

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2021 • Volume 20 • N. 1 (Estratto)

Direttore Responsabile: Antonio Guastella - ©2021 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 24/21 - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.81153040/06.40413168 Fax. 06.40419131 - medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it - Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 - Periodicità quadrimestrale - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore. Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29) Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia - Estratto finito di stampare nel mese di ottobre 2021 - <https://doi.org/10.48265/FE24-21>

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Efficacia di un nutraceutico a base di *Withania somnifera*, *Crataegus monogyna*, magnesio e vitamina B6 nel trattamento del paziente affetto da stress, ansia e disturbi del sonno

Giovanni Fasani¹, Susanna Cohen², Daniele Biasini³, Daniela Malagò⁴, Stefano Agostini⁵

¹Medico Chirurgo, Igiene e Medicina Preventiva, Psicoterapia - Milano

²Medico Chirurgo, Psichiatria e Psicoterapia - Milano

³Medico Chirurgo, Psicologia Clinica - Milano

⁴Medico Chirurgo, Ematologia, Master in Ottimizzazione Neuro-Psico-Fisica - Milano

⁵Pharma Line - Milano

Abstract

L'ansia è definita come un'emozione spiacevole che viene innescata dall'anticipazione di eventi futuri e ricordi di eventi passati. L'ansia è spesso accompagnata dallo stress, che è la risposta fisiologica del corpo a minacce mentali o fisiche. L'esposizione allo stress e all'ansia può causare disordini del tono dell'umore, comportamentali e cognitivi. Ansia e stress inducono sovente il peggioramento della qualità del sonno e ciò comporta un'ulteriore

compromissione delle prestazioni nella vita quotidiana. L'evidenza di tutto ciò promuove da tempo un'attiva ricerca di strategie per la gestione dell'ansia, la riduzione dello stress, il miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno allo scopo di mitigare l'effetto di questi rischi prevalenti per la salute e di ridurre il ricorso a farmaci, il cui impiego cronico può esporre ad ulteriori rischi per la salute. Il presente studio clinico si situa nell'ambito della ricerca di soluzioni terapeutiche che possano soddisfare tali necessità.

Sono stati inclusi nello studio 44 pazienti (14 uomini, 30 donne) con età media pari a $46,67 \pm 13,42$ anni. I pazienti si sono presentati all'osservazione del medico lamentando ansia, stress e disturbi del sonno riferibili allo stato d'ansia e hanno totalizzato un punteggio medio nel questionario Perceived Stress Scale (PSS) pari a $24,7 \pm 5,91$ e un punteggio medio nel questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in 5 domande sullo stato di benessere (WHO-5) pari a $9,29 \pm 3,06$. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione al momento dell'arruolamento (T0), dopo 35 giorni dall'arruolamento (T1) e dopo 70 giorni dall'arruolamento (T2). Dal giorno dell'arruolamento e nei 70 giorni successivi hanno assunto una compressa di Dianazen al mattino e una alla sera, mezz'ora prima di coricarsi. All'atto dell'arruolamento (T0), i pazienti e i medici sperimentatori hanno compilato i questionari WHO-5, PSS, Hamilton Anxiety Rating Scale, Depression Anxiety Stress Scales-21, Pittsburgh Sleep Quality Index e General Health Questionnaire-28. A T1 e a T2 hanno ripetuto la compilazione dei questionari, salvo il questionario WHO-5.

I punteggi di tutti i questionari sono significativamente migliorati a T1 rispetto a T0 e a T2 rispetto a T1. I risultati dello studio dimostrano che Dianazen, nella misura di una compressa per due volte al dì, riduce la percezione dello stress e dell'ansia. Inoltre, migliora la qualità del sonno e il tono dell'umore, riduce il disagio emotivo e migliora la qualità di vita nei soggetti stressati e ansiosi. Infine, il prodotto si è confermato sicuro e gradito. Un solo paziente ha interrotto la terapia a causa della sensazione di nausea che attribuiva all'assunzione del prodotto.

Introduzione

L'ansia è definita come un'emozione spiacevole che viene innescata dall'anticipazione di eventi futuri e ricordi di eventi passati, e potrebbe manifestarsi in diverse forme (disturbo di panico, ansia fobica, ansia generalizzata, reazioni ansiose e ansia cronica) (1,2). Secondo uno studio condotto nell'Unione Europea, la prevalenza dell'ansia nel corso della vita in Italia varia tra il 9,3 e il 13% (3).

L'ansia è spesso accompagnata dallo stress, che è la risposta fisiologica del corpo alle minacce mentali o fisiche. Qualsiasi stimolo intrinseco o estrinseco che evoca una peculiare risposta biologica è noto come stress. Le risposte compensative a questi stress sono note come risposte allo stress. In base al tipo, ai tempi e alla gravità di esposizione allo stimolo stressante, lo stress può rappresentare un meccanismo fisiologico

vantaggioso per far fronte alle minacce quotidiane oppure esercitare varie azioni sul corpo che vanno dall'alterazione dell'omeostasi ad effetti che minacciano la sopravvivenza. Lo stress a lungo termine può provocare il declino della salute generale e la complicazione di malattie esistenti (4).

L'esposizione allo stress e all'ansia può causare cambiamenti fisiopatologici nel cervello e questi cambiamenti si possono manifestare come disordini del tono dell'umore, comportamentali e cognitivi (4).

Ansia e stress inducono sovente il peggioramento della qualità del sonno e ciò comporta una compromissione delle prestazioni nella vita quotidiana, causata dalla stanchezza e dalla flessione del tono dell'umore (5). I disturbi del sonno includono la difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati e il sonno non ristoratore, nonostante vi siano adeguate opportunità per dormire (5). Nei Paesi occidentali si stimano tassi di insonnia del 13%-33% (6-8). I disturbi del sonno possono manifestarsi come episodi acuti, di solito innescati da fattori come condizioni di ansia e stress, cattiva salute, assunzione di farmaci o cambiamenti nella vita quotidiana (9). I disturbi occasionali del sonno generalmente si risolvono senza trattamento, una volta eliminato il fattore scatenante. Tuttavia, le persone spesso ricorrono all'assunzione a breve termine di farmaci, prodotti erboristici o integratori alimentari per eliminare tali disturbi (9-11). Al contrario, l'insonnia cronica può determinare lo sviluppo di comportamenti disadattivi ed è necessario ricorrere ad un diverso approccio terapeutico (9).

I ricercatori sono continuamente alla ricerca di nuove strategie per la gestione dell'ansia, la riduzione dello stress, il miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno, allo scopo di mitigare l'effetto di questi rischi prevalenti per la salute e di ridurre il ricorso a farmaci, il cui impiego cronico può esporre ad ulteriori rischi per la salute. Il presente studio clinico si situa nell'ambito della ricerca di soluzioni terapeutiche che possano soddisfare tali necessità.

Scopo dello studio

Gli obiettivi primari dello studio consistono nella valutazione dell'efficacia nella riduzione dell'ansia e dello stress percepiti dai pazienti grazie all'assunzione quotidiana di Dianazen per 70 giorni consecutivi. Gli obiettivi secondari consistono nella valutazione del miglioramento del tono dell'umore, della qualità del sonno e della qualità di vita nei medesimi pazienti.

Materiali e metodi

Prodotto testato

Dianazen® (Pharma Line S.r.l. Milano, in commercio da marzo del 2021) è un integratore alimentare in compresse a base di estratto di *Withania somnifera*, estratto di *Crataegus monogyna*, magnesio e vitamina B6. La composizione del prodotto è illustrata nella tabella I. Il prodotto è stato messo a disposizione gratuitamente da Pharma Line S.r.l.

Tabella I. Composizione quali-quantitativa di Dianazen®.

Componente	Contenuto per 2 compresse
<i>Withania somnifera</i> (Sensoril®) e.s. tit. al 10% in withanolidi glicosidi	400 mg, di cui withanolidi glicosidi 40 mg
<i>Crataegus monogyna</i> e.s. tit. al 3% in vitexina-2-O-ramnoside	350 mg, di cui vitexina-2-O-ramnoside 10,5 mg
Magnesio	57 mg
Vitamina B6	8,4 mg

Soggetti valutati

Sono stati inclusi nello studio soggetti di sesso maschile e femminile con età compresa tra 18 e 73 anni, che si sono presentati all'osservazione del medico lamentando ansia, stress e disturbi del sonno riferibili allo stato d'ansia, confermati da un punteggio di almeno 14 nel questionario Perceived Stress Scale (PSS) (12) e un punteggio minore di 15 nel questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in 5 domande sullo stato di benessere (WHO-5) (13). Sono stati esclusi dallo studio soggetti affetti da patologie, clinicamente significative, che potessero interferire con quanto indagato nello

studio, da sindrome delle gambe senza riposo e da apnea durante il sonno. Inoltre, sono stati esclusi soggetti sottoposti a terapia con psicofarmaci in modo continuativo nelle ultime 4 settimane, dediti ad alcol o stupefacenti e donne in gravidanza o allattamento.

In totale sono stati arruolati 44 pazienti (14 uomini, 30 donne). L'età media è pari a $46,67 \pm 13,42$ anni. Il punteggio medio nel questionario PSS è $24,7 \pm 5,91$ e il punteggio medio nel questionario WHO-5 è $9,29 \pm 3,06$.

I pazienti sono stati inseriti attribuendo a ciascuno di essi un numero identificativo e hanno firmato regolare consenso informato sia alla terapia proposta, sia al trattamento dei dati. Per ciascun paziente è stata compilata una scheda anamnestica con tutti i dati raccolti e allegata una scheda da compilare in occasione di ciascun controllo successivo.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico di coorte multicentrico, non comparativo. Lo studio è stato condotto tra marzo e agosto 2021. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione al momento dell'arruolamento (T0), dopo 35 giorni dall'arruolamento (T1) e dopo 70 giorni dall'arruolamento (T2). Dal giorno dell'arruolamento e nei 70 giorni successivi hanno assunto una compressa di Dianazen al mattino e una alla sera, mezz'ora prima di coricarsi.

Valutazione

I pazienti, all'atto dell'arruolamento, sono stati sottoposti ad anamnesi accurata con valutazione dei sintomi, dell'attività lavorativa, dello stile di vita, della familiarità per patologie psichiatriche e terapie in corso. All'atto dell'arruolamento (T0), i pazienti e i medici sperimentatori hanno compilato i questionari WHO-5, PSS, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (14), Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21) (15), Pittsburgh

Tabella II. Descrizione sintetica degli strumenti impiegati nello studio.

Questionario	Informazioni fornite	Calcolo del punteggio	Significato del punteggio
World Health Organization-5 (WHO-5)	Fornisce una misura del benessere psicologico. È formato da 5 voci che fanno riferimento all'umore positivo (buon umore, rilassamento), alla vitalità (sentirsi attivi, svegli e riposati) e agli interessi generali (essere interessati a nuove cose) nelle ultime due settimane.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce scegliendo fra sei opzioni, lungo una scala che va da 0 (mai) a 5 (sempre). Il punteggio totale viene calcolato sommando i numeri delle cinque risposte.	Il punteggio totale varia da 0 a 25, dove 0 rappresenta la peggiore qualità di vita possibile e 25 rappresenta la migliore qualità di vita possibile. Se il punteggio totale è inferiore a 15 il soggetto percepisce uno stato di scarso benessere. Se il punteggio è minore di 13 o se il paziente ha risposto con 0 - 1 a una delle cinque domande, è indicato eseguire un test di approfondimento sulla depressione.

Perceived Stress Scale (PSS)	È comunemente utilizzato per valutare la percezione soggettiva riguardo a particolari situazioni di vita quotidiana, e la reazione in risposta ad avvenimenti percepiti come destabilizzanti e rischiosi. È costituito da 10 domande che riguardano i sentimenti e i pensieri nell'ultimo mese.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce scegliendo fra cinque opzioni, lungo una scala con un valore che va da 0 a 4 in funzione della gravità. Il punteggio totale viene calcolato sommando i numeri delle dieci risposte.	Il punteggio totale varia da 0 a 40, dove il punteggio più elevato indica un più elevato livello di stress percepito. Un punteggio tra 0 e 13 indica un basso livello di stress; tra 14 e 26 indica uno stress moderato; tra 27 e 40 indica un elevato livello di stress.
Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)	È stato sviluppato per misurare la gravità dei sintomi d'ansia. È composto da 14 voci, ognuna delle quali definita da una serie di sintomi di ansia psichica (agitazione mentale e stress psicologico) e di ansia somatica (disturbi fisici legati all'ansia).	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce su una scala da 0 (non presente) a 4 (molto grave). Il punteggio totale viene calcolato sommando i valori attribuiti alle 14 voci.	Il punteggio totale varia da 0 a 56, dove un punteggio uguale o inferiore a 17 indica ansia di lieve entità, da 18 a 24 ansia da lieve a moderata, da 25 a 30 ansia da moderata a grave e superiore a 30 indica ansia severa.
Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21)	È stato messo a punto per rilevare lo stato di distress mediante la valutazione di depressione, ansia e stress con un unico strumento. È costituito da 21 voci che riguardano le situazioni verificatesi negli ultimi sette giorni. Si può considerare il punteggio totale e si possono separare le voci dei singoli costrutti: depressione, ansia e stress.	Si deve fornire una valutazione di ciascuna voce mediante una scala da 0 (non mi è mai accaduto) a 3 (mi è capitato quasi sempre).	Viene indicato un punteggio pari a 16 come valore oltre il quale si può reputare che il soggetto sia sottoposto a una condizione di distress che procura ansia, stress e depressione. Al crescere del punteggio cresce lo stato di sofferenza del soggetto.
DASS-21 D	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione della depressione.		Punteggi: da 0 a 4 normale; da 5 a 6 lieve; da 7 a 10 moderata; da 11 a 13 severa; uguali o superiori a 14 estremamente severa.
DASS-21 A	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione dell'ansia.		Punteggi: da 0 a 3 normale; da 4 a 5 lieve; da 6 a 7 moderata; da 8 a 9 severa; uguali o superiori a 10 estremamente severa.
DASS-21 S	È la sezione del DASS-21 destinata alla valutazione dello stress.		Punteggi: da 0 a 7 normale; da 8 a 9 lieve; da 10 a 12 moderato; da 13 a 16 severo; uguali o superiori a 17 estremamente severo.
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	È un indice per la valutazione della qualità del sonno nell'ultimo mese. È formato da voci combinate in sette componenti: qualità soggettiva del sonno, latenza del sonno (cioè quanto tempo ci vuole per addormentarsi), durata del sonno, efficienza del sonno abituale (cioè, la percentuale del tempo trascorso a letto dormendo), disturbi del sonno, uso di farmaci per dormire e disfunzione diurna.	Le voci vengono combinate per costituire sette punteggi, ciascuno dei quali ha un intervallo tra 0 e 3, dove 0 indica che non vi è alcuna difficoltà e 3 indica una difficoltà severa.	I 7 punteggi vengono sommati in un punteggio globale che varia da 0, nessuna difficoltà, a 21 severe difficoltà in tutte le aree del sonno.
General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)	È un questionario per la valutazione dell'aspetto psicologico della qualità di vita e per la misura del disagio emotivo. Viene frequentemente impiegato come indicatore di benessere psicologico. Il questionario comprende 28 voci, costituite da affermazioni positive che descrivono attività quotidiane e stati psicologici connotati positivamente e da affermazioni negative che descrivono sintomi di disagio psicologico.	Per calcolare il punteggio totale si adotta l'attribuzione di un punteggio da 0 a 3. Per le voci positive 0 indica "meglio del solito" e 3 indica "molto peggio del solito"; per le voci negative 0 indica "no" e 3 indica "molto più del solito".	Il punteggio totale varia da 0 a 84 e si ritiene che un punteggio totale maggiore di 23 indichi una condizione di distress e disagio emotivo.

Sleep Quality Index (PSQI) (16) e General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) (17) (Tab. II). A T1 e a T2 hanno ripetuto la compilazione dei questionari, salvo il questionario WHO-5.

Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati raccolti e del confronto tra i dati raccolti a T0 e i dati raccolti a T1 e T2 è stata condotta utilizzando il test di Wilcoxon per dati appaiati. La soglia di significatività è stata posta al valore di $p = 0,05$. I dati sono stati riportati come mediana, 25° percentile e 75° percentile. L'analisi dei dati è stata condotta per mezzo del programma Graph Pad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Inc.).

Risultati

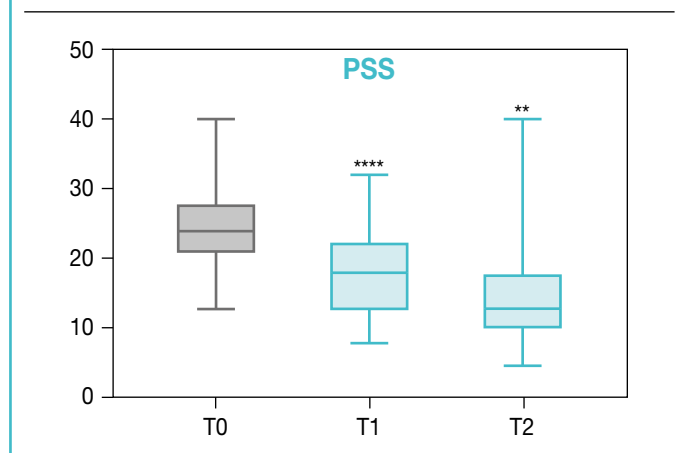
I pazienti sono stati valutati in media dopo $36,5 \pm 5,04$ giorni (T1) dal T0 e dopo $35,5 \pm 5,84$ giorni (T2) dal T1.

Quattro pazienti non hanno completato il ciclo di assunzione del prodotto previsto nello studio: due pazienti hanno intrapreso una terapia con farmaci ansiolitici e sono stati esclusi, due pazienti hanno interrotto l'assunzione del prodotto: uno per sottoporsi ad un intervento chirurgico ed uno per sensazione di nausea dopo l'assunzione. Le analisi sono state quindi condotte utilizzando i dati dei restanti 40 pazienti.

PSS

Il punteggio del questionario PSS migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. III, Fig. 1). A T0, il punteggio dei questionari del 100% dei soggetti è uguale o superiore a 14, indicando che la popolazione studiata è sottoposta a condizioni di stress da moderato a elevato. A T0 la mediana è pari a 24,0, a T1 scende a 18,0 e a T2 scende a 13,0. Quest'ultimo

Figura 1. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione dello stress percepito nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; ** $p = 0,0018$, T2 vs T1).



punteggio è il valore soglia al di sotto del quale un soggetto percepisce un basso livello di stress; a T2 il 51,6% dei pazienti trattati mostra di percepire un basso o nullo livello di stress rilevabile per mezzo del test PSS.

HAM-A

Il punteggio del questionario HAM-A migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. IV, Fig. 2). La mediana del punteggio a T0 è pari a 17,0 e più della metà dei soggetti (52,6%) è affetta da ansia da moderata a severa. A T1 la mediana scende a 12,5 e a T2 scende a 8,0. In particolare, a T2, il punteggio dei questionari dell'84,4% dei pazienti risulta minore o uguale a 17, indicando che tale percentuale della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, è affetta da ansia lieve o non è più affetta da ansia rilevabile mediante il test HAM-A.

Tabella III. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario PSS nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

PSS	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	24,0 (21,0 - 28,0)	18,0 (12,75 - 22,25)	13,0 (10,0 - 18,0)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0018 rispetto a T1

Tabella IV. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario HAM-A nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

HAM-A	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	17,0 (12,75 - 28,0)	12,5 (6,0 - 17,0)	8,0 (4,25 - 13,5)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0006 rispetto a T1

Figura 2. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione dell'ansia nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; *** $p = 0,0006$, T2 vs T1).

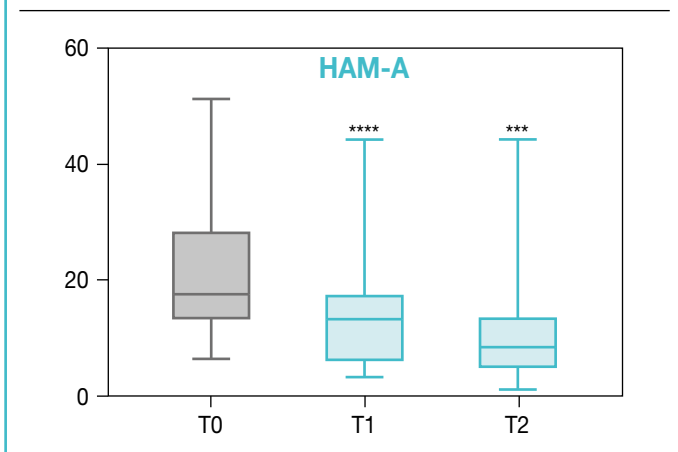
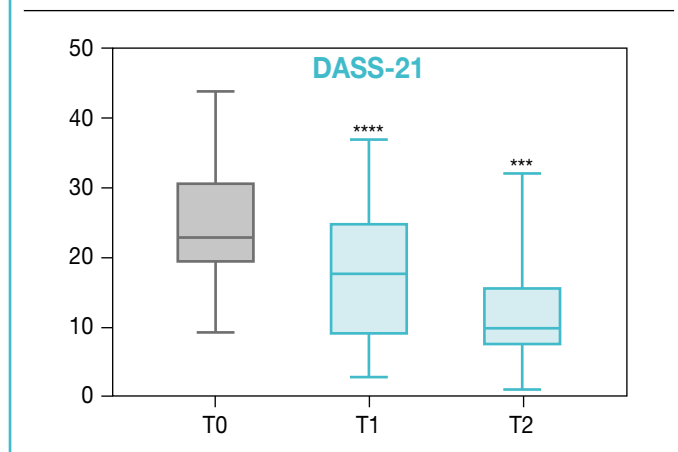


Figura 3. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione di depressione, ansia e stress (dati aggregati) nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; *** $p = 0,0006$, T2 vs T1).



DASS-21

Il punteggio totale del questionario DASS-21 migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. V, Fig. 3). A T0, il punteggio dei questionari dell'84,2% dei pazienti è superiore a 16, indicando che la popolazione arruolata nello studio è, al momento dell'arruolamento, sottoposta a una condizione di distress che procura ansia, stress e depressione. A T1 la mediana scende a 18,0 e a T2 scende a 10,0. Già a T1, la mediana del punteggio indica che la popolazione inclusa nello studio ha beneficiato di un sensibile miglioramento e a T2 il 78,1% dei pazienti inclusi nella popolazione studiata non soffre più di una condizione di distress rilevabile mediante il questionario DASS-21.

Poiché il questionario DASS-21 consente di rilevare i costrutti depressione, ansia e stress, si è effettuata la separazione

dei punteggi attribuiti a ciascun singolo costrutto e si è proceduto all'elaborazione dei dati così ottenuti. Emerge in tal modo che i punteggi attribuiti a depressione, ansia e stress migliorano in modo significativo a T1 rispetto a T0 e a T2 rispetto a T1.

In particolare, la mediana del punteggio a T0 del questionario DASS-21 D, pari a 7,5, indica che più della metà dei soggetti (63,2%) è affetta da depressione da moderata a estremamente severa. A T1 la mediana scende a 5,0 e a T2 scende a 3,0 (Tab. VI, Fig. 4). Quest'ultimo valore è conseguenza del fatto che il 65,6% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da depressione, mentre l'8% è affetto da depressione lieve, rilevabile mediante il questionario DASS-21 D.

La mediana del punteggio del questionario DASS-21 A a T0, pari a 4,0 e il valore del 75° percentile, pari a 8,0, attestano il

Tabella V. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	23,0 (19,0 - 31,0)	18,0 (9,0 - 25,0)	10,0 (7,25 - 16,0)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0006 rispetto a T1

Tabella VI. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 D (valutazione del costrutto depressione) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 D	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	7,5 (4,75 - 11,0)	5,0 (3,0 - 9,0)	3,0 (1,25 - 5,75)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0010 rispetto a T1

Figura 4. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto depressione mediante il questionario DASS-21 D nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; ** $p = 0,0010$, T2 vs T1).

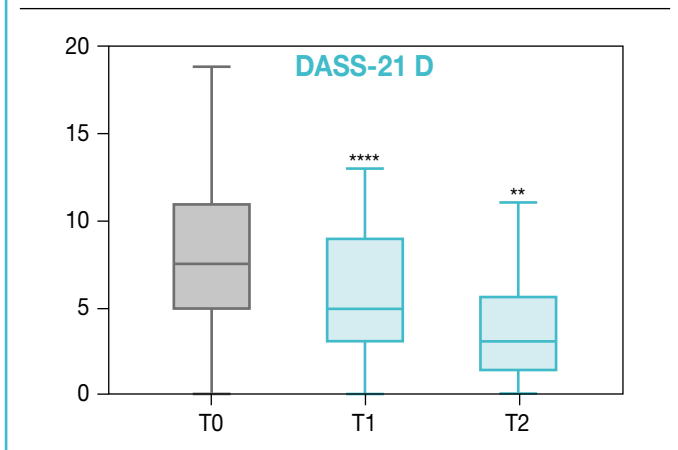
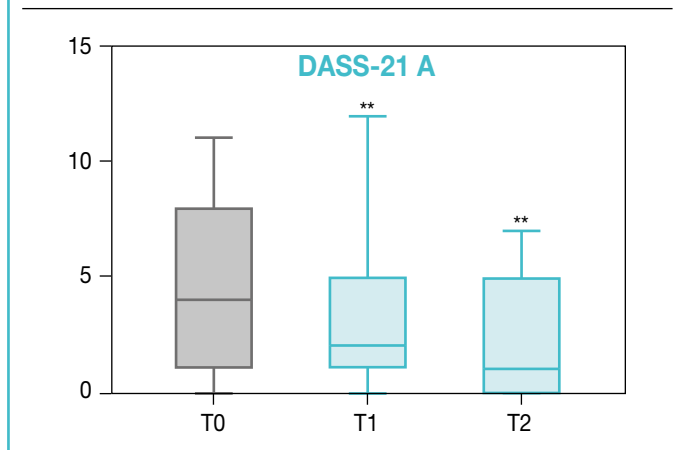


Figura 5. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto ansia mediante il questionario DASS-21 A nelle tre visite (** $p = 0,0031$, T1 vs T0; ** $p = 0,0015$, T2 vs T1).



fatto che il 47,4% dei soggetti arruolati è affetto da ansia da moderata a estremamente severa. A T1 la mediana scende a 2,0 e a T2 scende a 1,0, mentre il valore del 75° percentile scende a 5,0. Questi valori indicano che il 65,6% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da ansia rilevabile mediante il questionario DASS-21 A (Tab. VII, Fig. 5).

La mediana del punteggio del questionario DASS-21 S a T0, pari a 11,0, e il 75° percentile, pari a 14,0, indicano che il 73,7% dei soggetti arruolati è affetto da stress da moderato a estremamente severo. A T1 la mediana scende a 8,0 e a T2 scende a 6,0, mentre il 75° percentile scende a 8,0. Questi valori indicano che il 68,7% della popolazione inclusa nello studio, al termine dei 70 giorni di trattamento, non è più affetta da stress rilevabile mediante il questionario DASS-21 S (Tab. VIII, Fig. 6).

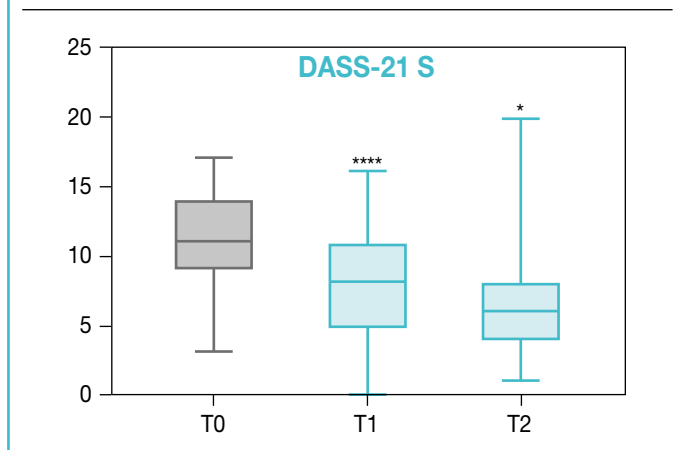
Tabella VII. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 A (valutazione del costrutto ansia) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 A	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	4,0 (1,0 - 8,0)	2,0 (1,0 - 5,0)	1,0 (0,0 - 5,0)
p-value		0,0031 rispetto a T0	0,0015 rispetto a T1

Tabella VIII. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario DASS-21 S (valutazione del costrutto stress) nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

DASS-21 S	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile - 75° percentile)	11,0 (9,0 - 14,0)	8,0 (4,75 - 11,0)	6,0 (4,0 - 8,0)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0211 rispetto a T1

Figura 6. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione del costrutto stress mediante il questionario DASS-21 S nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; * $p = 0,0211$, T2 vs T1).



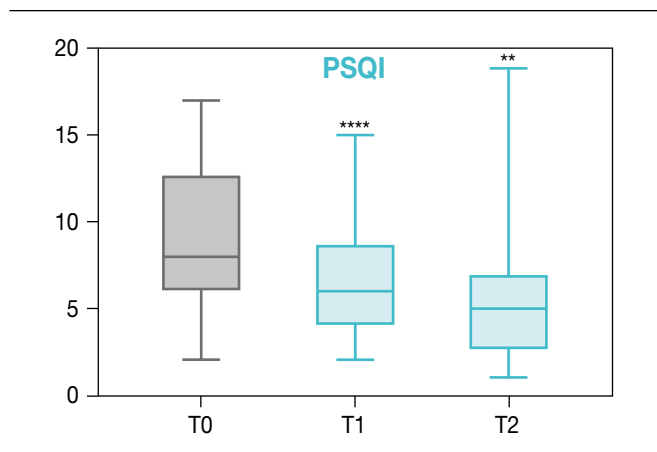
PSQI

Il punteggio del questionario PSQI migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. IX, Fig. 7). La mediana del punteggio a T0, pari a 8,0, indica che la popolazione arruolata nello studio è affetta da disturbi del sonno, conseguenti ad ansia e stress. A T1 la mediana scende a 6,0 e a T2 scende a 5,0, indicando un significativo miglioramento della qualità del sonno nei soggetti affetti da ansia e stress.

Tabella IX. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario PSQI nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

PSQI	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile – 75° percentile)	8,0 (6,0 – 12,75)	6,0 (4,0 – 8,75)	5,0 (2,5 – 7,0)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0018 rispetto a T1

Figura 7. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione della qualità del sonno mediante il questionario PSQI nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; ** $p = 0,0018$, T2 vs T1).



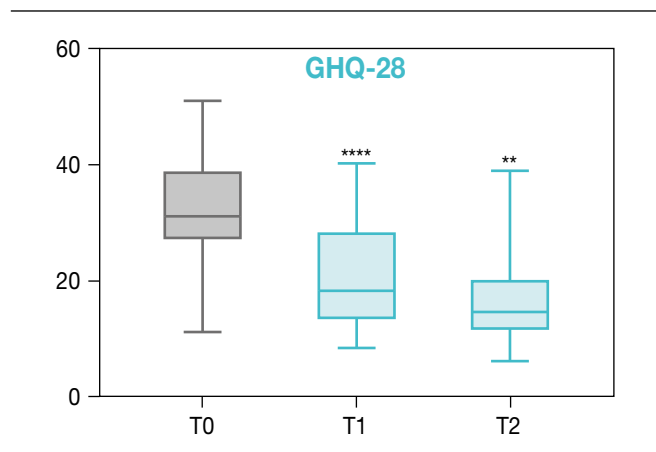
GHQ-28

Il punteggio del questionario GHQ-28 migliora in modo statisticamente significativo a T1 rispetto a T0 e migliora ulteriormente in modo statisticamente significativo a T2 rispetto a T1 (Tab. X, Fig. 8). La mediana del punteggio a T0,

Tabella X. Mediana, 25° percentile e 75° percentile dei punteggi del questionario GHQ-28 nelle tre visite effettuate e confronto dei risultati dopo 35 e 70 giorni di trattamento con Dianazen.

GHQ-28	T0	T1	T2
Mediana (25° percentile – 75° percentile)	31,0 (27,0 – 39,0)	18,0 (13,0 – 28,25)	14,0 (11,0 – 19,75)
p-value		< 0,0001 rispetto a T0	0,0011 rispetto a T1

Figura 8. Rappresentazione grafica dell'esito della valutazione della qualità di vita mediante il questionario GHQ-28 nelle tre visite (**** $p < 0,0001$, T1 vs T0; ** $p = 0,0011$, T2 vs T1).



pari a 31,0, e il 25° percentile, pari a 27,0, sono superiori al valore soglia di 23, per mezzo del quale si stabilisce che il soggetto è sottoposto a una condizione di distress e disagio emotivo. Infatti, a T0 l'86,8% della popolazione arruolata manifesta distress e disagio emotivo. A T1 la mediana scende a 18,0 e a T2 scende a 14,0. Già a T1 la mediana indica che la popolazione inclusa nello studio beneficia di un miglioramento molto sensibile e a T2 il 78,1% della popolazione studiata non percepisce più una condizione di distress e disagio emotivo misurabile mediante il questionario GHQ-28.

Effetti avversi registrati

Un solo paziente ha lamentato sensazione di nausea a seguito dell'assunzione del prodotto e ha interrotto la terapia.

Discussione

Dianazen contiene estratto secco di *W. somnifera* titolato al 10% in withanolidi. Sperimentazioni condotte sugli animali hanno dimostrato che tale estratto è efficace nel ridurre l'ansia, nel migliorare il tono dell'umore (18) e nel favorire il rilassamento e il sonno (19). Si ipotizza che questi effetti siano attribuibili alla sua azione GABA-mimetica o alla modulazione del sistema GABA-ergico e all'azione sulle vie di neurotrasmissione adrenergiche e serotoninergiche (18,19).

Altri studi condotti sugli animali dimostrano l'effetto adattogeno e neuroprotettivo dell'estratto, attribuito alla capacità dell'estratto di ridurre lo stress percepito e i livelli di cortisolo e alla sua azione antiossidante (20). Dalla ricerca di base emerge quindi la capacità dell'estratto di modulare l'ipertono simpatico che caratterizza sia l'ansia, sia lo stress.

Studi clinici sull'uomo mostrano la superiorità dell'estratto rispetto al placebo nel favorire il benessere psicologico, riducendo l'ansia e i disturbi ad essa correlati, nel ridurre lo stress percepito e i livelli di cortisolo sierico e nel migliorare la funzione cardiocircolatoria (21-23). Altri studi clinici dimostrano l'efficacia dell'estratto nel migliorare il tono dell'umore in soggetti cronicamente stressati (24) e in soggetti affetti da disturbi psichiatrici (25). Infine, sono stati pubblicati studi clinici che attestano la superiorità dell'estratto nel favorire il rilassamento e il sonno rispetto al placebo (26).

Dianazen contiene anche l'estratto secco di *C. monogyna* titolato al 3% in vitexina-2-O-ramnoside. Secondo quanto riportato nella monografia dell'European Medicines Agency, tale estratto è un medicinale tradizionale utilizzato per alleviare i sintomi cardiaci causati da disturbi nervosi temporanei, come ad esempio le palpitazioni dovute all'ansia. Inoltre, tale estratto trova impiego, secondo la tradizione, nei disturbi nervosi come l'ansia, l'insonnia e le vertigini (27).

L'estratto di *C. monogyna* ha azione inotropica positiva e cronotropica negativa ed è in grado di favorire la riduzione della frequenza del battito cardiaco e della pressione arteriosa nel soggetto ansioso e stressato. Si reputa che queste azioni siano attribuibili all'attività inibitoria su 3',5'-AMP ciclico fosfodiesterasi (27,28).

La ricerca di base e gli studi clinici confermano l'azione blandamente ansiolitica e ipotensiva dell'estratto di *C. monogyna* (29-31) e la sua efficacia nel controllo della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco rispetto al placebo (32).

Dalla letteratura scientifica emerge che tutti gli effetti terapeutici attribuiti all'estratto di *W. somnifera* e all'estratto di *C. mo-*

nogyna dipendono dalle dosi somministrate e dalla titolazione degli estratti.

Accanto ai due estratti vegetali, nella composizione di Dianazen è presente vitamina B6 e magnesio. Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano che un'adeguata disponibilità, protratta nel tempo, di micronutrienti implicati in numerosi processi biochimici fisiologici provoca inevitabilmente una disregolazione metabolica con conseguenti manifestazioni cliniche (33). Si reputa perciò che il miglior modo per affrontare una condizione di sofferenza dell'organismo debba implicare un'adeguata indagine sui nutrienti essenziali necessari per le funzioni organiche coinvolte. Nei pazienti affetti da ansia e stress tendono ad accrescersi i fabbisogni di vitamina B6 (34,35) e magnesio (36) e si possono manifestare condizioni di carenza. Ciò può comportare una compromissione delle funzioni biochimiche cellulari che dipendono da tali nutrienti e una riduzione dell'efficacia delle terapie intraprese e ciò può rappresentare l'avvio di stati patologici ingravescenti.

Studi sul modello animale e studi clinici sull'uomo dimostrano il ruolo giocato dalla vitamina B6 e dal magnesio nel migliorare la risposta dell'organismo nei confronti dello stress, nel contrastare l'ansia e nel migliorare il tono dell'umore (37-39) e la qualità del sonno (40-44).

La vitamina B6 può determinare questi benefici grazie al suo fondamentale ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori, tra i quali dopamina, serotonina, glutammato, GABA e istamina (45,46). Il magnesio è coinvolto in più di 300 vie metaboliche che investono anche le funzioni del sistema nervoso e la regolazione del ciclo sonno-veglia (47).

La letteratura scientifica mette quindi a disposizione numerose evidenze riguardanti l'utilità degli ingredienti di Dianazen per ridurre l'ansia e lo stress, migliorare il tono dell'umore e la qualità del sonno. Scopo del presente studio era effettuare una raccolta di dati clinici organici e una valutazione statistica per verificare se l'assunzione di Dianazen per 70 giorni consecutivi fosse in grado di determinare significativi benefici nei pazienti affetti da stress, ansia, flessione del tono dell'umore e disturbi del sonno. I risultati confermano l'azione di tali sostanze e contribuiscono a rafforzare l'ipotesi secondo cui possano svolgere un'azione sinergica, come già si potrebbe supporre sulla base delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura.

Un limite del presente studio può essere considerata la mancanza di un gruppo di controllo.

In primo luogo, tale confronto non è stato reputato necessario in quanto la letteratura scientifica mette già a disposizione nu-

merosi lavori clinici nei quali gli effetti terapeutici determinati dagli estratti vegetali, dal magnesio e dalla vitamina B6, contenuti nella composizione di Dianazen, si sono dimostrati più efficaci del placebo nel trattamento di stress, ansia, flessione del tono dell'umore e disturbi del sonno e per alcuni di questi ingredienti esistono anche studi nei quali i loro effetti vengono confrontati con l'effetto di farmaci convenzionali.

In secondo luogo, lo studio è stato condotto da alcuni medici all'interno della loro consueta pratica clinica quotidiana. Dato che il trattamento dei pazienti ansiosi, stressati e affetti da disturbi del sonno rientra nella loro attività clinica quotidiana, tali medici non hanno reputato eticamente accettabile sorteggiare un certo numero di pazienti ai quali somministrare un placebo.

Conclusioni

I risultati dello studio dimostrano che Dianazen, nella misura di una compressa per due volte al dì, riduce la per-

cezione dello stress e dell'ansia. Inoltre, migliora la qualità del sonno e il tono dell'umore nei soggetti stressati e ansiosi. Infine, riduce il disagio emotivo e migliora la qualità di vita.

Nello studio si conferma il rilievo, già emerso nella letteratura scientifica, della dipendenza dei risultati terapeutici dalla dose e dal titolo degli estratti di *W. somnifera* e *C. monogyna* assunti e fornisce un contributo favorevole all'ipotesi secondo la quale gli ingredienti di Dianazen esercitano tra loro un'azione sinergica.

Dallo studio emergono utili suggerimenti per l'attuazione della terapia per mezzo di Dianazen: i risultati ottenuti nella popolazione trattata si mostrano già significativi dopo 35 giorni di trattamento e continuano a migliorare sino al raggiungimento dei 70 giorni di trattamento, che rappresentano la massima estensione temporale dello studio.

Infine, il prodotto si è confermato sicuro e gradito. Un solo paziente ha interrotto la terapia a causa della sensazione di nausea che attribuiva all'assunzione del prodotto.

Bibliografia

1. Boyd JH et al. Exclusion criteria of DSM-III: a study of cooccurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(10):983–989.
2. Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with major depression: is DSM-IV's hierarchy correct? *Am J Psychiatry* 2003;160(3):504–512.
3. de Girolamo G et al. The ESEMeD-WMH project: strengthening epidemiological research in Europe through the study of variation in prevalence estimates. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15(3):167–173.
4. Yarbeygi H et al. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* 2017;16:1057–1072.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing: Arlington, MA, USA, 2013.
6. Bartlett DJ et al. Sleep Health New South Wales: Chronic Sleep Restriction and Daytime Sleepiness. *Intern Med J* 2008;38:24–31.
7. Lack L et al. A Survey of Sleeping Difficulties in an Australian Population. *Community Health Stud* 1988;12:200–207.
8. Stranges S et al. Sleep Problems: An Emerging Global Epidemic? Findings from the InDepth Who-Sage Study among more than 40,000 Older Adults from 8 Countries across Africa and Asia. *Sleep* 2012;35:1173–1181.
9. Cunnington D et al. Insomnia: Prevalence, Consequences and Effective Treatment. *Med J Aust* 2013;199:S36–S40.
10. Pearson NJ et al. Sleep Problems, Trouble Sleeping, and Complementary and Alternative Medicine: Analysis of the 2002 National Health Interview Survey Data. *Arch Intern Med* 2006;166:1775–1782.
11. Sanchez-Ortuno MM et al. The Use of Natural Products for Sleep: A Common Practice? *Sleep Med* 2009;10:982–987.
12. Cohen S, Williamson G. Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.) 1988. The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psych Newbury Park, CA: Sage.
13. EUR/ICP/QCPH 05 01 03 Wellbeing Measures in Primary Health Care. The DepCare Project. Report on a WHO Meeting 1998.
14. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–55.
15. Bottesi G et al. The Italian version of the Depression Anxiety Stress Scales-21: Factor structure and psychometric properties on community and clinical samples. *Compr Psychiatry* 2015;60:170–181.
16. Curcio G et al. Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci* 2013;34(4):511–519.
17. Sterling M. General Health Questionnaire - 28 (GHQ-28). *J Physiother* 2011;57(4):259.
18. Bhattacharya SK et al. Anxiolytic antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine* 2000;7:463–469.
19. Kumar A et al. Effect of *Withania somnifera* on Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats: Possible GABAergic Mechanism. *Indian J Pharm Sci* 2008;70(6):806–810.
20. Bhattacharya A et al. Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycowithanolides in chronic footshock stress induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *J Ethnopharmacol* 2001;74:1–6.
21. Salve J et al. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus* 2019;11(12):e6466.
22. Lopresti AL et al. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract. *Medicine* 2019;98:37(e17186).
23. Auddy B et al. A Standardized *Withania Somnifera* Extract Significantly Reduces Stress-Related Parameters in Chronically Stressed Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *JANA* 2008;11(1):50–56.
24. Chandrasekhar K et al. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Study of Safety and Efficacy of a High Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults. *Indian J Psychol Med* 2012;34:255–262.
25. Gannon JM et al. Effects of a standardized extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on depression and anxiety symptoms in persons with schizophrenia participating in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Clin Psychiatry* 2019;31(2):123–129.
26. Langade D et al. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus* 2019;11(9):e5797.
27. EMA/HMPC/159076/2014 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Crataegus* spp., folium cum flore. 13 October 2014.
28. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytoterapy) Monographs. Second edition. 2003. Thieme, Stuttgart.
29. Dias de Oliveira D et al. Vitexin possesses anticonvulsant and anxiolytic-like effects in murine animal models. *Front Pharmacol* 2020;11:1181.
30. Walker AF et al. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res* 2002;16(1):48–54.
31. Walker AF et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006;56(527):437–443.
32. Guo R et al. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005312.
33. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(47):17589–17594.
34. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses* 2000;54:803–807.
35. Mikawa Y et al. Low serum concentrations of vitamin B6 and iron are related to panic attack and hyperventilation attack. *Acta Med Okayama* 2013;67(2):99–104.
36. Blancquaert L et al. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients* 2019;11:1663.
37. Walia V et al. Anxiolytic-like effect of pyridoxine in mice by elevated plus maze and light and dark box: Evidence for the involvement of GABAergic and NO-sGC-cGMP pathway. *Pharmacol Biochem Behav* 2018;173:96–106.
38. Pouteau E et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS ONE* 2018;13(12):e0208454.
39. Boyle NB et al. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients* 2017;9:429.
40. Chollet D et al. Magnesium Involvement in Sleep: Genetic and Nutritional Models. *Behav Genet* 2001;31:413–425.
41. Depoortere H et al. Effects of a Magnesium-Deficient Diet on Sleep Organization in Rats. *Neuropsychobiology* 1993;27:237–245.
42. Poenaru S et al. Vigilance States and Cerebral Monoamine Metabolism in Experimental Magnesium Deficiency. *Magnesium* 1984;3:145–151.
43. Hornyak M et al. Magnesium Treatment of Primary Alcohol-Dependent Patients during Subacute Withdrawal: An Open Pilot Study with Polysomnography. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1702–1709.
44. Held K et al. Oral Mg(2+) Supplementation Reverses Age-Related Neuroendocrine and Sleep EEG Changes in Humans. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:135–143.
45. Holst SC et al. Sleep Pharmacogenetics: Personalized Sleep-Wake Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:577–603.
46. Clayton PT. B6-Responsive Disorders: A Model of Vitamin Dependency. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:317–326.
47. Altura BM. Basic Biochemistry and Physiology of Magnesium: A Brief Review. *Magnes Trace Elem* 1991;10:167–171.



PHARMALINE
More than Health

**Ansia.
Puoi contare su
rimedi più efficaci.**

SENZA GLUTINE
SENZA ZUCCHERO

Dianazen

30 | COMPRESSE
RIVESTITE

Integratore alimentare

**Sensoril®, Biancospino,
Magnesio e Vitamina B6**

Dianazen è un'associazione di Sensoril®, Biancospino, Magnesio e Vitamina B6.

La *Withania somnifera* (Sensoril® - Ashwaganda), favorisce il rilassamento e il benessere mentale e possiede proprietà toniche adattogene. Il Biancospino favorisce il rilassamento e il benessere mentale, la regolare funzionalità dell'apparato cardiovascolare e la regolarità della pressione arteriosa. Il Magnesio e la Vitamina B6 contribuiscono alla normale funzione psicologica, al normale funzionamento del sistema nervoso e alla riduzione della stanchezza e dell'affaticamento.



Ingrediente	per 2 compresse	%VNR ^(*)
Sensoril® e.s.	400 mg	-
di cui whitanolidi glicosidi	40 mg	-
Biancospino e.s.	350 mg	-
di cui vitexina-2-O-ramnoside	10,5 mg	-
Magnesio Ossido	95 mg	-
di cui Magnesio	57 mg	15
Vitamina B6	8,40 mg	600

(*) VNR = Valore Nutritivo di Riferimento

Dose consigliata:

1 compressa la mattina e 1 compressa alla sera mezz'ora prima di coricarsi.