

NUTRACEUTICI IN OTORINOLARINGOIATRIA

Nutraceuticals in oto-rhino-laryngology

Antonio Pirodda, Gian Gaetano Ferri, Cristina Brandolini

Università di Bologna

Keywords

Rhinosinusitis
Head neck cancer
Labyrinth

Abstract

Otorhinolaryngology has become in time a multifaceted subject of study, including different topics as the common flogistic conditions of the higher airways, the head and neck oncology, the patho-physiology of the inner ear. Consequently, the related problems may be very different ranging from oncological, immunological and neurological aspects, without forgetting the dependence on systemic conditions related to hemodynamics. This scenario necessarily implies a certain lack of specificity of nutraceuticals proposed for treating oto-rhino-laryngological affections, that usually find their applications also on other districts, on the basis of generic anti-oxidant properties. Herein, the substances reported in the literature as useful in Oto-rhino-laryngology are reviewed according to a criterion that essentially considers the finalities for which they are proposed, even through a relatively generic and non-focused effect.

Introduzione

L'argomento del presente articolo è stato oggetto da parte nostra, in tempi relativamente recenti, di estensione di un capitolo inserito in un trattato collettaneo dedicato all'uso dei nutraceutici in medicina preventiva [1]: la premessa di tale capitolo, valida allora come ora, è che l'articolazione di contenuti della moderna Otorinolaringoiatria rende necessaria una precisa suddivisione dei problemi che la nutraceutica, a vari livelli, è chiamata ad affrontare. Riteniamo quindi ancora attuale quanto asserito nel 2011 circa la necessità di considerare separatamente elementi ad effetto genericamente antiflogistico, antineoplastico o neurotrofo. La considerazione è strettamente correlata alle peculiarità del distretto testa-collo, caratterizzato da una varietà anatomica, embriologica e funzionale di particolare rilievo: da qui la possibile genesi delle comuni affezioni (in massima parte di tipo flogistico acuto e cronico) riguardanti le prime vie aeree e digestive, ma anche di neoplasie con caratteristiche molto diverse per origine e gravità, e di manifestazioni patologiche a carico degli organi di senso che trovano maggiore affinità con problemi attinenti alla sfera neurologica.

Al proposito è necessario tenere presente anche che gli organi interessati non vanno considerati come un'entità a sé stante, ma nell'ambito di un contesto più ampio che coinvolge aspetti di varia natura (emodinamica, immunologica ecc.) e di ordine più generale.

In presenza della situazione descritta, e dell'effetto favorevole spesso non mirato dei principali nutraceutici, ci pare tuttora valida, quindi degna di essere riproposta nella trattazione, la suddivisione logica già proposta anni fa, basata sugli obiettivi che possono spingere a suggerire il ricorso a presidi del tipo considerato.

Protezione da flogosi delle prime vie aeree

Un primo elemento di fondamentale importanza è rappresentato dalla necessità di prevenire possibili alterazioni delle caratteristiche anatomo-funzionali della mucosa e delle strutture linfatiche dell'area considerata: a tal fine bisogna che l'aria respirata attraversi senza ostacoli le cavità nasali per potere essere riscaldata ed umidificata. Le classiche soluzioni saline, largamente usate non solo per il loro

La protezione delle vie aeree può essere potenziata dall'assunzione di alcuni complementi nutrizionali ad effetto immunostimolante e decongestionante.

blando effetto decongestionante ma anche per l'effetto terapeutico/profilattico relativo alla semplice rimozione del muco, rappresentano il primo, efficace presidio.

Per quanto riguarda preparati più specifici, l'immunostimolazione da parte dei probiotici è ben conosciuta ed è confermata da studi recenti [2], e analisi della letteratura ne confermano l'utilità sia nell'otite media [3] sia nella rinite allergica [4]. Ancora sulla rinite allergica è riferito un effetto benefico della spirulina [5]; la stessa fonte (revisione della letteratura internazionale riguardante studi sull'uomo in vivo) riporta l'utilità di complessi multivitaminici e olio di fegato di merluzzo per sinusite ed otite media cronica e della bromelina per sinusite acuta [5].

Le segnalazioni riguardo all'utilità del miele non sono molto numerose: riproponiamo quanto in precedenza segnalato circa la non evidente utilità nel trattamento della tosse aspecifica [6]; è invece confermato da studi recenti l'effetto benefico sul microambiente delle vie respiratorie di derivati della propoli (segnatamente, estere feniletilico dell'acido caffeico) [7].

La curcumina, il resveratrolo, i fosfolipidi della soia, lo zinco, il selenio e la vitamina D sono riportati come elementi associabili ad una ridotta infiammazione delle vie aeree [8]; bisogna ricordare, per lo zinco, la citata possibilità di effetti indesiderati come nausea e vomito [9]. Anche la classicamente conosciuta vitamina C, a dosi di 1/2 g/die, è confermata come elemento in grado di ridurre la durata dei sintomi del raffreddore [10]. Infine bisogna citare la melatonina, che esercita un'attività di modulazione immunitaria attraverso specifici recettori presenti nelle cellule immunocompetenti [11].

Azione coadiuvante antineoplastica nel distretto testa-collo

In termini generali, si deve richiamare l'attenzione sulle frequenti carenze nutrizionali dei pazienti affetti da neoplasie del distretto, anche in conseguenza delle abitudini voluttuarie presenti tra i più rappresentativi fattori di rischio (fumo ed alcool). Condizioni caratterizzate da malnutrizione (riportata nel 40-50% dei casi [12]) possono essere corrette adeguando di conseguenza il regime alimentare o integrando la dieta. È interessante al proposito un recente studio di coorte [13] che indica per la vitamina C una correlazione inversa statisticamente significativa con il carcinoma della testa e del collo, mentre riporta risultati non significativi per vitamina E, α -carotene, β -carotene, licopene (peraltro diffusamente citato in letteratura come anticarcinogenetico) e luteina più zeaxantina. Secondo lo stesso studio, l'associazione tra vitamina E e carcinoma del distretto è modificata dall'abitudine all'assunzione di alcool.

Per quanto riguarda il sopra citato effetto immunomodulatore della melatonina, questo è considerato anche in ambito di terapia antineoplastica [11]: il dato non è riferito dagli autori ai tumori del distretto testa-collo; tuttavia, dal momento che si riporta un effetto antiangiogenetico dell'ormone [11], un'applicazione del principio anche a questi appare del tutto attendibile.

Con finalità relative a localizzazioni più specifiche, è inoltre riportata l'utilità dello zinco nel carcinoma rinofaringeo trattato con associazione radio-chemioterapica, attraverso una pluralità di meccanismi adjuvanti [14].

Fattori nutraceutici considerati promettenti per la chemoprevenzione dei tumori del distretto testa-collo sono infine la curcumina, la cui biodisponibilità è aumentata dall'assorbimento transmucoso [15], il the verde e il resveratrolo [16].

Nell'ambito degli effetti indesiderati, non bisogna dimenticare la possibilità di un incremento del rischio emorragico, che può accompagnare l'uso di preparati erboristici utilizzati in casi di neoplasia del distretto testa-collo [17].

Azione su disordini uditivi e vestibolari

I disturbi riferibili all'orecchio interno possono essere contrastati dall'uso di sostanze ad azione antiossidante o con effetto anti-vertigine.

L'abbondanza di proposte di nutraceutici per il trattamento di disturbi riferibili all'orecchio interno è anche, sicuramente, dovuta alla perdurante assenza di un farmaco mirato al loro trattamento. L'architettura, la vascolarizzazione terminale, la strettissima dipendenza da processi che richiedono un costante e cospicuo dispendio energetico, la sostanziale incapacità di rigenerazione rendono il labirinto particolarmente esposto a potenziali danni; questi possono derivare da una serie di fattori come traumi acustici e meccanici, agenti infettivi o tossici, manifestazioni ischemiche di origine organica o disfunzionale; bisogna inoltre considerare lo stesso processo degenerativo ed involuti-

vo, supportato da vari fattori, derivante dall'invecchiamento di un organo che, di fatto, non ha ricambio. Nel trattare per la prima volta l'argomento [1], abbiamo sottolineato una tendenza alla suddivisione delle proposte nutraceutiche rivolte al labirinto in base all'azione sul singolo sintomo o sul singolo fenomeno, con frequenti sovrapposizioni: abbiamo di conseguenza osservato come la comune attività antiossidante non si potesse circoscrivere ad un solo comparto o ad un solo agente eziologico. Una riflessione a distanza ci induce attualmente a ricordare le differenze tra sintomi uditivi, in gran parte riferibili in questo contesto alla coclea, e sintomi vestibolari, in ogni caso più facilmente correlabili ad influssi da parte del circolo sistemico [18]; permangono in ogni caso tendenziali, inevitabili sovrapposizioni.

Azione sulla sfera uditiva

È diffusamente conosciuto il ruolo benefico degli antiossidanti. Tra questi, i preparati vitaminici sono stati proposti per il trattamento dell'acufene idiopatico [19] e dell'ipoacusia improvvisa idiopatica [20]. Per la stessa affezione è considerata utile l'associazione tra vitamina E e vitamina C [21]; è citato l'effetto fondamentale della vitamina C nel riciclare i radicali ossidati di vitamina E alla forma ridotta, antiossidante [22]. La stessa vitamina E è riportata in letteratura come attiva a contrastare la tossicità da glutammato [23], come il coenzima Q10 [24]; più recenti conferme sono state prodotte sull'utilità del coenzima Q10 ter [25]. È anche riportato un effetto protettivo dell'acido ascorbico verso il danno da trauma acustico [26], mentre uno studio più recente estende le indicazioni all'assunzione di vitamina C al contrasto della presbiacusia [27]. Al contrario, un'indagine ancor più recente riporta un maggiore rischio di perdita uditiva a carico del sesso femminile correlato sempre all'assunzione di vitamina C; lo stesso studio evidenzia un rischio diminuito dall'incremento di β -carotene, β -cryptoxantina e folati [28]. È riportata come utile a scopo otoprotettivo anche la somministrazione di acido alfa-lipoico [29], di N-Acetilcisteina e acetil-L-carnitina [30] e di melatonina [31], mentre l'associazione di vitamina A, C ed E con magnesio è considerata in grado di ridurre il danno da rumore [32].

Relativamente di recente sono stati inoltre proposti cereali a speciale processazione per il trattamento della malattia di Ménière, sulla base di una funzione antisecretoria: non esiste in merito una letteratura particolarmente corposa ed i risultati riportati non sono univoci [33-35]. Più recentemente è stata proposta dal nostro gruppo una possibile azione benefica da parte degli acidi grassi polinsaturi omega-3, sulla base di un razionale di protezione della membrana cellulare e modulazione del microcircolo insite nelle caratteristiche della sostanza [36]. È abbondantemente citato in letteratura l'effetto ototropo del *Gingko biloba*, mentre più recentemente è stato proposto il ginseng rosso coreano per il trattamento degli acufeni [37].

Oltre al beneficio di associazioni di antiossidanti, bisogna tenere presente la possibilità di un'azione nociva: ad esempio, una combinazione contenente ferro, rame o manganese può creare problemi di interazione con la vitamina C, con la formazione di radicali liberi in eccesso [38]. Le stesse vitamine A, B, C, D, E non sono considerate prive di effetti potenzialmente dannosi, così come il selenio [39].

Azione sulla sfera vestibolare

La complessità del sistema vestibolare nel suo insieme, e la possibile dipendenza del sintomo vertigine sia da disordini centrali sia da malfunzione dell'orecchio interno, rendono difficile una definizione specifica dei preparati nutraceutici proposti con finalità antivertiginose. Tra questi, il *Vertigoheel*, composto omeopatico multifattoriale di origine erboristica, animale e minerale, è riportato avere un buon livello di evidenza di effetto [5], verosimilmente in rapporto ad una descritta azione sostanzialmente vasodilatatrice [40]. Ancora, il *Gingko biloba* è diffusamente citato in letteratura, ed è tuttora ritenuto valido per casi selezionati di vertigine [41], mentre la vitamina D è stata proposta come utile trattamento per la vertigine parossistica benigna [42].

Va infine ricordato l'uso piuttosto abituale del complesso polivitaminico B in funzione neurotrofica; è anche da citare, ovviamente, la continuità anatomica con il labirinto anteriore che rende teoricamente più o meno tutti i preparati cocleotrofici potenzialmente adatti anche a trattare il comparto vestibolare.

Considerazioni conclusive

Come si può facilmente evincere da questa breve revisione, le sostanze ed i preparati variamente proposti non si propongono di costituire un rimedio di indiscutibile ed assoluta efficacia ma piuttosto un aiuto verso il ripristino di condizioni di soddisfacente omeostasi: non sembra esistere, in Otorinolaringoiatria, un preparato nutraceutico che di per sé fornisca risposte in tutto e per tutto soddisfacenti. È inoltre da ricordare come la situazione possa essere complicata dalla possibile trasformazione di antiossidanti in pro-ossidanti in dipendenza dalla dose, come già riportato in tempi non recenti [43]. Su queste basi è sicuramente da preferire il ricorso con mire “terapeutiche” (particolarmente verosimile nei confronti di condizioni prive di una terapia mirata) a sostanze che non interferiscano né con medicinali, né con precise condizioni patologiche. Resta comunque opportuno conoscere gli effetti benefici adiuvanti delle sostanze nutraceutiche ed applicare queste conoscenze soprattutto ad una corretta ed equilibrata alimentazione, anche ai fini del mantenimento di una condizione di benessere che può essere minacciata da abitudini consolidate ma non sottoposte ad un’attenzione sufficiente ad un’utile tutela della salute.

Box Nutraceutici: principali composti attivi in otorinolaringoiatria e loro indicazioni.	
COMPOSTO ATTIVO	INDICAZIONI PROPOSTE IN LETTERATURA
Acetil-L-carnitina	Trattamento orecchio interno
Acido alfa-lipoico	Trattamento orecchio interno
Beta-carotene	Trattamento orecchio interno
Bromelina	Sinusite acuta
Coenzima Q10 ter	Trattamento orecchio interno
Curcumina	Flogosi prime vie aeree, prevenzione antineoplastica
Fosfolipidi della soia (lecitina di soia)	Flogosi prime vie aeree
Gingko biloba	Trattamento orecchio interno
Magnesio	Trattamento orecchio interno
Melatonina	Possibile coadiuvante antineoplastico non specifico
N-Acetilcisteina	Trattamento orecchio interno
Omega 3	Trattamento orecchio interno
Propoli	Flogosi prime vie aeree
Resveratrolo	Flogosi prime vie aeree, prevenzione antineoplastica
Selenio	Flogosi prime vie aeree
Spirulina	Flogosi prime vie aeree (rinite allergica)
Vitamina A	Trattamento orecchio interno
Complesso vitaminico B	Trattamento orecchio interno (generico effetto neurotrofo)
Vitamina C	Flogosi prime vie aeree, possibile coadiuvante antineoplastico non specifico, trattamento orecchio interno
Vitamina D	Flogosi prime vie aeree, vertigine posizionale parossistica benigna
Vitamina E	Trattamento orecchio interno
Zinco	Flogosi prime vie aeree, possibile coadiuvante antineoplastico non specifico (carcinoma della rinofaringe in chemio-radioterapia)

Bibliografia

- [1] Pirodda A, Ferri GG. Nutraceutici in Otorinolaringoiatria. In: Borghi C, Cicero AFG. Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva. Bononia University Press, Bologna 2011; 221-30.
- [2] Ghoneum M, Felo N, Agrawal S, Agrawal A. A novel kefir product (PFT) activates dendritic cells to induce CD4+T and CD8+T cell responses in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015; 28: 488-96.
- [3] Marom T, Marchisio P, Tamir SO, Torretta S, Gavriel H, Esposito S. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e2695.
- [4] Guvenc IA, Muluk NB, Mutlu FS, Eski E, Altintoprak N, Oktemer T, Cingi C. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis?: A comprehensive systematic review and meta analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016 Jul 20. [Epub ahead of print].
- [5] Karkos PD, Leong SC, Arya AK et al. "Complementary ENT": a systematic review of commonly used supplements. *J Laryngol Otol.* 2007; 121: 779-82.
- [6] Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD007523.
- [7] Ma Y, Zhang JX, Liu YN, Ge A, Gu H, Zha WJ, Zeng XN, Huang M. Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway. *Free Radic Biol Med.* 2016; 101: 163-75.
- [8] Tenero L, Piazza M, Zanoni L, Boldini A, Peroni D, Piacentini GL. Antioxidant supplementation and exhaled nitric oxide in children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37: e8-13.
- [9] Marshall I. Zinc for the Common Cold. *Cochrane Data-base of Syst Rev* 2000 (2):CD001364. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD001364.
- [10] Douglas R, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2):CD000980. Update in *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: CD000980.
- [11] Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology.* 2008; 85: 335-53.
- [12] Roca-Rodríguez MM, García-Almeida JM, Lupiáñez-Pérez Y, Rico JM, Toledo M, Alcaide-Torres J, Cardona F, Medina JA, Tinahones FJ. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. *Oncol Rep.* 2014; 31: 405-14.
- [13] De Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 420-32.
- [14] Lin Y-S, Lin L-C, Lin S-W. Effects of Zinc Supplementation on the Survival of Patients Who Received Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Follow-Up of a Double-Blind Randomized Study With Subgroup Analysis. *Laryngoscope.* 2009; 119: 1348-52.
- [15] Latimer B, Ekshyyan O, Nathan N, Moore-Medlin T, Rong X, Ma X, Khandelwal A, Christy HT, Abreo F, McClure G, Vanchiere JA, Caldito G, Dugas T, McMartin K, Lian T, Mehta V, Nathan CA. Enhanced Systemic Bioavailability of Curcumin Through Transmucosal Administration of a Novel Microgranular Formulation. *Anticancer Res.* 2015; 35: 6411-8.
- [16] Zlotogorski A, Dayan A, Dayan D, Chaushu G, Salo T, Vered M. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer: II. Green tea extracts and resveratrol. *Oral Oncol.* 2013; 49: 502-6.
- [17] Molassiotis A, Ozden G, Platin N et al. Complementary and alternative medicine use in patients with head and neck cancers in Europe. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006; 15: 19-24.
- [18] Pirodda A, Brandolini C, Raimondi MC, Rinaldi ER, Borghi C. Inner ear acute damages and cardiocirculatory system: A case of sudden sensorineural hearing loss followed up by a 26-year cardiovascular and audiological monitoring. *Acta Medica Mediterr.* 2016; 32: 863-4.
- [19] Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant Therapy in Idiopathic Tinnitus: Preliminary Outcomes. *Archiv Med Res.* 2007; 38: 456-9.
- [20] Hatano M, Uramoto N, Okabe Y et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: *Acta Otolaryngol.* 2008; 128: 116-21.
- [21] Heinrich U-R, Fischer I, Brieger J et al. Ascorbic Acid Reduces Noise-Induced Nitric Oxide Production in the Guinea Pig Ear. *Laryngoscope.* 2008; 118: 837-42.
- [22] Niki E. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Ann NY Acad Sci.* 1987; 498: 186-99.
- [23] Schubert D, Kimura H, Maher P. Growth factors and vitamin E modify neuronal glutamate toxicity. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89: 8264-7.
- [24] Sandhu JK, Pandey S, Ribocco-Lutkiewicz M. Molecular mechanisms of glutamate neurotoxicity in mixed cultures of NT2-derived neurons and astrocytes: protective effect of coenzyme Q10. *J Neurosci Res.* 2003; 72: 691-703.
- [25] Staffa P, Cambi J, Mezzedimi C, Passali D, Bellussi L. Activity of coenzyme Q 10 (Q-Ter multicomposite) on recovery time in noise-induced hearing loss. *Noise Health.* 2014; 16: 265-9.
- [26] Mc Fadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2005; 202: 200-8.
- [27] Kang JW, Choi HS, Kim K, Choi JY. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 1407-13.
- [28] Curhan SG, Stankovic KM, Eavey RD, Wang M, Stampfer MJ, Curhan GC. Carotenoids, vitamin A, vitamin C, vitamin E, and folate and risk of self-reported hearing loss in women. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 1167-75.
- [29] Kim J, Cho HJ, Sagong B, Kim SJ, Lee JT, So HS, Lee IK, Kim UK, Lee KY, Choo YS. Alpha-lipoic acid protects against cisplatin-induced ototoxicity via the regulation of MAPKs and proinflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449: 183-9.
- [30] Coleman JK, Kopke RD, Liu J, Ge X, Harper EA, Jones GE, Cater TL, Kackson RL. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hearing Res.* 2007; 226: 104-13.
- [31] Ye LF, Tao ZZ, Hua QQ et al. Protective effect of melatonin against gentamicin ototoxicity. *J laryngol Otol.* 2009; 123: 598-602.
- [32] Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamin A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma *Free Radic Biol Med.* 2007; 42: 1454-63.
- [33] Hanner P, Rask-Andersen H, Lange S, Jennische E. Antisecretory factor-inducing therapy improves the clinical outcome in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2010; 130: 223-7.
- [34] Leong SC, Narayan S, Lesser TH. Antisecretory factor-inducing therapy improves patient-reported functional levels in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013; 122: 619-24.
- [35] Ingvarsdn CJ, Klokke M. Antisecretory therapy with no improvement in functional level in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2016; 136: 232-5.
- [36] Borghi C, Pirodda A. Omega-3 fatty acids: a promising possible treatment for Meniere's disease and other inner ear disorders of unknown origin? *Med Hypotheses.* 2012; 79: 468-70.

- [37] Kim TS, Lee HS, Chung JW. The Effect of Korean Red Ginseng on Symptoms and Quality of Life in Chronic Tinnitus: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *J Audiol Otol.* 2015; 19: 85-90
- [38] Haase GM, Prasad KN, Cole WC, Baggett-Strehlau JM, Wyatt SE. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders: concept, rationale and evidence. *Am J Otolaryngol.* 2011; 32: 55-61.
- [39] Soni MG, Thurmond S, Miller ER 3rd, Spiggs T, Bendich A, Omaye ST. Safety of Vitamins and Minerals: Controversies and Perspective. *Toxicol Sci.* 2010; 118: 348-55.
- [40] Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 46: 23-35.
- [41] Laccourreye O, Werner A, Laccourreye L, Bonfils P. Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016; pii: S1879-7296(16)30191-0.
- [42] Büki B, Ecker M, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses.* 2013; 80: 201-4.
- [43] Takahashi O. Haemorrhagic toxicity of a large dose of alpha-, beta-, gamma- and delta tocopherols, ubiquinone, beta-carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in the rat. *Food chem toxicol.* 1995; 33: 121-8.