale.

Tutti i pazienti trattati erano da lungo tempo (almeno 6 mesi) utilizzatori, su prescrizione specialistica, di svariate terapie farmacologiche, tra cui le più frequenti: Provenal®/ Vessel® (250 ULS di Sulodexide (80% eparine a basso peso molecolare+20% dermatan solfa-

to); Arvenum® (frazione flavonoica purificata micronizzata 500 mg — costituita da diosmina 450 mg, flavonoidi espressi in esperidina 50 mg); Fleboside® (troxerutina 300 mg, carbazocromo 3 mg; Venoruton® (oxerutina 1000/500 mg). La coorte dei pazienti reclutati, inoltre, non era stata indirizzata (o non aveva messo in atto) a elastocompressione o pressoterapia. Il farmaco utilizzato veniva quindi sospeso una settimana prima dell'inizio del nostro studio, nel momento in cui veniva effettuata la prima misurazione pletismografia e sintomatologica da confrontare *ex-post* con gli effetti della nuova somministrazione, sotto il nostro controllo. La nostra osservazione è stata condotta in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Inoltre, tutti i soggetti hanno letto e accettato un consenso informato relativo all'assunzione orale di fitocomplessi erboristici integrati ed alla opportunità di controlli follow-up per valutare il reale outcome, e la reale compliance all'assunzione della cura.

Disegno dello studio

È stata condotta una valutazione retrospettiva, aperta, multicentrica, aneddotica, con protocollo di indagine spontaneo, osservazionale, della durata complessiva di sei mesi: come riferimento comparativo strumentale siamo ricorsi alla misurazione del reflusso venoso mediante la reografia a luce riflessa a mezzo di uno strumento portatile collegato ad un software in grado di misurare il tempo di riempimento (T_0) e il volume di sangue in movimento (V_0) mediante due sensori ad esso connessi. Il paziente permane confortevolmente assiso, senza indumenti costrittivi a livello degli arti inferiori (es. pantaloni, calze, etc.), con i piedi fermi e ben poggiati per terra, dando tempo al sangue di accumularsi nelle vene (Figura 6). Vengono quindi inseriti due braccialetti posizionati (colore rosso per gamba destra e colore giallo per gamba sinistra) attorno la caviglia, al di sopra del malleolo, con il sensore posizionato nella parte interna della gamba e i fili di collegamento allo strumento rivolti verso il basso (Figura 7). La fase successiva prevede il sollevamento alternato e ripetuto dieci volte delle



Figura 6. — Il paziente viene fatto sedere in maniera confortevole, libero da indumenti costrittivi, con i piedi fermi e ben poggiati per terra er permettere al sangue di accumularsi a livello delle vene degli arti inferiori.



Figura 7. — Al paziente vengono inseriti due braccialetti posizionati (colore rosso per gamba destra e colore giallo per gamba sinistra) attorno la caviglia, al di sopra del malleolo, con il sensore posizionato nella parte interna della gamba e i fili di collegamento allo strumento rivolti verso il basso.



Figura 8. — Per permettere lo svuotamento delle vene per mezzo della contrazione dei muscoli degli arti inferiori, il paziente deve sollevare in modo ripetuto per 10 volte le punte dei piedi, tenendo i talloni poggiati per terra.

punte dei piedi, con i talloni poggiati per terra, seguendo una melodia ritmata. In questo modo viene fatto attivare l'effetto pompa dei muscoli, e le vene si svuotano (Figura 8). Infine, al termine della melodia ritmata, i piedi ritornano fermi nella posizione di partenza, con le piante ben poggiate per terra per un minuto. In questo modo si permette alle vene di riempirsi lentamente del sangue che affluisce dai piedi. In condizioni patologiche, infatti, le vene si riempiono velocemente anche del sangue che refluisce dalla gamba. Viene misurato il tempo di riempimento delle vene (T_0) espresso in secondi (s), e il volume di sangue in movimento (V_0) espresso in valore percentuale (%) della gamba destra e sinistra. Tali valori vengono rappresentati graficamente sia con una curva che mostra il volume di sangue in movimento delle vene in funzione del tempo di riempimento, sia con una scala colorimetrica, i cui risultati sono interpretati come segue: T_0 compreso tra 0 e 15 s=insufficienza venosa (range colorimetrico rosso); T_0 compreso tra 15 e 25 s condizione border line di insufficienza venosa

(range colorimetrico giallo); $T_0 > 25$ s assenza di insufficienza venosa (range colorimetrico verde). La curva del tempo di riempimento refluo delle vene visibile nel grafico (curva di risalita del sangue) risulta più "morbida" se vi è normofunzione e morfologia venosa, al contrario una risalita troppo "ripida" esprime un riempimento venoso troppo rapido, ad esempio per incontinenza valvolare o shunt venosi patologicamente aperti e rigurgitanti dal circolo venoso profondo tramite le vene perforanti. Il dato maggiormente significativo per l'interpretazione dei risultati viene espresso dal valore di T_0 (Figura 9).

Le stesse misure sono state effettuate al termine del periodo di studio.

Trattamento nutraceutico

I pazienti sono stati istruiti ad assumere tre capsule al giorno prima dei pasti principali (colazione, pranzo, cena) per tre mesi della formulazione galenica a base di principi attivi naturali. Tali principi attivi sono in grado di agire a

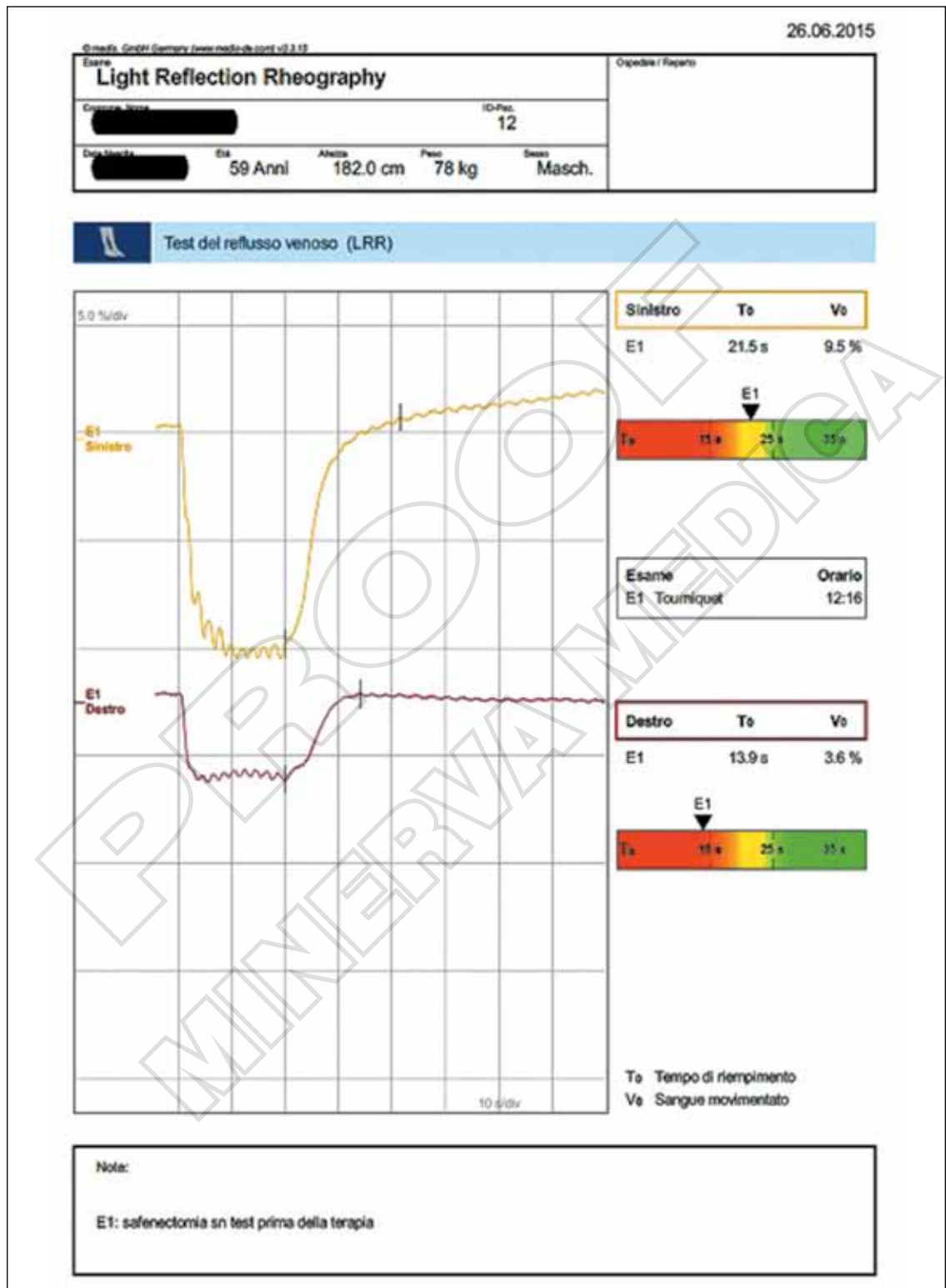


Figura 9. — Esempio di Test del reflusso venoso effettuato con il metodo a reografia a luce riflessa.

TABELLA II. — *Composizione e dosaggio della composizione galenica**.

Ingredienti	Posologia (1 capsula)	Posologia (3 capsule)
<i>Aesculus hippocastanum</i> (corteccia) polvere	200 mg	600 mg
OPC da <i>Pinus pinaster</i> (corteccia) estratto secco tit. 95% in proantocianidine	60 mg	180 mg
OPC da <i>Vitis vinifera</i> (frutto) estratto secco tit. 95% in proantocianidine	15 mg	45 mg
Chondroitin solfato	125 mg	375 mg
Silicio organico stabilizzato su collagene marino	12 mg	36 mg
Dicloridrato di carbinina®	10 mg	30 mg
Gelatina naturale	-	-

diversi livelli fisiopatologici dell'IVC, al fine di migliorarne i sintomi e contrastarne, nei limiti del possibile, il principio patologico; la nostra scelta è stata indirizzata alla somministrazione di fitocomplessi nell'accezione più genuina di trattamenti naturali a base di erbe. Dopo le prime esperienze preliminari formulative, abbiamo chiesto ad una azienda del settore Italia di allestire con la dovuta competenza e standardizzazione qualitativa e tecnologica, un lotto di capsule secondo la composizione descritta nella Tabella II. Durante i tre mesi di trattamento i pazienti sono stati visitati una volta al mese, per evidenziare la eventuale comparsa di effetti avversi. Eventuali effetti avversi comparsi durante il trattamento sono stati registrati.

Sintomatologia

Ai pazienti è stato chiesto di dichiarare la sintomatologia associata a IVC prima e dopo il trattamento con il nutraceutico. I seguenti sintomi sono stati valutati: a) sensazione di pesantezza alle gambe; b) sensazione di oppressione alle gambe; c) gonfiore a livello di gambe e caviglie; d) dolore in corrispondenza di una vena ectasica e/o varicosa; e) crampi muscolari; f) prurito³². Ciascun sintomo è stato valutato con un punteggio da 0 a 4, come segue: 0= assente; 1= lieve; 2= moderato; 3= forte; 4= molto forte.

Analisi statistica

Tutti i dati vengono mostrati come valore medio±Standard Error of the Mean (SEM). Per paragonare i dati del tempo di riempimento (T_0) e del volume di sangue in movimento (V_0),

*CARSILVEN®, PhytItalia Srl, Corbetta (MI), Italia.

prima e dopo il trattamento, è stata effettuata una analisi della varianza a due vie (ANOVA Test). È stato considerato come valore di significatività $P<0,01$. Il software utilizzato per eseguire le analisi statistiche è stato GraphPad Prism (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA).

Risultati

Tempo di riempimento (T_0) e Volume di sangue in movimento (V_0)

20 uomini (21,5%) e 73 donne (78,5%) di età media 81 anni hanno partecipato a questo studio. I valori medi del tempo di riempimento (T_0) della gamba destra e della gamba sinistra, prima di iniziare il trattamento e dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore sono riportati in Figura 10.

Il tempo di riempimento delle vene della gamba destra (T_{0d}) ha subito un aumento di $10\pm 8,7$ s (45,8%), e il tempo di riempimento delle vene della gamba sinistra (T_{0s}) ha subito un aumento di $7,2\pm 8,6$ s (25,5%) dopo tre mesi di trattamento ($P<0,001$ e $P<0,01$ rispettivamente - Figura 11). Il volume di sangue in movimento delle vene della gamba destra (V_{0d}) ha subito una riduzione del 4,2%, mentre il volume di sangue in movimento delle vene della gamba sinistra (V_{0s}) ha subito una riduzione del 17,6% ($P<0,01$ - Figura 12). I valori massimi e i valori medi di T_{0d} , T_{0s} , V_{0d} e V_{0s} sono riassunti in Tabella III.

Sintomatologia

I punteggi totali (range 0-372) relativi alla sintomatologia valutata prima e dopo tre

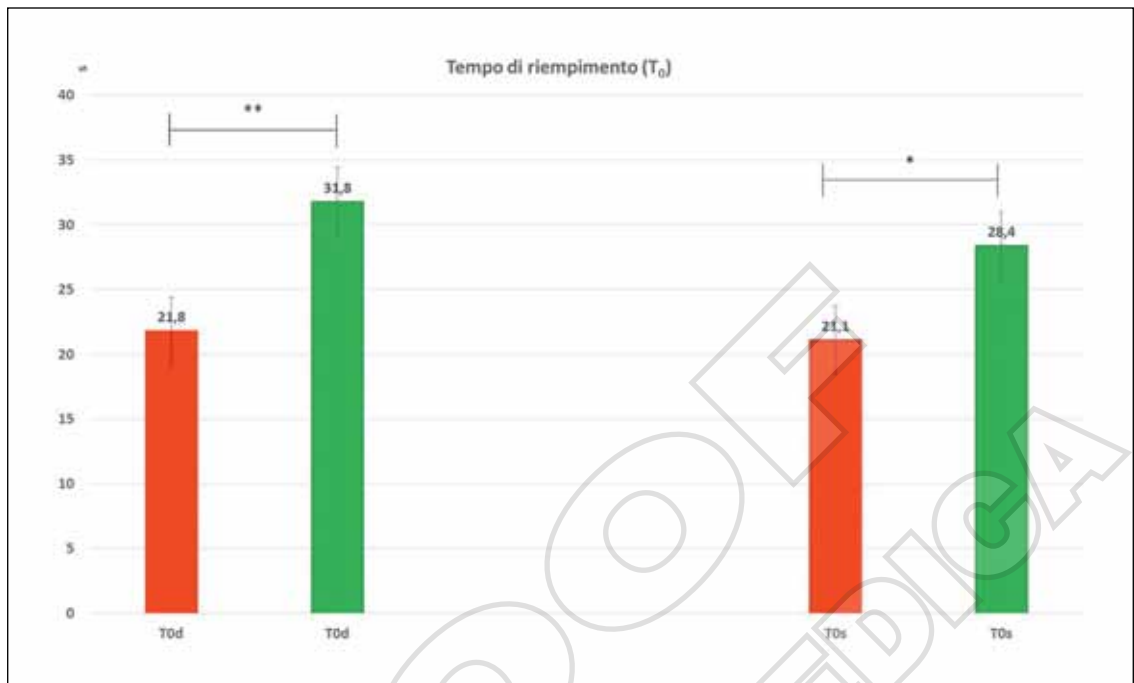


Figura 10. — Valori medi del tempo di riempimento delle vene della gamba destra (T_{0d}) e delle vene della gamba sinistra (T_{0s}) prima di iniziare il trattamento (grigio scuro) e dopo 3 mesi di trattamento con il nostro integratore. (*=P<0,01; **=P<0,001).

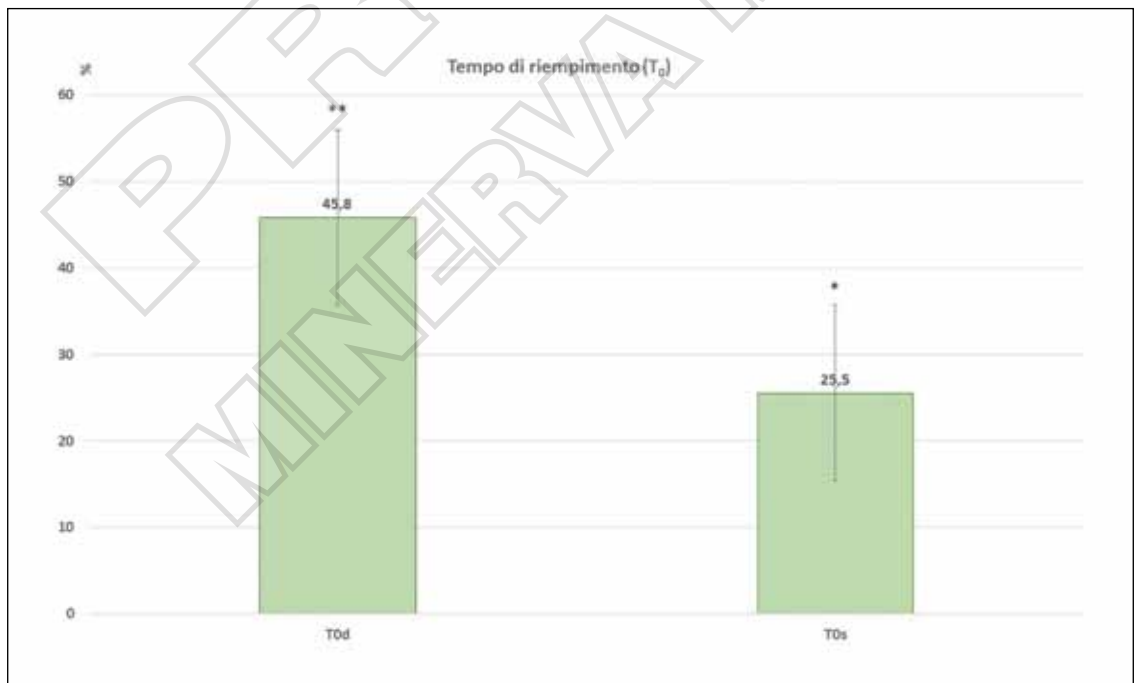


Figura 11. — Percentuale di aumento del tempo di riempimento delle vene della gamba destra (T_{0d}) e delle vene della gamba sinistra (T_{0s}) dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore. (*=P<0,01; **=P<0,001)-

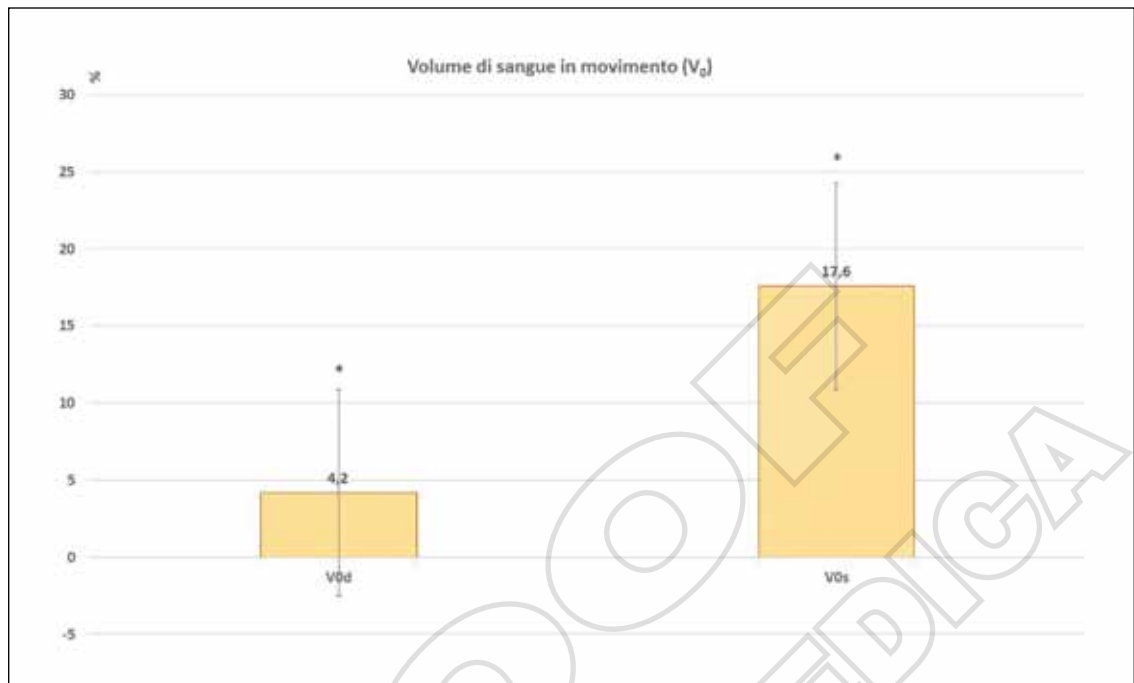


Figura 12. — Percentuale di riduzione del volume di sangue in movimento delle vene della gamba destra (V_{0d}) e delle vene della gamba sinistra (V_{0s}) dopo 3 mesi di trattamento con il nostro integratore. (*= $P<0,01$).

TABELLA III. — Valori massimi e valori minimi del tempo di riempimento (T_0) e del volume di sangue in movimento (V_0) della gamba destra e della gamba sinistra, prima e dopo il trattamento con il nostro integratore.

Parametri	Val. massimo		Val. minimo	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo
T_{0d}	34,9 s	55,3 s	11 s	13,4 s
T_{0s}	33,3 s	51,7 s	12,3 s	13,8 s
V_{0d}	15,9%	19,7%	1,1%	1,8%
V_{0s}	22,2%	15,1%	1,1%	1,6%

TABELLA IV. — Punteggi totali (0-372) relativi alla sintomatologia valutata prima e dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore (N.=93).

Punteggio Totale (0-372)	Pesantezza	Oppressione	Gonfiore	Dolore	Crampi	Prurito
Prima	262	299	309	253	191	268
Dopo	151	190	198	164	93	159

mesi di trattamento con il nostro integratore sono stati calcolati sommando i singoli punteggi conferiti dai 93 pazienti, nella scala da 0 a 4. I Risultati sono riassunti in Tabella IV. Dopo tre mesi di trattamento con il nutraceutico, abbiamo osservato una riduzione di: a) pesantezza delle gambe del 73,5%; b) sensazione di oppressione delle gambe del 57,4%; c) gonfiore a livello di gambe e

caviglie del 56,1%; d) dolore in corrispondenza di una vena ectasica e/o varicosa del 54,3%; e) crampi muscolari del 105,4%; f) prurito del 68,6% ($P<0,001$ - Figura 13). I risultati della sintomatologia distribuita per ogni fascia di punteggio (0-4) prima e dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore sono riassunti nelle Tabelle V, VI, rispettivamente.

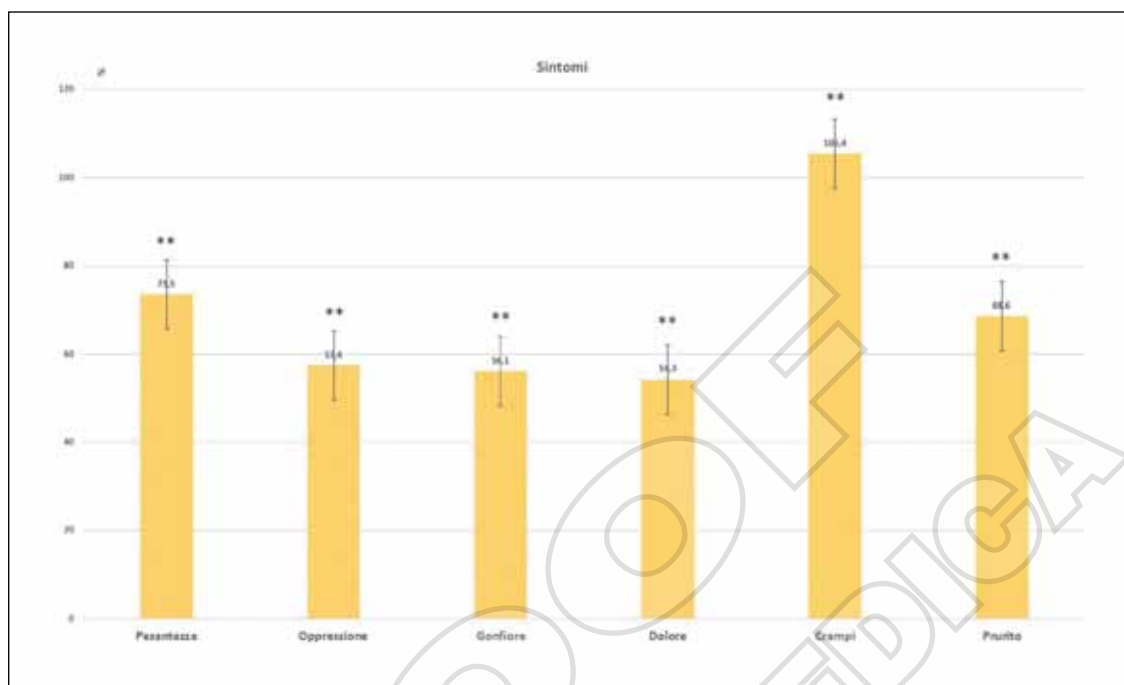


Figura 13. — Percentuale di riduzione del punteggio totale della sintomatologia dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore. (**=P<0,001).

TABELLA V. — Numero di pazienti (N.) e relativo valore percentuale (%) per ogni fascia di punteggio (0-4) associata alla sintomatologia prima del trattamento con il nostro integratore nella casistica di 93 pazienti.

Punteggio	Pesantezza		Oppressione		Gonfiore		Dolore		Crampi		Prurito	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7,5	0	0
1	2	2,2	0	0	0	0	0	0	14	15,1	4	4,3
2	32	34,4	17	18,3	0	0	32	34,4	42	45,2	26	28,0
3	40	43,0	38	40,9	63	67,7	55	59,1	27	29,0	41	44,1
4	19	20,4	38	40,9	30	32,3	6	6,5	3	3,2	22	23,7

TABELLA VI. — Numero di pazienti (N.) e relativo valore percentuale (%) per ogni fascia di punteggio (0-4) associata alla sintomatologia dopo 3 mesi di trattamento con il nostro integratore nella casistica di 93 pazienti.

Punteggio	Pesantezza		Oppressione		Gonfiore		Dolore		Crampi		Prurito	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
0	12	12,9	12	12,9	5	5,4	6	6,5	42	45,2	13	14
1	38	40,9	19	20,4	19	20,4	35	37,6	29	31,2	32	34,4
2	22	23,7	24	25,8	36	38,7	29	31,6	16	17,2	22	23,7
3	16	17,2	29	31,2	23	24,7	21	22,6	5	5,4	21	22,6
4	5	5,4	9	9,7	10	10,8	2	2,2	1	1,1	5	5,4

Discussione

Questo studio ha dimostrato che l'integratore concertato dagli autori, in quanto esperti di terapie non convenzionali anche su base non

erboristica a base di *Aesculus hippocastanum*, OPC estratte da *Pinus pinaster* e *Vitis vinifera*, condroitin solfato, carcina® e silicio organico, è stato efficace nell'aumentare il tempo di riempimento delle vene degli arti inferiori e

migliorare la sintomatologia associata ad IVC dopo tre mesi di trattamento. Nessun effetto avverso è stato riportato durante tutta la durata del trattamento.

La reografia a luce riflessa o pletismografia viene frequentemente utilizzata per la valutazione delle variazioni emodinamiche in pazienti affetti da disturbi cardiocircolatori, come ad esempio la saturazione dell'ossigeno del sangue venoso³³. Si tratta di una tecnica non invasiva che utilizza una luce emessa da un diodo e una cella fotoelettrica per evidenziare variazione di volume a livello del sangue in prossimità della cute. Tale variazione di volume ematico a livello cutaneo viene riflessa dal sensore e quindi quantificata. Durante un esercizio motorio eseguito con gli arti inferiori, il volume di sangue nelle vene delle gambe si riduce, in seguito allo svuotamento delle stesse per mezzo della contrazione dei muscoli. Posizionando le sonde sulla cute degli arti inferiori il volume di sangue può essere quantificato e può dare indicazioni sulla funzionalità dello svuotamento delle vene e quindi sulla circolazione venosa. Il tempo impiegato dal sangue per riempire nuovamente le vene dopo un esercizio motorio viene chiamato tempo di riempimento (T_0). In condizioni di salute, esso dipende dal circolo arterioso, e in condizioni patologiche cardiocircolatorie viene altresì influenzato dalla funzionalità del circolo venoso più superficiale a livello degli arti inferiori³⁴. È stato dimostrato, che il tempo di riempimento correla positivamente con altri parametri indicatori della funzionalità venosa, come ad esempio la pressione venosa degli arti inferiori³⁵. Darvall KA *et al.*³⁶ per la prima volta hanno dimostrato la correlazione tra tempo di riempimento e gravità di una patologia venosa in seguito a 6 mesi di scleroterapia in 246 pazienti affetti da IVC. Nello specifico i valori di T_0 sono tanto più bassi quanto maggiore è la gravità della patologia, e tali valori aumentano significativamente in seguito al trattamento terapeutico ($P < 0,0005$). L'aumento del tempo di riempimento è stato altresì ottenuto in seguito a trattamento chirurgico di safenectomia³⁷. Sophromadze Z *et*

*al.*³⁸ hanno valutato il tempo di riempimento delle vene degli arti inferiori in giocatori di calcio affetti da trauma rispetto a giocatori sani, osservando valori ridotti nei primi, e suggerendo la validità di tale metodica non invasiva per monitorare il decorso di guarigione in corso trattamento terapeutico. Tale metodica è stata altresì consolidata in termini di riproducibilità da Sam RC *et al.*³⁴ durante la valutazione della funzionalità delle vene degli arti inferiori in 110 soggetti. Abbiamo inoltre osservato una riduzione del volume di sangue in movimento (V_0) dopo tre mesi di trattamento con il nostro integratore. Questo valore viene registrato durante lo svuotamento delle vene degli arti inferiori durante un esercizio motorio; di conseguenza, un minore volume di sangue può essere indicativo di un più efficiente svuotamento di tali vene durante la contrazione dei muscoli, e quindi di una maggiore funzionalità circolatoria. Tuttavia, il parametro maggiormente significativo in ambito di tale metodica è rappresentato dal tempo di riempimento (T_0).

Per la prima volta è stata da noi studiata l'efficacia della combinazione di due fondamentali principi attivi (*Aesculus hippocastanum* e OPC estratte da *Pinus pinaster* e *Vitis vinifera*) nel trattamento dell'IVC, la cui efficacia era stata già precedentemente confermata per ciascun principio attivo agente singolarmente. *Aesculus hippocastanum* è tradizionalmente utilizzato nel trattamento della IVC e nella modulazione dei sintomi a essa associati³⁹. Dickson S *et al.* hanno valutato in uno studio aperto la sicurezza e l'efficacia di otto settimane di trattamento orale a base di 50 mg due per volte al giorno di *Aesculus hippocastanum* in pazienti affetti da IVC⁴⁰. I risultati hanno mostrato la presenza di scarsi effetti collaterali, un significativo miglioramento della sintomatologia, e una riduzione del diametro di gambe e caviglie. Analogamente, Suter A *et al.* hanno evidenziato che il trattamento orale con 50 mg die di *Aesculus hippocastanum* riduceva l'edema degli arti inferiori, il dolore e la pesantezza associati in pazienti affetti da IVC, in assenza di effetti collaterali³⁹.

Le OPC estratte da *Pinus pinaster* e *Vitis*

vinifera sono potenti molecole antiossidanti e anti-infiammatorie²³. Lessiani G *et al.* in uno studio aperto controllato randomizzato hanno dimostrato l'efficacia di una formulazione contenente OPC estratte da *Vitis vinifera* nella riduzione di edema post-intervento chirurgico ortopedico, e di conseguenza nell'attenuazione dei sintomi correlati, tra cui dolore, calore e prurito⁴¹. Costantini A *et al.* hanno dimostrato in 24 pazienti affetti da IVC che la somministrazione di 100 mg/die di OPC estratte da *Vitis vinifera* ha migliorato significativamente i sintomi associati (gonfiore, prurito, pesantezza e dolore) già dopo i primi 10 giorni di trattamento nell'80% dei casi. Il miglioramento della sintomatologia clinica, inoltre, ha correlato positivamente con le indagini capillaroscopiche eseguite, nel 70% dei pazienti⁴².

Appare evidente che l'azione combinata di *Aesculus hippocastanum* e OPC potenzia l'efficacia terapeutica attraverso l'aumento del tempo di riempimento (T_0) delle vene degli arti inferiori e determinando un miglioramento della sintomatologia associata alla IVC.

Il condroitin solfato, contenuto nella formulazione a elevato dosaggio, fornisce supporto meccanico alle pareti delle vene e ne previene il rischio trombotico^{24, 25}. Nitschmann E *et al.*²⁵ hanno studiato le proprietà antitrombotiche del condroitin solfato, altri GAGs e proteoglicani (PGs) nel coniglio, a livello della vena cava inferiore. Nello specifico sono state valutate differenze morfologiche e biochimiche tra il coniglio giovane e il coniglio adulto. I risultati hanno evidenziato minime differenze morfologiche nei due campioni di coniglio analizzati, mentre era presente una significativa ($P=0,012$) concentrazione più elevata di GAGs nei conigli giovani, rispetto a quelli adulti, nei quali l'attività totale antitrombotica era significativamente ($P=0,04$) più elevata. Probabilmente, quindi, l'invecchiamento è responsabile di una perdita fisiologica di GAGs, e quindi condroitin solfato, la cui supplementazione, potrebbe contribuire al rinforzo strutturale venoso e alla prevenzione del rischio trombotico in età avanzata.

La carnicina, sintetizzata per mezzo dell'enzima carcinina sintetasi a partire dall'i-

stamina e dalla beta-alanina, è strettamente connessa a livello metabolico, alle proprietà di tali molecole. Steinberg C e Notterman DA²⁷ hanno dimostrato che la carcinina[®] è un potente ipotensivo nei ratti, sebbene meno potente dell'istamina. Nel 1990, Brotman DN *et al.*⁴³ avevano dimostrato che la carcinina[®], somministrata per infusione, aumentava la contrattilità del miocardio in modo dose-dipendente su modello suino, in dosaggi compresi tra 10 e 100 μg . È stato ipotizzato che l'effetto inotropo espletato dalla carcinina[®] avvenga quando un effetto vasodilatatorio sia desiderato, come ad esempio in condizioni di ipertensione²⁷. Inoltre, la forte somiglianza strutturale con la molecola istidina potrebbe far presupporre che il meccanismo d'azione della carcinina[®] venga espletato attraverso i recettori di tipo 2 dell'istamina⁴³. L'IVC è una patologia evolutiva nella quale il ruolo cardine è costituito dalla stasi venosa agli arti inferiori e dalla conseguente ipertensione venosa. In tale contesto, quindi, la carcinina[®] potrebbe espletare il proprio effetto ipotensivo, agendo sui recettori istaminici di tipo 2 e andando a regolare quindi i parametri emodinamici direttamente, e di conseguenza il ritorno venoso.

Il silicio organico, contenuto altresì nella formulazione nutraceutica, ha dimostrato, *in vitro* e *in vivo*, possedere proprietà lipolitiche, e rinforzanti le fibre elastiche e il collagene²⁹. Lo strato più esterno delle vene, la tonaca avventizia, è costituita da fibre collagene ed elastina. Pertanto, il silicio organico potrebbe espletare il proprio meccanismo rinforzante, a livello strutturale, agendo su tale livello. Inoltre, l'infiammazione del tessuto adiposo è un'altra condizione spesso associata alla IVC, e quindi la stimolazione della lipolisi, in tale contesto, avrebbe un ruolo benefico.

Tuttavia, sebbene non siano stati ancora condotti studi clinici sulla efficacia di condroitin solfato, carcinina[®] e silicio organico, nella IVC, la loro azione empiricamente combinata e associata a principi attivi scientificamente accreditati a migliorare la salute della parete venosa, risulta potenziare l'effetto finale del nutraceutico.

Conclusioni

Tali risultati andranno ulteriormente confermati mediante studi randomizzati controllati, nonché una valutazione a lungo termine della efficacia del trattamento, e una correlazione tra la sintomatologia e i parametri emodinamici saranno inoltre necessari.

Ciò che emerge, da questo nostro contributo è una non-inferiorità, o per meglio dire essenzialmente, una maggior efficacia sintomatica, confermata anche sotto il profilo strumentale sui parametri emo-flebodinamici, al confronto storico con i prodotti assunti dai pazienti prima della conversione a questo regime nutraceutico, dati confermati anche dai progressivi miglioramenti sintomatici subiettivi espressi nel follow-up clinico, suffragati da un'ottima compliance (nessun drop-out si è verificato nei 3 mesi della assunzione grazie all'assenza di effetti collaterali); per inciso, in un piccolo sottogruppo di pazienti flebopatici (5 casi) affetti da sindrome emorroidaria in fase di riacutizzazione sintomatica ha riconosciuto benefici anche in questo distretto venoso durante l'intero arco di terapia. Non sorprende, peraltro, la positività di questi risultati, alla luce della complessa sinergia dei principi attivi contenuti nel composto, esplicita su differenti livelli fisiopatologici dell'insufficienza venosa: la complessità nosologica beneficia della somministrazione integrata dei multipli principi attivi naturali.

Riassunto

OBIETTIVO: Questo studio aperto multicentrico aneddico, spontaneo, osservazionale valuta attraverso la reografia a luce riflessa, le variazioni del tempo di riempimento delle vene degli arti inferiori, in seguito a trattamento nutraceutico a base di corteccia di *Aesculus hippocastanus*, OPC estratti da *Pinus pinaster* e *Vitis vinifera*, condroitin solfato, carcinina® e silicio organico, in pazienti affetti da insufficienza venosa cronica (IVC).

METODI: Novantatré pazienti (20 uomini e 73 donne) affetti da IVC di diverso grado, di età compresa tra 22 e 91 anni, sono stati arruolati attraverso il Network del Secondo Parere, Modena, Italia. Di questi, 75 soggetti avevano sviluppato linfedema, 5 soggetti presentavano ulcere, 18 soggetti avevano flebiti, 69 soggetti avevano vene varicose e 15 soggetti presentavano erisipela. I pazienti sono stati istruiti ad assumere tre capsule/die prima dei pasti principali, della formulazione nutraceutica, per tre mesi. Sono stati misurati il tempo di riempimento (T_0) delle vene degli arti inferiori e il volume di sangue movimentato (V_0) dopo svuotamento delle

vene mediante metodica di reografia a luce riflessa prima di iniziare il trattamento e alla fine del periodo di studio. È stata inoltre effettuata la valutazione della sintomatologia mediante questionario, prima di iniziare il trattamento e dopo tre mesi.

RISULTATI: Il tempo di riempimento delle vene della gamba destra (T_{0d}) ha subito un aumento di $10 \pm 8,7$ s (45,8%), e il tempo di riempimento delle vene della gamba sinistra (T_{0s}) ha subito un aumento di $7,2 \pm 8,6$ s (25,5%) dopo tre mesi di trattamento ($P < 0,001$ e $P < 0,01$ rispettivamente). Il volume di sangue in movimento delle vene della gamba destra (V_{0d}) ha subito una riduzione del 4,2%, mentre il volume di sangue in movimento delle vene della gamba sinistra (V_{0s}) ha subito una riduzione del 17,6% ($P < 0,01$). Dopo 3 mesi di trattamento con il nutraceutico, è stata osservata una riduzione significativa ($P < 0,001$) della sensazione di pesantezza delle gambe (73,5%), della sensazione di oppressione delle gambe (57,4%) di gonfiore a livello di gambe e caviglie (56,1%), di dolore in corrispondenza di una vena ectasica e/o varicosa (54,3%) di crampi muscolari (105,4%), e di prurito (68,6%).

CONCLUSIONI: Questo studio ha dimostrato che il trattamento con l'integratore nutraceutico è stato efficace nell'aumentare il tempo di riempimento delle vene degli arti inferiori e migliorare la sintomatologia associata ad IVC dopo 3 mesi di trattamento, in assenza di effetti collaterali.

Bibliografia

- George WS. Anatomy of heart and great vessels. Med Bull U S Army Eur Command Med Div 1950;7:686-92.
- Parker TJ, Broadbent JA, McGovern JA, Broszczak DA, Parker CN, Upton Z. Provisional Matrix Deposition in Hemostasis and Venous Insufficiency: Tissue Preconditioning for Nonhealing Venous Ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle) 2015;4:174-91.
- Campos W Jr, Torres IO, da Silva ES, Casella IB, Puech-Leao P. A prospective randomized study comparing polydocanol foam sclerotherapy with surgical treatment of patients with primary chronic venous insufficiency and ulcer. Ann Vasc Surg 2015;29:1128-35.
- Azma K, Mottaghi P, Hosseini A, Salek S, Bina R. Venous insufficiency after prolonged standing: Is joint hypermobility an important risk factor? Adv Biomed Res 2015;4:98.
- Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). Circulation 2000;102:E126-63.
- Chong NJ, Aziz Z. A Systematic Review of the Efficacy of Centella asiatica for Improvement of the Signs and Symptoms of Chronic Venous Insufficiency. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:627182.
- Alexandru N, Georgescu A, Amuzescu M, Zamfir C, Badila A, Popov D. Platelet reactivity in chronic venous insufficiency. Clin Lab 2011;57:527-34.
- Garcarek J, Falkowski A, Rybak Z, Jargiello T, Lokaj M, Czaplina N, et al. A new option for endovascular treatment of leg ulcers caused by venous insufficiency with fluoroscopically guided sclerotherapy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne 2015;10:423-9.
- Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology--a cross sectional population study. J Vasc Surg 1991;14:557-64.
- Milutinovic D, Simin D, Zec D. Risk factor for phlebitis: a questionnaire study of nurses' perception. Rev Lat Am Enfermagem 2015;23:677-84.
- Chwala M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew-Kleszczynski T, Jagielska-Chwala M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. Adv Clin Exp Med 2015;24:5-14.

12. Lee KH, Chung JH, Kim KT, Lee SH, Son HS, Jung JS, *et al.* Comparative Study of Cryostripping and Endovenous Laser Therapy for Varicose Veins: Mid-Term Results. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;48:345-50.
13. Morris C, Wonders KY. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema. *World J Clin Oncol* 2015;6:43-4.
14. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:500-15.
15. Jorup-Ronstrom C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand J Infect Dis* 1986;18:519-24.
16. de Godoy JM, de Godoy MF, Valente A, Camacho EL, Paiva EV. Lymphoscintigraphic evaluation in patients after erysipelas. *Lymphology* 2000;33:177-80.
17. Crickx B, Chevron F, Sigal-Nahum M, Bilet S, Faucher F, Picard C, *et al.* [Erysipelas: epidemiological, clinical and therapeutic data (111 cases)]. *Ann Dermatol Venerol* 1991;118:11-6.
18. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003230.
19. Huang Y, Zheng SL, Zhu HY, Xu ZS, Xu RA. Effects of aescin on cytochrome P450 enzymes in rats. *J Ethnopharmacol* 2014;151:583-90.
20. Torres JL, Bobet R. New flavanol derivatives from grape (*Vitis vinifera*) byproducts. Antioxidant aminoethylthioflavan-3-ol conjugates from a polymeric waste fraction used as a source of flavanols. *J Agric Food Chem* 2001;49:4627-34.
21. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:158-68.
22. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P. Antidiabetic effect of Pycnogenol French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. *Life Sci* 2004;75:2505-13.
23. Blazso G, Gabor M, Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie* 1997;52:380-2.
24. Kowalewski R, Sobolewski K, Malkowski A, Gacko M, Rutkowska I. Glycosaminoglycan-degrading enzymes in the varicose vein wall. *Int Angiol* 2008;27:529-35.
25. Nitschmann E, Berry L, Bridge S, Dereske M, Richardson M, Monagle P, *et al.* Morphologic and biochemical features affecting the antithrombotic properties of the inferior vena cava of rabbit pups and adult rabbits. *Pediatr Res* 1998;43:62-7.
26. Babizhayev MA. Biological activities of the natural imidazole-containing peptidomimetics n-acetylcarnosine, carbinine and L-carnosine in ophthalmic and skin care products. *Life Sci* 2006;78:2343-57.
27. Steinberg C, Nötterman DA. Hemodynamic effects of carbinine in the anesthetized, instrumented, open-chest rat. *Crit Care Med* 1996;24:2042-5.
28. Babizhayev MA, Yermakova VN, Sakina NL, Evstigneeva RP, Rozhkova EA, Zheltukhina GA. N alpha-acetylcarnosine is a prodrug of L-carnosine in ophthalmic application as antioxidant. *Clin Chim Acta* 1996;254:1-21.
29. Co AC, Abad-Casintahan MF, Espinoza-Thaebtharm A. Submental fat reduction by mesotherapy using phosphatidylcholine alone vs. phosphatidylcholine and organic silicium: a pilot study. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:250-7.
30. Palmieri B, Iannitti T. The Web Babel syndrome. *Patient Educ Couns* 2011;85:331-3.
31. Palmieri B, Iannitti T, Capone S, Fistetto G, Arisi E. [Second opinion clinic: is the Web Babel Syndrome treatable?]. *Clin Ter* 2011;162:575-83 [Article in Italian].
32. Wrona M, Jockel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:360-7.
33. Khan M, Pretty CG, Amies AC, Elliott RB, Suhaimi FM, Shaw GM, *et al.* Peripheral venous blood oxygen saturation can be non-invasively estimated using photoplethysmography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:6405-8.
34. Sam RC, Darvall KA, Adam DJ, Silverman SH, Bradbury AW. Digital venous photoplethysmography in the seated position is a reproducible noninvasive measure of lower limb venous function in patients with isolated superficial venous reflux. *J Vasc Surg* 2006;43:335-41.
35. Nicolaides AN, Miles C. Photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1987;5:405-12.
36. Darvall KA, Sam RC, Bate GR, Adam DJ, Silverman SH, Bradbury AW. Photoplethysmographic venous refilling times following ultrasound guided foam sclerotherapy for symptomatic superficial venous reflux: relationship with clinical outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:267-72.
37. Gohel MS, Barwell JR, Heather BP, Earnshaw JJ, Mitchell DC, Whyman MR, *et al.* The predictive value of haemodynamic assessment in chronic venous leg ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:742-6.
38. Sophromadze Z, Chabashvili N, Kakhabrishvili Z. Lower extremity vein digital photoplethysmography in highly qualified football players and wrestlers. *Georgian Med News* 2006(133):72-4.
39. Suter A, Bommer S, Rechner J. Treatment of patients with venous insufficiency with fresh plant horse chestnut seed extract: a review of 5 clinical studies. *Adv Ther* 2006;23:179-90.
40. Dickson S, Gallagher J, McIntyre L, Suter A, Tan J. An open study to assess the safety and efficacy of Aesculus hippocastanum tablets (Aesculaforce 50mg) in the treatment of chronic venous insufficiency. *J Herb Pharmacother* 2004;4:19-32.
41. Lessiani G, Iodice P, Nicolucci E, Gentili M. Lymphatic edema of the lower limbs after orthopedic surgery: results of a randomized, open-label clinical trial with a new extended-release preparation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29:805-12.
42. Costantini A, De Bernardi T, Gotti A. [Clinical and capillaroscopic evaluation of chronic uncomplicated venous insufficiency with procyanidins extracted from *vitis vinifera*]. *Minerva Cardioangiol* 1999;47:39-46 [Article in Italian].
43. Brotman DN, Flancabaum L, Kang YH, Merrill GF, Fisher H. Positive inotropic effect of carbinine in the isolated perfused guinea pig heart. *Crit Care Med* 1990;18:317-21.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Manuscript accepted: February 22, 2016. - Manuscript received: February 17, 2016.