

Osservazioni sull'efficacia della terapia omeopatica e convenzionale in pazienti con polineuropatia diabetica

Progetto di ricerca osservazionale promosso da Associazione medica Belladonna (Milano) e condotto in collaborazione con Casa di Cura D.ri Quarenghi, S. Pellegrino Terme (BG) e Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università di Verona.

Il protocollo è presentato nell'ambito dei progetti di ricerca sulle medicine complementari promossi dalla Regione Lombardia.

Raffaella Pomposelli,¹ Cristina Andreoni,¹ Gavina Costini,¹

Elena Tonini,¹ Antonietta Spalluzzi,² Daniela Rossi,² Chiara Quarenghi,² Valeria Piasere,³ Paolo Bellavite³.

¹Associazione “Belladonna” (Milano), ²Casa di Cura Quarenghi (S. Pellegrino),

³Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università di Verona

Presentazione

La domanda nel pubblico di terapie complementari e in particolare di cure omeopatiche è in crescita, perché in molte condizioni i pazienti non sono pienamente soddisfatti delle cure convenzionali. Tuttavia, è necessario che le terapie omeopatiche non siano condotte come “alternative” alle cure ufficiali e più consolidate, ma con esse si possano confrontare e integrare nell'interesse primario del paziente. Pertanto è necessario avviare dei confronti costruttivi e documentati tra le diverse terapie, particolarmente nei casi in cui la medicina convenzionale mostra i suoi limiti. In questo studio si è considerato il caso della neuropatia diabetica.

I pazienti affetti da diabete mellito presentano con notevole frequenza polineuropatie che causano dolore, limitazione funzionale e peggioramento della qualità della vita. Molto spesso (> 50% dei casi) il diabete viene complicato dalla neuropatia periferica, una condizione dolorosa, spesso disabilitante, associata anche ad ulcere agli arti inferiori e in alcuni casi causa di morte per neuropatia autonoma. La diagnosi di neuropatia diabetica si fonda sulla correlazione tra dato clinico-laboratoristico della diagnosi di diabete e presenza di neuropatia periferica in assenza di altre evidenti cause.

Purtroppo, in ambito terapeutico, si può fare molto poco ai fini della regressione della neuropatia. Cosicché, mentre le future speranze risiedono nel proseguimento di ricerche su potenziali agenti farmacologici, per il presente viene posta particolare enfasi sulla prevenzione, specialmente il precoce e attento controllo della glicemia. E' però esperienza

comune che un buon controllo glicemico può essere raggiunto solo in circa il 25% di pazienti. Per ottenere migliori risultati, il trattamento dovrebbe comprendere sforzi multidisciplinari. Un semplice approccio biochimico-laboratoristico non è sufficiente, perché esistono altre dimensioni, mentali, emozionali e spirituali che necessitano di una cura.

Date queste premesse, risulta giustificata la proposta di associare alla terapia convenzionale un tentativo di trattamento basato sull'omeopatia, terapia che, per l'uso di sostanze altamente diluite, non presenta rischi di effetti farmacologici avversi e tende a curare la persona nella sua complessità psicofisica (1). Sulla base delle nostre precedenti esperienze(2-4), l'ipotesi che giustifica l'approccio omeopatico in pazienti con patologie croniche e neurologiche, come sono le complicanze del diabete, è quella secondo la quale tale trattamento consentirebbe un miglioramento aggiuntivo, rispetto alle sole terapie convenzionali, dei sintomi locali della malattia e della qualità della vita.

In questo studio si intendeva verificare i risultati della terapia omeopatica in un gruppo di pazienti con diabete mellito e affetti da polineuropatie periferiche. Per confronto, si sono raccolti i dati anche di un gruppo di pazienti trattati con sola terapia convenzionale.

Presso la Casa di Cura D.ri Quarenghi è disponibile l'opportunità di una terapia omeopatica come terapia complementare alle cure ufficiali. Ai pazienti che si rivolgevano alla struttura di riferimento è stato proposto di partecipare allo studio osservazionale. La scelta se avvalersi o meno dell'omeopatia (gratuitamente) è stata lasciata al paziente dopo adeguata informazione. Lo studio prevedeva quindi la formazione di due gruppi non randomizzati, trattati per un anno o con terapia omeopatica (e, al bisogno, con terapia convenzionale) (gruppo 1), oppure con sola terapia convenzionale (gruppo 2). Non trattandosi di un metodo randomizzato, che sarebbe più rigoroso ma anche più gravato da problematiche etiche, il protocollo non consente dirette e quantitative conclusioni al riguardo della maggiore o minore efficacia dei due bracci del trattamento. Tuttavia, esso consente di raccogliere utili indicazioni sulle potenzialità dell'omeopatia e sulle variabili cliniche più sensibili alla terapia omeopatica, informazioni che sarebbero indispensabili per progettare studi randomizzati.

Responsabile generale del progetto è la Dott.ssa Raffaella Pomposelli, altri omeopati partecipanti sono stati la Dott.ssa Cristina Andreoni, Dott.ssa Gavina Costini,

Dr.ssa Elena Tonini. I medici della Clinica Quarenghi sono stati Dott.ssa Antonietta Spalluzzi, Dr.ssa Daniela Rossi, Dr.ssa Chiara Quarenghi. Stesura protocollo, raccolta ed elaborazione dati ad opera del Prof. Prof. Paolo Bellavite e Dott.ssa Valeria Piasere.

Metodi

Questo è uno studio osservazionale prospettico con gruppo di controllo, non randomizzato, con follow-up di 12 mesi, in cui si è osservato l'evoluzione clinica e la qualità di vita di un gruppo di pazienti in terapia omeopatica (Gruppo 1) e di un altro con la terapia convenzionale (Gruppo 2).

I pazienti del gruppo 1 sono stati trattati secondo una terapia omeopatica basata su criteri della omeopatia unicista classica.

Tutti i dati sono stati raccolti e catalogati in tre fasi:

1. Tempo 0 (inizio)
2. T1: 6 mesi (intermedio)

3. T2: 12 mesi (finale)

Si sottolinea che il controllo della malattia diabetica e particolarmente dei livelli glicemici è stato attuato in tutti i pazienti mediante la diagnostica e le cure convenzionali disponibili (insulina o ipoglicemizzanti orali), in accordo con l'omeopata e che il monitoraggio del diabete è stato in ogni caso attuato dal medico diabetologo e non dall'omeopata.

Criteria di inclusione e esclusione

Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di polineuropatia diabetica sulla base dei parametri elettro-neurofisiologici e della diagnosi di diabete, con l'esclusione di altre possibili cause di polineuropatia. Come da protocollo, erano esclusi pazienti con neoplasie, AIDS, malattie infiammatorie croniche (es. Crohn, artrite reumatoide), pazienti che hanno abusato o abusano di alcool, m. di Alzheimer, pazienti psicotabili o comunque incapaci di compilare i questionari, pazienti con terapie omeopatiche già in atto, anemie macrocitarie da deficit di folati e di B12.

Variabili cliniche monitorizzate

L'obiettivo primario è stato valutato con il punteggio DNS (Diabetic neuropathy score) (5). Il punteggio va da 0 (polineuropatia assente) a 4 (1 punto per la presenza di ciascuno dei seguenti sintomi più volte alla settimana nelle ultime due settimane: a. mancanza di stabilità alla deambulazione; b. bruciore, dolore o debolezza alle gambe o ai piedi; c. sensazione di formicolio alle gambe e ai piedi; d. zone di intorpidimento, insensibilità sulle gambe o sui piedi). Il punteggio DNS è validato, facile da eseguire ed ha un'alta predittività nello screening della polineuropatia diabetica.

Nel corso dell'osservazione sono stati raccolti e archiviati sistematicamente altri dati clinici che concernono in particolare il normale monitoraggio del diabete:

Pressione arteriosa (massima, minima e differenziale), Peso, Glicemia a digiuno, Emoglobina glicosilate.

Sono stati raccolti i dati di conduzione dei nervi sensitivi e motori mediante test elettro-neurofisiologici convenzionali (questo solo al tempo 0 e al tempo 2). Gli studi di conduttività elettrica dei nervi sono eseguiti mediante stimolazione di un nervo periferico (es. ulnare o surale o peroneo) e registrazione della velocità di trasmissione e dell'ampiezza del segnale.

I sintomi omeopatici sono stati raccolti ed il follow-up omeopatico è stato effettuato secondo le tradizionali metodologie dell'omeopatia unicista con uso di repertorio omeopatico del software "Radar". A causa di difficoltà organizzative non è stato possibile attuare un invio dei dati mediante cartella clinica informatizzata, ma i dati sono comunque archiviati in cartelle cartacee presso i medici curanti omeopati e a disposizione per eventuali successive elaborazioni.

Qualità della vita (SF36)

Nella metodologia omeopatica è utile porre tra gli obiettivi la valutazione – comunemente eseguita mediante appositi questionari - dei cambiamenti nella qualità di vita, oltre che la sintomatologia specifica della patologia in esame. Uno dei più usati è il SF36 sulla qualità

della vita, già validato in campo convenzionale (6-9) ed utilizzato anche per studi in medicina non convenzionale o complementare (3,10,11). In tal modo, si rispettano sia le necessità di documentazione dell'evoluzione clinica e psicologica, sia le peculiarità della terapia omeopatica, che non è mai diretta solo alla rimozione di un sintomo ma alla cura globale della persona.

Il punteggio era elaborato sulla base di 36 quesiti che sono riassunti in 8 dimensioni. Il punteggio di ogni dimensione della qualità della vita va da 0 (la peggiore possibile) a 100 (ottimale). Il significato dei parametri misurati nel questionario SF36 sullo stato di salute e la qualità della vita è riportato in Tabella 1:

Tabella 1. Interpretazione dei punteggi del questionario SF36			
Dimensioni della qualità della vita	N. di quesiti	Punteggio più basso (0)	Punteggio più alto (100)
Attività fisica (Physical functioning)	10 (3a-3j)	Molto limitato in tutte le attività fisiche compreso vestirsi o fare il bagno	Esercita tutti i tipi di attività senza limitazioni dovute alla salute
Ruolo e salute fisica (Role limitations due to physical problems)	4 (4a-4d)	Difficoltà col lavoro o altre attività quotidiane a causa della salute fisica	Nessun problema col lavoro o altre attività quotidiane a causa della salute fisica
Dolore fisico (Bodily pain)	2 (7, 8)	Dolore fisico molto forte ed estremamente limitante	Nessun dolore fisico né limitazione dovuta al dolore
Energia e Vitalità (Vitality)	4 (9a, 9e, 9g, 9i)	Si sente sempre stanco e sfinite	Si sente pieno di energia, vivace e brillante
Salute mentale (General mental health)	5 (9b-9d, 9f, 9h)	Permanenti sensazioni di nervosismo e di depressione	Si sente sempre in pace, felice e calmo
Ruolo e stato emotivo (Role limitations due to emotional problems)	3 (5a-5c)	Difficoltà col lavoro o altre attività quotidiane a causa di problemi emotivi	Nessun problema col lavoro o altre attività quotidiane a causa dello stato emotivo
Attività sociali	2 (6, 10)	Estrema e frequente interferenza dei problemi fisici e emotivi con le attività sociali	Esercita normalmente le attività sociali senza alcuna interferenza dovuta a problemi fisici o emotivi
Salute in generale	5 (1, 11a-11d)	Ritiene che la propria salute sia scadente e destinata a peggiorare	Ritiene che la propria salute sia eccellente

Adattata da ref (6) e (8)

Al paziente veniva consegnato il questionario SF36 sulla qualità della vita da parte del medico della Clinica (medico di medicina convenzionale) o dalla infermiera. Egli compilava il questionario da solo, secondo istruzioni date oralmente. I medici dello studio sono stati istruiti dettagliatamente sulla corretta metodologia di somministrazione del questionario secondo le indicazioni originali. Una volta terminate le risposte, il questionario era riconsegnato al medico o all'infermiera, che controllavano fosse completo (in caso negativo lo facevano completare). I pazienti nelle fasi 2 (T1, 6 mesi) e 3 (T2, 12 mesi) non avevano accesso ai questionari delle fasi precedenti. In nessun caso i medici

omeopati avevano accesso ai questionari, né potevano influenzare i pazienti al momento della compilazione.

Modalità di calcolo del costo dei farmaci

Il Costo Mensile dei Farmaci assunti è stato calcolato in base al consumo di farmaci nell'ultimo mese di terapia ed ai loro costi. E'ottenuto moltiplicando il Costo Unitario, cioè il costo di ciascuna compressa, capsula o fiala (costo della confezione diviso il numero di compresse, capsule o fiale contenute in una confezione) per il Consumo Mensile (numero di compresse, capsule o fiale utilizzate in un giorno moltiplicato 30 giorni); analogamente il costo mensile del consumo di insulina è ottenuto moltiplicando il costo di 1 Unità Internazionale (costo della confezione diviso il numero di UI contenute in una confezione, che è 1500 in quanto le confezioni utilizzate contengono 5 cart da 3ml, 100UI/ml) per il Consumo Mensile (numero di UI utilizzate in un giorno per 30 giorni). Per i colliri si è moltiplicato il costo di una goccia (costo del flacone diviso il numero di gocce contenute in un flacone, e cioè 12 gtt/ml per numero di ml contenuti in un flacone) per il consumo mensile (numero di gocce utilizzate in un giorno per 30 giorni). Il prezzo delle confezioni farmaceutiche è stato tratto dai seguenti testi: Ministero della Salute, Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza: *Guida all'uso dei farmaci*, anno 2003 e A.Menarini: *Repertorio Farmaceutico SSN*, settembre 2004.

Statistiche

I dati sono stati manualmente trasferiti dalle documentazioni cliniche nel database del programma "Sigma Plot" ed elaborati parte con lo stesso Sigma Plot, parte con il programma "Stata" . I punteggi della qualità della vita sono stati elaborati con un apposito software per il questionario SF36 (autori Philip Ryan and Fred Wolfe, riadattato alla versione italiana da Paolo Bellavite). I confronti tra due gruppi di pazienti sono stati eseguiti usando il test Pearson Chi² per le variabili categoriali, il test t di Student per dati non appaiati (per variabili con distribuzione normale) ed il test non parametrico di Mann-Withney (per le variabili con distribuzione non normale). I confronti dei risultati a tempi diversi durante il periodo di osservazione sono stati eseguiti con test t di Student per dati appaiati (per variabili con distribuzione normale) ed il test dei ranghi col segno (Wilcoxon) (per le variabili con distribuzione non normale). La normalità della distribuzione dei valori è stata valutata con test di Shapiro-Wilk. Sono considerate significative le differenze con $P < 0.05$.

L'analisi dei dati è stata effettuata, se non altrimenti specificato, secondo il principio dell'intenzione al trattamento ("Intention to treat", ITT). L'analisi ITT, detta anche "Last observation carried forward" (12) tiene conto dei drop-outs considerandoli come casi non migliorati, per cui i pazienti sono valutati in base al gruppo a cui erano stati originariamente assegnati, indipendentemente dal completamento o meno del trattamento previsto (ciò che si confronta è il risultato della terapia rispetto all'iniziale intenzione di trattare tutto il gruppo). In tal modo si limita l'effetto del bias eventualmente dovuto agli abbandoni nel caso gli abbandoni fossero di pazienti con un andamento clinico diverso (in meglio o in peggio) dalla media del gruppo di appartenenza. Per le variabili che hanno evidenziato effetti significativi o dubbi, l'analisi è stata effettuata e riportata anche secondo il criterio dell'analisi dei casi completati ("Complete case analysis", CCA), in cui sono

valutati solo i casi che hanno terminato lo studio. Saltuarie mancanze di dati (ad esempio per mancata compilazione di alcune risposte dei questionari) sono state trascurate in quanto minimamente influenti sulla media. In ogni caso, i confronti statistici a tempi diversi nello stesso gruppo sono stati eseguiti per casi appaiati, cosa che rende il confronto statistico interno solo ai casi che hanno terminato lo studio o almeno il periodo di osservazione indicato.

Risultati

Pazienti inclusi e abbandoni

Tabella 2. ELENCO PAZIENTI GRUPPO 1 (Omeopatia)							
N°	Codice	Sesso	Inclusione	Ricevimento Fascicolo			Note
				1° visita	6 mesi	12 mesi	
1	PG060738	1	19.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
2	CA121138	1	19.03.04	11.06.04	-	-	Drop-out
3	CM140639	2	19.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
4	RV190933	1	22.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
5	TA051254	1	29.03.04	30.11.04	04.03.05	-	Drop-out
6	MA180241	2	07.04.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
7	CO271137	2	07.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
8	VA060240	2	19.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
9	AA240829	2	26.04.04	18.06.04	04.03.05	-	Drop-out
10	GG190428	1	26.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
11	NL240229	1	26.04.04	11.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
12	BA110127	2	26.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
13	DA160545	1	10.05.04	18.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
14	CM260834	2	17.05.04	18.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
15	DA161242	2	10.06.04	18.06.04	-	-	Drop-out
16	PF130942	1	05.07.04	10.09.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
17	ML260132	2	09.07.04	10.09.04	30.04.05	04.11.05	Regolare
18	RM041244	2	09.07.04	10.09.04	-	-	Drop-out
19	ME280859	1	18.07.04	30.11.04	-	-	Drop-out
20	CS251136	1	28.07.04	10.09.04	30.04.05	-	Drop-out
21	RA291138	1	02.08.04	10.09.04	30.04.05	04.11.05	Regolare
22	SP300935	1	09.08.04	10.09.04	30.04.05	04.11.05	Regolare
23	LA280332	1	12.08.04	10.09.04	-	-	Drop-out
24	PA220636	2	23.08.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
25	SG141034	1	09.09.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
26	FM090625	2	16.09.04	30.11.04	30.04.05	20.01.06	Regolare
27	PM060940	1	04.10.04	30.11.04	05.08.05	03.03.06	Regolare
28	BC110238	1	09.10.04	30.11.04	-	-	Drop-out
29	GG290749	1	11.10.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare

30	BG060230	2	11.10.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
31	PC190332	2	18.10.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
32	ME190526	1	12.11.04	30.11.04	05.08.05	-	Drop-out
33	BF281240	1	19.11.04	04.03.05	05.08.05	03.03.06	Regolare
34	EL041152	1	29.11.04	04.03.05	04.11.05	03.03.06	Regolare
35	IG210141	1	29.11.04	04.03.05	04.11.05	28.09.06	Regolare
36	SA190232	1	14.03.05	30.04.05	04.11.05	20.05.06	Regolare
37	BG140728	1	08.04.05	05.08.05	20.01.06	04.07.06	Regolare
38	CE220934	1	02.05.05	05.08.05	20.01.06	04.07.06	Regolare
39	PS311241	2	09.05.05	05.08.05	-	-	Drop-out
40	LA010137	1	20.05.05	05.08.05	20.01.06	04.07.06	Regolare
41	MR221149	1	27.05.05	04.11.05	20.05.06	02.08.06	Regolare
42	ML160661	2	28.07.05	04.11.05	03.03.06	02.08.06	Regolare
43	GA130341	1	25.08.05	04.11.05	-	-	Drop-out
44	GG211136	1	25.08.05	04.11.05	22.04.06	04.07.06	Regolare
45	LA280332	1	09.09.05	04.11.05	-	-	Drop-out

Tabella 3. ELENCO PAZIENTI GRUPPO 2 (Solo Medicina Convenzionale)							
N°	Codice	Sesso	Inclusione	Ricevimento Fascicolo			Note
				1° visita	6 mesi	12 mesi	
1	MW030243	2	17.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
2	AV241230	2	19.03.04	11.06.04	-	-	Drop-out
3	VA280535	1	22.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
4	TA240828	1	29.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
5	PA150754	1	29.03.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
6	GG201043	1	05.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
7	BG270434	1	05.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
8	DC040248	1	07.04.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
9	CM140426	2	09.04.04	11.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
10	ZB080425	1	19.04.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
11	GV031035	1	26.04.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
12	FA060827	1	04.05.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
13	CM220833	2	17.05.04	18.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
14	BM080541	2	24.05.04	18.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
15	FN270324	1	24.05.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
16	MD220127	2	24.05.04	18.06.04	30.11.04	05.08.05	Regolare

17	ME160141	1	24.05.04	18.06.04	04.03.05	05.08.05	Regolare
18	GG110939	1	21.06.04	24.07.04	25.03.05	05.08.05	Regolare
19	VE250430	2	12.07.04	24.07.04	25.03.05	04.11.05	Regolare
20	AM010536	1	14.07.04	24.07.04	25.03.05	05.08.05	Regolare
21	RP190426	1	15.07.04	24.07.04	25.03.05	26.10.06	Regolare
22	AF040547	1	22.03.04	30.11.04	30.11.04	05.08.05	Regolare
23	GG070425	2	18.10.04	30.11.04	05.08.05	20.01.06	Regolare
24	MA210531	2	13.01.05	30.04.05	04.11.05	-	Drop-out
25	BB210144	2	17.01.05	30.04.05	04.11.05	22.04.06	Regolare
26	ST010131	2	10.02.05	30.04.05	04.11.05	22.04.06	Regolare
27	SB291032	1	10.02.05	30.04.05	04.11.05	22.04.06	Regolare
28	SB290930	1	17.02.05	30.04.05	04.11.05	22.04.06	Regolare
29	SG190831	2	17.02.05	30.04.05	04.11.05	-	Drop-out
30	SL130428	1	03.03.05	30.04.05	04.11.05	20.05.06	Regolare
31	GB121130	1	18.03.05	30.04.05	28.09.06	20.05.06	Regolare
32	MG110942	2	13.05.05	05.08.05	20.01.06	28.09.06	Regolare

Tabella 4. ELENCO DEI PAZIENTI CHE HANNO ABBANDONATO LO STUDIO E MOTIVAZIONI DELL'ABBANDONO (GRUPPO 1)

N° progressivo	N° Elenco	Codice	Sesso	Periodo abbandono	di	Note
1	2	CA121138	1	6 mesi		Abbandono volontario
2	15	DA161242	2	6 mesi		Abbandono volontario
3	18	RM041244	2	6 mesi		Neoplasia
4	19	ME280859	1	6 mesi		Abbandono volontario
5	23	LA280332	1	6 mesi		Abbandono volontario
6	28	BC110238	1	6 mesi		Cardiopatia grave BPCO
7	39	PS311241	2	6 mesi		Abbandono volontario
8	43	GA130341	1	6 mesi		Non specificato
9	45	LA280332	1	6 mesi		Non specificato
10	5	TA051254	1	12 mesi		Ictus, numerose ospedalizzazioni
11	9	AA240829	2	12 mesi		Decadimento cognitivo
12	20	CS251136	1	12 mesi		Neoplasia
13	32	ME190526	1	12 mesi		Abbandono volontario

Tabella 5. ELENCO DEI PAZIENTI CHE HANNO ABBANDONATO LO STUDIO E MOTIVAZIONI DELL'ABBANDONO (GRUPPO 2)					
N° progressivo	N° elenco	Codice	Sesso	Periodo abbandono	di Note
1	2	AV241230	2	6 mesi	Deceduta
2	24	MA210531	2	12 mesi	Non è contattabile
3	29	SG190831	2	12 mesi	Neoplasia

Il maggior numero di abbandoni nel gruppo 1 non pare dovuto ad una specifica insoddisfazione delle cure ma a difficoltà organizzative nel doversi presentare a visite supplementari e probabilmente anche alla maggiore gravità clinica dei pazienti in tale gruppo, che sarà apparente soprattutto dal consumo dei farmaci (vedi sotto).

Casi trattati

Il reclutamento era previsto fino al raggiungimento di un numero di circa 60 pazienti in ciascuno dei due gruppi, per un totale di circa 120 pazienti. Esso è iniziato nel marzo 2004. Tuttavia, a distanza di 18 mesi dall'inizio (settembre 2005) si è potuto reclutare un numero inferiore di pazienti con le caratteristiche idonee e quindi, prevedendo ancora un anno per la fine dell'osservazione, si è deciso di terminare il reclutamento quando i pazienti erano 45 nel gruppo 1 (terapia omeopatica, senza trascurare, se necessario, le cure convenzionali) e 32 nel gruppo 2 (solo terapia convenzionale) (Tabella 2).

Tabella 2. Casi trattati e tempi di osservazione (valori in mesi)										
	Gruppo 1 (Omeopatia)					Gruppo 2 (Convenzionale)				
	N	Tempi di osservazione				N	Tempi di osservazione			
		Media	SD	Min	Max		Media	SD	Min	Max
Tempo 0 (n. pazienti inclusi)	45	-	-	-	-	32	-	-	-	-
Conclusi a 6 mesi (Tempo 1)	35	6.7	1.0	6	10	31	6.3	0.5	6	7
Conclusi a 12 mesi (Tempo 2)	32	12.6	1.2	9	15	29	12.3	0.8	10	14
Perduti tra T0 e T1	10					1				
Perduti tra T1 e T2	3					2				

Medici omeopati

Qualora il/la paziente optava per l'omeopatia, il coordinatore della Clinica sceglieva il medico omeopata cui il/la paziente stesso veniva assegnato/a. La scelta dell'Omeopata veniva effettuata tra i medici disponibili, tenendo conto delle giornate di visita e degli orari da essi preventivamente segnalati. In caso di disponibilità di più medici omeopati

nelle stesse giornate, la scelta veniva effettuata mediante sorteggio. Solo su espressa e motivata richiesta del Paziente, l'assegnazione poteva essere effettuata al medico Omeopata da lui/lei richiesto. In ogni caso, il numero massimo di pazienti presi in cura da uno stesso omeopata era previsto nel numero di 20.

Dei 39 casi di cui è stata comunicata la assegnazione, la tabella 3 successiva mostra la assegnazione a 4 diversi omeopati curanti

Tabella 3. Assegnazione dei pazienti a diversi medici omeopati		
Medico n.	Pazienti assegnati	%
1	5	12.8
2	4	10.3
3	19	48.7
4	11	28.2
totale	39	100

Punteggi DNS e fasce di gravità

In questo studio si è introdotto un criterio di reclutamento dei pazienti in modo da formare tre fasce di gravità progressiva. In pratica, si sono inclusi nello studio tutti i pazienti (con le adatte caratteristiche e che lo richiedevano) fino al conseguimento di un numero simile per ciascun gruppo in ciascuna fascia di gravità (approssimativamente da 10 a 30). In tal modo, ci si aspettava di costituire due gruppi distribuiti in modo da avere una gravità media comparabile.

Ai fini del reclutamento, i pazienti sono stati classificati, dal medico Coordinatore, sulla base del punteggio DNS in tre fasce di gravità crescente:

Fascia 1: punteggio DNS= 0 (asintomatici)

Fascia 2: punteggio DNS= 1-2

Fascia 3: punteggio DNS= 3-4

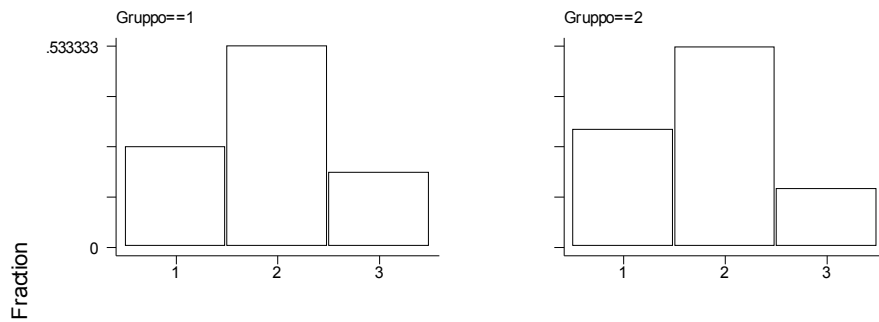
Per ciascuna delle tre fasce di gravità, si è proceduto al reclutamento di un simile numero di pazienti nei due gruppi, rispettando in ogni caso la scelta del paziente. Tuttavia, per la mancanza di un numero sufficiente di casi non è stato possibile completare il reclutamento con il numero previsto di casi (20) le fasce 1 e 3 (Tabella 4).

Table 4. Number of cases in the three severity levels at T0 time				
Level	Group 1		Group 2	
	N	%	N	%
1	12	26.7	10	31.2
2	24	53.3	17	53.1
3	9	20	5	15.6
Total	45	100	32	100

Pearson chi2(2) = 0.3345 Pr = 0.846

Quindi il reclutamento ha formato due gruppi abbastanza omogenei, anche se già in questa tabella si vede che nel gruppo 2 vi sono un po' più pazienti meno gravi (fascia 1) e un po' meno pazienti più gravi (fascia 3) (vedi anche figura 1). Tuttavia, tali piccole differenze non sono statisticamente significative al test Chi2.

Figura 1. Distribuzione dei pazienti nelle tre fasce di gravità predeterminate



FasciaT0
Histograms by Gruppo

Età e sesso

Il protocollo prevedeva il reclutamento di pazienti di età tra 30 e 80 anni, di entrambi i sessi. Le caratteristiche anagrafiche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate in Tabella 5.

Tabella 5. Età e sesso dei pazienti inclusi							
		Gruppo 1 (Omeopatia)			Gruppo 2 (Convenzionale)		
		Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Sesso		29 (64%)	16 (36%)	45	19 (59%)	13 (41%)	32
Età	media	65.2	67.4	66.0	67.9	67.5	67.7
	sd	8.3	8.8	8.5	8.7	13.9	10.9
	Mediana	66	67	66	68	73	71
Note. Confronto statistico (Pearson chi ²) tra le popolazioni per la variabile Sesso: Pr = 0.651. Per la variabile età Pr = 0.261; Two-sample rank-sum (Mann-Whitney) test Pr = 0.216							

I due gruppi non presentano differenze significative di composizione per quanto riguarda il sesso. Nel gruppo 2 vi è un maggior numero di pazienti anziani (70-80 anni) ed un minor numero di pazienti relativamente più giovani (30-40 anni), ma la differenza nella variabile "Età" non è statisticamente significativa.

Obiettivo Primario

L'**obiettivo primario** dello studio riguardava la gravità dei sintomi di polineuropatia, valutata con un punteggio DNS (vedi metodi). I punteggi nelle tre fasi della osservazione sono riportati in tabella 6.

Table 6. DNS scores at the three observational times (ITT analysis)					
	Group 1		Group 2		Chi(2) (between groups)
DNS T0	N	%	N	%	Pr = 0.663
0	12	26.7	10	31.2	
1	15	33.3	10	31.2	
2	9	20	7	21.9	
3	6	13.3	5	15.6	
4	3	6.7	0	0	
Total	45	100	32	100	
DNS T1	N	%	N	%	Pr = 0.941
0	21	46.7	14	43.8	
1	10	22.2	8	25.0	
2	6	13.3	6	18.8	
3	6	13.3	3	9.4	
4	2	4.4	1	3.1	
Total	45	100	32	100	
Significatività (T1 vs T0)*	Pr= 0.011		Pr=0.39		
DNS T2	N	%	N	%	Pr = 0.832
0	17	37.8	16	50	
1	13	28.9	8	25	
2	6	13.3	3	9.4	
3	6	13.3	4	12.5	
4	3	6.7	1	3.1	
Total	45	100	32	100	
Significatività (T2 vs T0)*	Pr= 0.11		Pr = 0.17		
*Test dei ranghi col segno (Wilcoxon)					

Da questa tabella si vede che in entrambi i gruppi vi è stato un miglioramento perché nel corso del tempo è aumentato il numero dei casi con punteggi più bassi. Statisticamente, l'unico valore che è significativo rispetto al T0 è il miglioramento osservato nel gruppo 1 al periodo di osservazione dei 6 mesi. Ciò si conferma anche nell'analisi sui punteggi attraverso l'analisi dei soli casi completati (CCA) (tabella 7 successiva).

Tabella 7. DNS scores at the three observational times (CCA Analysis)					
	Group 1		Group 2		Chi(2) (between groups)
DNS T0	N	%	N	%	Pr = 0.669
0	8	25.0	9	31.0	
1	9	28.1	10	34.5	
2	8	25.0	6	20.1	
3	5	15.6	4	13.8	
4	2	6.2	0	0	
Total	32	100	29	100	
DNS T1	N	%	N	%	Pr = 0.869
0	15	46.8	14	48.3	
1	6	18.7	7	24.1	
2	5	15.6	5	17.2	
3	5	15.6	2	6.9	
4	1	3.1	1	3.4	
Total	32	100	29	100	
Signrank (T1=T0) *	Pr= 0.027		Pr= 0.27		
DNS T2	N	%	N	%	Pr = 0.532
0	11	34.8	16	55.2	
1	9	28.1	7	24.1	
2	5	15.6	2	6.9	
3	5	15.6	3	10.3	
4	2	6.2	1	3.4	
Total	32	100	29	100	
Signrank (T2=T0)*	Pr = 0.22		Pr = 0.11		
* Signrank(Wilcoxon)					

La tabella 8 successiva riassume i dati secondo il numero dei pazienti che sono migliorati, peggiorati o non cambiati nel corso dell'osservazione. Vi è una leggera prevalenza di miglioramenti ed un minor numero di peggioramenti nel gruppo 1 (particolarmente al confronto T1 vs T0), la distribuzione globale dei cambiamento osservati è statisticamente simile nei due gruppi.

Table 8. Changes of DNS during the two phases of observation							
			Group 1		Group 2		Chi(2) (between groups)
Phases	Change	Score	N	%	N	%	
T1 vs T0	Better	-3	0	0	1	3.1	0.63
		-2	5	11.1	3	9.4	
		-1	10	22.2	5	15.6	
	Same	0	26	57.8	17	53.1	
	Worst	1	3	6.7	4	12.5	
		2	1	2.2	2	6.2	
	Total		45	100	32	100	
T2 vs T0	Better	-3	1	2.2	1	3.1	0.24
		-2	0	0	4	12.5	
		-1	15	33.3	8	25.0	
	Same	0	21	46.7	12	37.5	
	Worst	1	7	15.5	5	15.6	
		2	0	0	1	3.1	
Total		45	100	32	100		

Parametri elettro-neurofisiologici

Gli studi di conduttività elettrica dei nervi sono eseguiti mediante stimolazione di un nervo periferico (es. ulnare o surale o peroneo) e registrazione della velocità di trasmissione e dell'ampiezza del segnale. In questo studio si riportano i valori di ampiezza, in microvolts (μV) per i nervi sensitivi (tab. 9) ed in millivolts (mV) per quelli motori (tab. 10). Sono riportati i valori di ampiezza registrati all'inizio ed alla fine del periodo di osservazione e le loro differenze.

Time	Parameter	Group 1			Group 2			P*
		N	P-P Amp μ V	SD	N	P-P Amp μ V	SD	
T0	Sural	45	2.71	2.7	32	3.17	2.64	0.45
	D Ulnar	44	17.39	11.4	31	17.27	12.69	0.96
T2	Sural	45	2.88	2.97	32	3.15	2.58	0.53
	D Ulnar	44	18.8	12.93	31	16.74	15.38	0.53
T2-T0	Sural	45	0.17	1.0	32	-0.02	1.1	0.46
	P T2 vs T0*	45	0.26		32	0.93		
	D Ulnar	44	1.4	10.7	31	0.35	7.7	0.64
	P T2 vs T0*	44	0.38		31	0.80		

Values of sural nerve are mean of left and right legs measurements. *ttest

Time	Parameter	Group 1			Group 2			P*
		N	Amp 2-4 mV	SD	N	Amp 2-4 mV	SD	
T0	Common Peroneal	44	4.78	3.39	31	5.55	2.56	0.29
	D Ulnar	45	11.48	3.33	32	12.48	2.66	0.16
T2	Common Peroneal	45	4.83	2.93	32	5.46	2.73	0.33
	D Ulnar	45	10.86	3.2	32	11.56	3.00	0.34
T2-T0	Common Peroneal	45	0.06	1.2	31	0.08	1.0	0.92
	P T2 vs T0*	45	0.75		31	0.65		
	D Ulnar	45	-0.59	1.6	32	-0.91	2.2	0.47
	P T2 vs T0*	45	0.02		32	0.02		

Values of common peroneal nerve are mean of left and right legs measurements
*ttest

Gli studi elettromiografici indicano che nel corso dell'anno di osservazione si è avuta una sostanziale stabilità dei valori dei nervi sensitivi e del peroneo motore ed un leggero calo dei valori del nervo ulnare motore. I valori tendevano ad essere più bassi nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2, ma le differenze non erano significative, né alla osservazione iniziale, né nel corso del tempo.

Altri dati clinici

La tabella 11 successiva riporta i dati sul peso corporeo (kg) e la pressione arteriosa (mm Hg). Non vi sono differenze significative tra i due gruppi né variazioni nel corso del periodo di osservazione.

Table 11. Body weight and arterial pressure								
Time	Parameter	Group 1			Group 2			P*
		N	Value	SD	N	Value	SD	
T0	Body weight	45	86.1	14.6	32	81.6	14.1	0.12
	PMax	44	148.2	20.5	30	154.2	21.8	0.23
	PMin	44	82.3	9.9	30	81.8	9.0	0.80
T1	Body weight	45	85.5	19.0	30	80.9	14.4	0.052
	PMax	44	150.7	22.1	31	156.8	18.7	0.21
	PMin	44	82.6	10.6	31	83.1	9.8	0.85
T2	Body weight	43	87.0	15.4	32	81.7	14.1	0.07
	PMax	44	147.6	18.8	32	143.4	17.8	0.33
	PMin	44	81.3	8.8	32	79.8	8.6	0.45

* Mann-Withney

Per quanto riguarda la glicemia (Tabella 12) essa mostra uno stato iniziale leggermente peggiore nel gruppo 1 e un leggero miglioramento nel tempo esclusivamente in questo stesso gruppo, tanto che la glicemia al T2 risulta inferiore nel gruppo 1. Allo scadere dell'anno di osservazione la differenza di effetto tra i due gruppi sfiora la significatività statistica senza però raggiungerla.

Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Mg/100 ml	SD	N	Mg/100 ml	SD	
0	45	158.4	46.9	32	150.2	32.4	0.39
T1	45	157.4	56.9	32	158.2	53.5	0.95
Mean of diff. T1-T0	45	-1.04	42.9	32	7.9	47.2	0.38
P (T1/T0)		0.87			0.34		
T2	45	155.11	65.0	31	158.2	53.5	0.81
Mean of diff. T2-T0	45	-3.3	44.2	31	7.8	37.3	0.08
P (T2/T0)**		0.61			0.25		
*ttest							
** ttest x dati appaiati							

All'inizio (T0) anche la Emoglobina glicosilate (Tabella 13) appare lievemente superiore nel gruppo 1, senza però che la differenza sia statisticamente significativa. Si osserva un lieve calo della Emoglobina glicosilata nel gruppo 1 ed un aumento nel gruppo 2 nel corso del tempo. Allo scadere dell'anno di osservazione la differenza di effetto tra i due gruppi non è significativa.

Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Conc	SD	N	Conc	SD	
0	45	7.71	1.20	32	7.45	1.21	0.21
T1	45	7.75	1.30	32	7.48	1.33	0.29
Mean of diff. T1-T0	45	0.04	0.84	32	0.03	1.18	0.75
P (T1/T0)		0.75			1.0		
T2	45	7.64	1.15		7.52	0.94	0.83
Mean of diff. T2-T0	45	-0.05	0.81		0.07	0.8	0.25
P (T2/T0)**		0.80			0.15		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney)							
** Sign-rank test (Wilcoxon)							

Qualità della vita (QOL)

Sui dati del questionario, elaborati dall'Osservatorio, è stato eseguito un test di gaussianità in base al quale si sono scelti i test più appropriati per la valutazione statistica delle diverse variabili. I risultati dei diversi punteggi elaborati e le relative elaborazioni statistiche sono riportati nelle tabelle seguenti e nelle figure riassuntive (figure n. 2 e 3).

Table 14. QOL: Physical Functioning							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	45	71.3	24.7	32	77.1	15.3	0.58
T1	45	72.7	24.9	32	72.5	22.4	0.84
Mean of diff. T1-T0	45	1.3	16.6	32	-4.6	22.4	0.059
P (T1/T0)		0.090			0.18		
T2	45	75.3	23.7	32	79.0	22.4	0.42
Mean of diff. T2-T0	45	4.0	14.8	32	1.9	20.7	0.79
P (T2/T0)**		0.012			0.079		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney) ** Sign-rank test (Wilcoxon)							

Al tempo 0 la funzionalità fisica (tab. 14) è leggermente peggiore nel gruppo 1 (ma non differenza significativa). Questa variabile della QOL, sostanzialmente legata alle capacità motorie migliora significativamente nel gruppo 1 lungo tutto il periodo di osservazione, raggiungendo la significatività statistica al T2. Nel gruppo 2 si ha prima un lieve calo, poi una ripresa. Il dato si conferma anche all'analisi CCA (Tab. 15).

Table 15. QOL: Physical Functioning (CCA analysis)							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	32	71.6	24.6	29	78.0	15.2	0.49
T1	32	73.4	24.8	29	73.2	22.9	0.76
Mean of diff. T1-T0	32	1.8	19.7	29	-4.8	19.0	0.060
P (T1/T0)		0.14			0.23		
T2	32	77.2	22.8	29	80.5	22.6	0.60
Mean of diff. T2-T0	32	5.6	17.3	29	2.4	21.7	0.79
P (T2/T0)**		0.012			0.054		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney) ** Sign-rank test (Wilcoxon)							

Anche le limitazioni di ruolo sociale legate a fattori fisici (tab 16) sono maggiori nel gruppo 1 all'inizio, poi in questo gruppo si ha un miglioramento mentre nel gruppo 2 un peggioramento cosicché alla fine i due gruppi si equivalgono quanto a questo parametro. Tuttavia, per le ampie oscillazioni tra i diversi pazienti, le differenze non risultano significative.

Table 16. QOL: Role limitations due to physical problems							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	43	73.8	36.5	32	80.4	28.2	0.67
T1	44	81.2	30.5	31	81.4	32.2	0.89
Mean of diff. T1-T0	43	7.6	37.2	31	1.6	40.2	0.92
P (T1/T0)		0.18			0.39		
T2	43	76.1	36.9	32	75.8	37.3	0.85
Mean of diff. T2-T0	42	4.2	34.4	32	-4.7	47.2	0.85
P (T2/T0)**		0.54			0.97		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney)							
** Sign-rank test (Wilcoxon)							

Il dolore fisico (Tab. 17) migliora nel gruppo 1 e peggiora nel gruppo 2 e alla fine la differenza tra i due gruppi sfiora la significatività.

Table 17. QOL: Bodily Pain							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	45	70.4	27.1	32	75.5	28.8	0.35
T1	45	70.9	26.1	32	67.9	30.6	0.70
Mean of diff. T1-T0	45	0.5	19.9	32	-7.6	29.6	0.44
P (T1/T0)		0.81			0.41		
T2	45	74.4	25.3	32	70.8	28.3	0.59
Mean of diff. T2-T0	45	4.0	18.2	32	-4.7	26.8	0.09
P (T2/T0)**		0.08			0.39		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney)							
** Sign-rank test (Wilcoxon)							

Table 18. QOL: General Health							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	45	47.5	18.5	32	58.1	16.9	0.013
T1	45	50.5	17.0	31	53.8	16.6	0.39
Mean of diff. T1-T0	45	2.9	16.5	31	-4.7	15.4	0.06
P (T1/T0)		0.24			0.16		
T2	44	52.6	19.2	32	55.4	15.4	0.49
Mean of diff. T2-T0	44	5.3	17.4	32	-2.6	16.0	0.04
P (T2/T0)**		0.051			0.36		
*ttest							
** ttest x dati appaiati							

La salute in generale (Tab. 18) è significativamente più compromessa nel gruppo 1 già al T0, poi nel corso del tempo si assiste ad un netto miglioramento, ed alla fine la media delle differenze dei punteggi è significativamente maggiore rispetto al gruppo 2. Il trend è simile anche nell'analisi CCA (Tab. 19), laddove però la differenza finale è seppure di poco sotto la soglia di significatività prefissata.

Table 19. QOL: General Health (CCA analysis)							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	32	49.9	19.9	29	59.6	16.7	0.043
T1	32	52.6	16.9	28	54.4	16.9	0.67
Mean of diff. T1-T0	32	2.7	19.3	28	-5.7	18.7	0.09
P (T1/T0)		0.43			0.11		
T2	31	55.7	19.7	29	56.2	15.5	0.91
Mean of diff. T2-T0	31	6.0	20.4	29	-3.4	16.4	0.054
P (T2/T0)**		0.11			0.27		
*ttest							
** ttest x dati appaiati							

Anche il parametro "Vitalità" (Tab. 20) rivela uno stato peggiore nel gruppo 1 dall'inizio, ma nel corso del tempo il gruppo 1 migliora ed il gruppo 2 peggiora, cosicché al T2 la vitalità è maggiore nel gruppo 1. Le differenze quantitative tra i due gruppi secondo questo tipo di elaborazione non raggiungono la significatività statistica.

Table 20. QOL: Vitality							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	44	60.4	24.2	32	65.0	17.9	0.37
T1	44	63.9	22.0	32	60.5	22.3	0.49
Mean of diff. T1-T0	44	3.5	20.6	32	-4.5	19.6	0.09
P (T1/T0)		0.26			0.20		
T2	43	62.1		32	60.3	18.0	0.70
Mean of diff. T2-T0	43	1.7	19.9	32	-4.6	15.7	0.13
P (T2/T0)**		0.56			0.10		
* ttest							
** ttest x dati appaiati							

Il parametro che definisce le funzioni sociali del paziente (Tab. 21) mostra un notevole divario all'inizio, poi un lieve miglioramento in entrambi i gruppi. Nel primo gruppo il netto miglioramento dei primi 6 mesi è seguito da un lieve peggioramento nel secondo periodo. Come mostrano anche le due tabelle successive, un andamento analogo si osserva nelle limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi e nella salute mentale. In

quest'ultimo caso la differenza delle medie tra i due gruppi al tempo 1 (6 mesi) è significativa.

Table 21: QOL: Social Functioning							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	45	70.8	27.6	32	83.9	17.7	0.02
T1	45	78.3	27.0	32	87.5	19.0	0.10
Mean of diff. T1-T0	45	7.5	22.2	32	3.5	18.0	0.40
P (T1/T0)		0.04			0.18		
T2	45	74.1	28.3	32	85.5	19.1	0.052
Mean of diff. T2-T0	45	3.3	24.3	32	1.5	21.3	0.74
P (T2/T0)**		0.63			0.70		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney)							
** Sign-rank test (Wilcoxon)							

L'andamento delle limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi (Tab. 22) è simile a quello delle funzioni sociali, con una grossa differenza tra i due gruppi al T0 ed un significativo miglioramento nel gruppo 1 solo nei primi 6 mesi..

Table 22: QOL: Role limitations due to emotional problems							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	43	65.1	35.6	31	82.7	33.1	0.014
T1	44	76.5	37.0	30	82.2	31.2	0.60
Mean of diff. T1-T0		11.6	39.0	29	1.1	36.1	0.18
P (T1/T0)		0.03			0.79		
T2	43	72.1	38.4	32	84.3	31.6	0.12
Mean of diff. T2-T0	42	8.7	36.1	31	1.0	37.9	0.19
P (T2/T0)**		0.08			0.81		
*two-sample rank-sum test (Mann-Whitney)							
** Sign-rank test (Wilcoxon)							

La salute mentale (Tab. 23) non mostra differenze significative tra i due gruppi al tempo 0 ed evidenzia un netto miglioramento nel gruppo 1, limitatamente al primo periodo di osservazione.

Table 23: QOL: Mental Health							
Time	Group 1			Group 2			P (Gr1/Gr2)*
	N	Score	SD	N	Score	SD	
0	44	63.8	22.3	32	71.0	19.2	0.14
T1	44	70.7	23.6	32	68.5	22.7	0.68
Mean of diff. T1-T0		6.9	19.9	32	-2.5	14.3	0.02
P (T1/T0)*		0.02			0.33		
T2	43	67.5	23.9	32	73.3	20.6	0.27
Mean of diff. T2-T0		3.7	20.9	32	2.3	12.1	0.74
P (T2/T0)*		0.25			0.27		

* ttest

La figura 2 riassume gli andamenti dei diversi parametri della QOL nel corso dello studio, riportando i punteggi medi e le significatività delle differenze delle medie nelle diverse fasi della osservazione rispetto al T0. Nel gruppo 1 sono migliorati tutti i parametri della QOL, raggiungendo la significatività statistica in caso della funzione fisica (12 mesi) e della funzione sociale, emotiva e salute mentale ai 6 mesi. Nel gruppo 2, non si è avuta nessuna variazione significativa nel corso del tempo.

Figura 2 Qualità della vita nei pazienti diabetici nelle tre fasi dell'osservazione

La figura 3 riporta i risultati della qualità di vita in base ad un altro tipo di elaborazione. Confrontando i punteggi prima e dopo la terapia (T0 e T2), si è diviso i pazienti in tre fasce: quelli che hanno migliorato (anche di poco), quelli stabili (che hanno conseguito lo stesso punteggio (qui sono stati inclusi anche i drop-outs) e quelli che hanno peggiorato (anche di poco). La percentuale dei pazienti che si sono collocati nelle tre fasce è riportata nelle colonne della Figura 3. La differenza tra i gruppi è stata in questo caso valutata mediante il test Chi², che ha rivelato una differenza significativa di distribuzione dei pazienti nelle tre fasce per quanto riguarda la Salute in Generale e la Vitalità.

Figura 3. Cambiamenti netti della qualità della vita in ciascun paziente al confronto tra l'inizio e la fine del periodo di osservazione. I valori indicano la % di pazienti migliorati, rimasti uguali e peggiorati.

Consumo di farmaci e spesa farmaceutica

La tabella 24 riporta il costo mensile dei farmaci convenzionali, riferito all'ultimo mese prima della data della visita ai tre tempi di osservazione

Table 24. Monthly costs of drugs							
	Group 1			Group 2			
Time	N	€/month	SD	N	€/month	SD	P*
T0	45	114.07	112.52	32	68.66	55.30	0.007
T1	45	94.44	63.84	32	78.25	58.44	0.23
T1-T0	45	-19.62	70.4	32	9.58	34.99	0.024
	P**	0.08			0.15		
T2	45	110.50	71.51	31	77.39	55.22	0.034
T2-T0	45	-3.56	82.52	31	8.34	29.86	0.28
	P**	0.47			0.058		

* Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test ** Signrank(Wilcoxon)

Al T0 il consumo di farmaci era significativamente superiore nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2. Nei primi sei mesi vi è stato un calo di consumo nel gruppo 1 ed un aumento nel gruppo 2, la differenza tra i cambiamenti dei due gruppi è significativa. Nei secondi sei mesi vi è stata una ripresa di consumo nel gruppo 1 mentre il gruppo 2 è rimasto sostanzialmente stabile. Anche alla fine dell'anno di osservazione, la spesa farmaceutica è nettamente superiore nel gruppo 1. L'analisi dei dati dei soli pazienti che hanno concluso lo studio (CCA) ha fornito risultato molto simile.

Le diluizioni/dinamizzazioni dei medicinali omeopatici e le posologie sono state lasciate alla scelta del medico omeopata in relazione alla valutazione omeopatica del decorso clinico. Si è deciso per convenzione di utilizzare la scala di diluizione/dinamizzazione centesimale (CH).

I medicinali omeopatici più prescritti sono stati Calcarea Carbonica (6 casi), Ignatia (3), Phosphorus (3), Medhorinum (3), Thuja (2), Nux Vomica (2), Lycopodium (2), Natrum muriaticum (2), Carcinosinum (2), seguiti da numerosi altri prescritti in casi individuali. Le diluizioni/dinamizzazioni ("potenze omeopatiche") più usate sono state la 30 CH (21 casi), seguita dalla 15 CH (9 casi) e dalla 200 CH (6 casi), in altre sporadiche occasioni sono state usate la 5 CH, la 7 CH, la MCH e la MK. In generale, si è notato che nelle seconde e terze prescrizioni le potenze omeopatiche prescritte tendevano a crescere.

I medicinali sono stati forniti dalla Clinica, senza costi aggiuntivi per il/la paziente. I costi dei medicinali per una terapia omeopatica della durata di un mese considerando 1 monodose e 5 gocce per tre volte al giorno sono i seguenti:

1 - euro 4,30 costo monodose 30 ch o 200 ch

2 - euro 10,00 costo monodose da 1000 ch

2 - euro 14,00 costo un flacone di gocce da 30 ml (quantitativo pari a 5 gocce per tre volte al giorno per 30 giorni)

Il costo complessivo di un mese di terapia con rimedio omeopatico va da Euro 18,30 (diluizioni 30 CH o 200 CH) a euro 24,00 (1000 CH).

Discussione

Questo studio osservazionale ha permesso di raccogliere sistematicamente molte informazioni sui risultati della terapia omeopatica e convenzionale in una malattia cronica grave come la neuropatia diabetica. La collaborazione tra le diverse competenze che avevano in cura i pazienti si è dimostrata efficace. Il medico curante (omeopata o convenzionale) aveva personalmente la piena responsabilità della assistenza per la parte di sua competenza. In ogni caso il medico Diabetologo aveva il pieno controllo della terapia del diabete e regolava la terapia convenzionale sulla base dei riscontri clinici convenzionali. Nei casi di urgenza il medico Diabetologo avrebbe potuto prescrivere o interrompere qualsiasi terapia anche senza consultare l'Omeopata. Non si sono verificati casi in cui ciò è stato necessario.

In questo studio è stata seguita una procedura di reclutamento che rispettasse la libera scelta del paziente se sottoporsi o meno ad una terapia omeopatica aggiuntiva alle cure convenzionali. In tal modo si è mantenuta la natura osservazionale e non sperimentale dello studio ed allo stesso tempo si è cercato di formare due gruppi confrontabili. Pazienti con neuropatia diabetica in cura presso l'Ambulatorio di Diabetologia sono stati inseriti dal medico Coordinatore nella rispettiva fascia di gravità in base al punteggio del DNS. In caso il/la paziente fosse eleggibile, il medico Diabetologo lo informava sulle possibili opzioni terapeutiche avendo cura di presentare la possibilità della terapia omeopatica in modo oggettivo e neutrale. A tutti i pazienti che accettavano di partecipare, veniva consegnato un foglio con tutte le spiegazioni ed il consenso informato da firmare. Il Dipartimento Universitario (Prof. Bellavite, Dott.ssa Piasere) è stato destinatario della documentazione, convenzionale ed omeopatica, in forma anonima. I dati venivano raccolti prospetticamente e gestiti dal Dipartimento universitario. Il risultato della terapia nel periodo di osservazione è stato valutato in base al confronto dei dati clinici e sintomatologici delle valutazioni prima e dopo la cura (outcome) ed al confronto tra il gruppo trattato con omeopatia rispetto al gruppo trattato solo con terapia convenzionale.

Il metodo di reclutamento è stato apparentemente efficace nel senso che ha formato due gruppi con punteggi di DNS molto simili, ma ha evidenziato innanzitutto due problemi: a) un maggior numero di pazienti ha chiesto di essere sottoposto a una terapia omeopatica rispetto a quelli che non lo hanno chiesto, per cui il gruppo 2 è stato di più difficile reclutamento ed è risultato meno numeroso, b) quando si è andati a verificare, a posteriori, i valori di altri parametri clinici (in particolare glicemia e consumo di farmaci) e della qualità di vita (sintomatologia soggettiva) si è notato che il gruppo 1 si è auto-selezionato con pazienti con valori indicanti uno stato clinico nettamente peggiore.

Questo fa concludere che il punteggio DNS non riflette la completa gravità clinica dei pazienti da noi considerati, affetti spesso da polipatologie. Ciò suggerisce che in futuri studi sullo stesso argomento, sarà necessario riconsiderare l'obiettivo primario utilizzando parametri più sensibili o criteri di selezione più restrittivi. Inoltre, al fine di comporre due gruppi omogenei, sarà necessario procedere con una rigorosa randomizzazione, l'unico procedimento che garantisce, in una malattia complessa come questa, una rigorosa comparazione tra gruppi trattati e non trattati.

Nonostante le differenze della condizione iniziale dei due gruppi di osservazione, i risultati di questo studio consentono di quantificare il grado di miglioramento ottenuto con la terapia e potranno essere utili a impostare studi più mirati e con metodologie sperimentali più affinate. La quantificazione dei risultati attraverso studi osservazionali retrospettivi o, meglio, prospettici è utile premessa per ulteriori e più rigorosi studi di tipo sperimentale (13).

L'obiettivo primario, relativo al punteggio DNS che segnala i sintomi di neuropatia diabetica, ha evidenziato un leggero miglioramento, statisticamente significativo, nei primi 6 mesi, nel gruppo 1 in terapia omeopatica. Ciò è un risultato sicuramente confortante, anche se limitato dalla considerazione che il confronto con l'andamento del gruppo 2 non mostra una differenza significativa. Probabilmente ciò si verifica perché anche nel gruppo di controllo si è avuto un miglioramento (seppure non statisticamente significativo) e vi è una notevole variabilità statistica tra i punteggi dei diversi pazienti in entrambi i gruppi.

Tra gli obiettivi secondari, alcuni parametri clinici "oggettivi" come peso corporeo, pressione arteriosa, glicemia e emoglobina glicosilate, test elettrofisiologici non hanno mostrato variazioni significative nel corso dell'anno di osservazione, se si eccettua un leggero peggioramento dei test elettrofisiologici relativi ai nervi motori ulnari (in entrambi i gruppi). Tuttavia, va notato che la glicemia e i test elettrofisiologici (limitatamente a quelli sulla sensibilità) mostravano, nel gruppo 1, un piccolo miglioramento soprattutto nei secondi sei mesi rispetto ai primi. In particolare la glicemia sembra tendere ad un migliore controllo nel gruppo 1 alla fine del periodo di osservazione e la differenza con il gruppo 2 sfiora la significatività ($p = 0.08$). Ciò potrebbe suggerire che un periodo di osservazione di un anno è probabilmente insufficiente per esplicitare l'effetto completo di questo tipo di trattamenti in queste patologie.

E' particolarmente interessante notare che il miglioramento nel gruppo 1, particolarmente nei primi 6 mesi di terapia, è stato accompagnato da un netto calo nelle prescrizioni farmaceutiche da parte del medico convenzionale curante (diabetologo) (tabella 23). La spesa farmaceutica, nel gruppo in terapia omeopatica, cala di quasi 20 euro al mese nei primi sei mesi di terapia rispetto alla spesa iniziale. Questo è un dato importante, soprattutto alla luce del fatto che le prescrizioni farmaceutiche vengono fatte dal diabetologo solo ed esclusivamente sulla base del riscontro clinico. Purtroppo, il trend alla diminuzione non si è mantenuto nei secondi sei mesi (risparmio di solo 3 euro al mese rispetto all'inizio).

Secondo il metodo omeopatico, l'obiettivo della cura è la totalità della persona e solo secondariamente la cura delle malattie a livello organico. Per questo, si è già dimostrato (2,3) che nella metodologia omeopatica è utile porre tra gli obiettivi la valutazione - mediante appositi questionari - dei cambiamenti nella qualità di vita, oltre che la sintomatologia specifica della patologia in esame. Le differenze nel comportamento dei due gruppi sono interessanti e alcuni parametri che evidenziano differenze statisticamente significative in favore del gruppo 1 tendono a far ritenere che la terapia omeopatica aggiuntiva dia un migliore risultato della sola terapia convenzionale. Tuttavia, il suggerimento di una maggiore efficacia dell'approccio omeopatico non può divenire una conclusione certa, sia per il disegno osservazionale dello studio sia per le diversità già notate in partenza dei due gruppi di osservazione.

Va segnalato che il dato sulla qualità di vita è qualitativamente diverso nelle diverse dimensioni: in particolare è interessante il fatto che le dimensioni con maggiore risultato

in campo omeopatico siano quelle della “Salute in generale” e della “Vitalità”. A proposito di quest’ultimo parametro, è indicativo il fatto che la teoria e la prassi omeopatiche abbiano sempre puntato sulla attivazione della cosiddetta “energia vitale” (1,14,15) e quindi in questo settore dell’indagine clinica si verifica una notevole sovrapposizione di criteri tra due approcci medici spesso considerati come contrapposti.

Sia in riferimento ad alcuni parametri considerati dai questionari sulla qualità della vita (limitazioni di ruolo, funzioni sociali, problemi emotivi), sia in riferimento al consumo dei farmaci convenzionali, si è notato nel gruppo omeopatico una tendenza a non mantenere i netti miglioramenti dei primi sei mesi di terapia o persino a peggiorare. E’ difficile trovare un fattore clinico o psico-sociale che possa spiegare questa inversione di tendenza. I medici omeopati segnalano che in alcuni casi hanno notato un peggioramento subito dopo la vaccinazione antinfluenzale, ma si tratta di casi sporadici che possono solo rappresentare uno stimolo a ulteriori ricerche, che focalizzino la raccolta dei dati anche su questo aspetto.

In sintesi, questo studio ha permesso di ottenere i seguenti risultati:

1. E’ stato possibile curare omeopaticamente pazienti sotto monitoraggio diabetologico convenzionale, senza grossi problemi di compatibilità tra le due forme di terapia
2. Il metodo di reclutamento ha consentito di formare due gruppi sufficientemente simili quanto a gravità del punteggio DNS e dati elettromiografici, ma differenti per quanto riguarda altre variabili come la qualità di vita e il consumo farmaceutico. Verso il gruppo in terapia omeopatica si sono indirizzati pazienti con peggiore stato clinico in generale.
3. L’omeopatia non ha modificato significativamente il decorso delle neuropatia diabetica così come valutata secondo i parametri convenzionali.
4. Nel gruppo in omeopatia si sono riscontrati un maggior numero di miglioramenti, talora anche molto marcati, della sintomatologia, particolarmente quella dichiarata nel questionario sulla qualità della vita. L’entità ed il tipo dei miglioramenti ottenuti consentirà di programmare con maggiore precisione un eventuale studio randomizzato.

Bibliografia

1. Vithoulkas G. *The Science of Homeopathy*. New York: Grove Press Inc., 1980.
2. Pomposelli R, Codecà G, Bergonzi R, Andreoni C, Salvi G, Costini G, Piasere V, Bellavite P. Terapia omeopatica in pazienti con patologia artroreumatica. *Medicina Naturale* 2003; **13**: 44-50.
3. Muscari-Tomaioli G, Allegri F, Miali E, Pomposelli R, Tubia P, Targhetta A, Castellini M, Bellavite P. Observational study of quality of life in patients with headache, receiving homeopathic treatment. *Br. Hom. J.* 2001; **90**: 189-197.
4. Muscari Tomaioli G, Allegri F, Miali E, Pomposelli R, Tubia P, Bellavite P. Un protocollo per le cefalee. Studio osservazionale sul trattamento omeopatico di pazienti cefalalgici: risultati preliminari. *Medicina Naturale* 2000; 10 (2): 28-31..

5. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet.Med* 2002; **19**: 962-965.
6. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med.Care* 1992; **30**: 473-483.
7. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS?. *BMJ* 1993; **306**: 1440-1444.
8. Apolone G, Mosconi P, Ware JE, Jr. *Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e interpretazione dei risultati*. Milano: Guerini e Ass., 1997.
9. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 health survey: translation, validation and norming. *J.Clin.Epidemiol.* 1998; **51**: 1025-1036..
10. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; **305**: 160-164.
11. Walach H, Guthlin C. Effects of acupuncture and homeopathy: prospective documentation. Interim results. *Br.Homeopath.J* 2000; **89 Suppl 1**: S31-S34.
12. Everitt BS, Dunn G. *Statistical analysis of medical data*. London: Arnold, 1998.
13. Miller FG, Emanuel EJ, Rosenstein DL, Straus SE. Ethical issues concerning research in complementary and alternative medicine. *JAMA* 2004; **291**: 599-604.
14. Hahnemann CFS. *Organon of Medicine. Edited from the 5th and 6th edition (1842) by Joseph Reves*. Haifa.: Homeopress Ltd, 1994.
15. Teut M. Homeopathy between vital force and self-organization. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 2001; **8**: 162-167.