

PUBBLICAZIONE TRIMESTRALE RISERVATA AI MEDICI

la Medicina Biologica

RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA FISIOLÓGICA DI REGOLAZIONE

3/20

NUMERO 165

www.medibio.it



ANNO XXXVIII N° 3 LUGLIO-SETTEMBRE 2020

 **Guna**
e d i t o r e

ISSN: 1125-6834 Prezzo: € 8,00



L. Milani

UBICHINON COMPOSITUM BOOSTER DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA – LA FUCINA DELLA CELLULA

*L'energia è materia liberata,
la materia è energia in attesa di accadere.*

William McGuyre Bryson (scrittore, 1951 -)

ATMUNGSFERMENT – L'ENZIMA GIALLO

Atmungsferment (Fermento respiratorio), base enzimatica della Respirazione Cellulare (RC), è il termine coniato da **Otto Heinrich Warburg** (Friburgo in Brisgovia, 1883 - Berlino, 1970) per definire – secondo le conoscenze del tempo – struttura, organizzazione e funzione della Catena Respiratoria endocellulare (Warburg, 1928).

Dopo circa 30 anni, gli statunitensi Chance & Williams (1956) elaborarono un articolo storico di 70 pagine in cui venivano descritti quasi tutti i particolari circa il trasporto degli elettroni attraverso la membrana interna dei **mitocondri (Mit)**, come già parzialmente individuato da Martius (1954), culminante nella sintesi di ATP, l'unica "moneta energetica" riconosciuta spendibile dagli Eucarioti. – Al tempo si riteneva che l'ATP

fosse unicamente il substrato terminale della RC; i dettagli di come l'ATP (Adenosina Trifosfato) venga sintetizzata e – conseguentemente – di come si attui la Fosforilazione Ossidativa (FO) sono stati definiti attraverso la cosiddetta "Teoria chemiosmotica" (vedi **TAB. 1** - Didascalia) da **Peter Mitchell** (Mitchell, 1961), Premio Nobel per la Chimica - 1978.



O.H. Warburg nel Laboratorio di Fisiologia cellulare del Kaiser Wilhelm Institute (attualmente Max Planck Institute) - Berlino, di cui fu Direttore dal 1931 al 1953. – In questo Laboratorio, Warburg scoprì il Fermento respiratorio cellulare, il cosiddetto enzima giallo.

L'Aut. cit. chiari – inoltre – il ruolo fondamentale del Magnesio e del Naftochinone (Dimetil-Naftochinone) nei processi ossido-riduttivi mitocondriali (vedi dopo).

– La RC può realizzarsi anche in assenza di Mg^{++} , ma solo per breve tempo; l'assenza o la scarsità di Mg^{++} provoca alterazioni distruttive dei Mit (Baltscheffsky, 1955), così come la carenza di Naftochinone porta al blocco della RC (NdA: non a caso nel medicinale *low dose multicomponent-multitarget-multitask* Ubichinon compositum, Reckeweg e Collaboratori includono rispettivamente Magnesium gluconicum D10 e Naphthochinon D10).

Punti di “aggancio” degli unitari *low dose* dinamizzati componenti Ubichinon compositum nelle tappe metaboliche della Catena Respiratoria, Fosforilazione Ossidativa, Glicolisi e Ciclo di Krebs. La Tabella consente, per la prima volta in letteratura medico-scientifica, di razionalizzare sinotticamente il posizionamento dei singoli unitari per la migliore comprensione formulativa e terapeutica di Ubichinon compositum, compreso l'importante effetto anti-ROS. Nonostante l'apparente complessità, gli eventi biochimico-energetici che occorrono nella Catena Respiratoria (Catena o Cascata di trasporto degli elettroni) coinvolgono solo pochi gruppi proteici (Complessi I, II, III, IV), l'Ubichinone (Coenzima Q = CoQ) ed il Citocromo c (Cyt c). La Fosforilazione Ossidativa è assegnata ad un'unica molecola, l'ATP sintasi.

– Durante il trasporto degli e⁻, i protoni (H⁺) liberati dal NADH + H⁺ (Ciclo di Krebs) + quelli liberati dal FADH₂ (prevalentemente dalla β ossidazione degli Acidi grassi) [entrambi si svolgono nella matrice mitocondriale] vengono “pompati” dalla matrice mitocondriale nello spazio intermembrana del mitocondrio, producendo – così – un alto gradiente protonico (accumulo di energia potenziale).

L'energia chimica potenziale viene utilizzata dall'ATP sintasi per produrre ATP che, scindendosi in ADP + Pi (Fosforo inorganico) grazie all'ATPasi, libera energia chimica che è utilizzata come *moneta energetica* da spendere nello svolgimento di tutte le funzioni vitali.

► Una menzione particolare è rivolta alla molecola dell'ATP sintasi. Questa macromolecola è costituita da 2 motori (F₀ e F₁) collegati tra essi da un rotore (R), a propria volta collegato ad un asse (A). Il primo motore (F₀) viene avviato dal flusso di H⁺ che attraversa la membrana interna dall'alto al basso per riequilibrare il gradiente transmembrana (Teoria chemiosmotica di Mitchell). Tale flusso protonico fa girare R, a propria volta collegato ad A. Quest'asse si inserisce nel secondo motore (F₁) che, ruotando, genera 3 molecole di ATP ad ogni giro.

– In Natura... a uguale forma... uguale funzione.

L'ATP sintasi ha forma molto simile alla dinamo di una bicicletta che trasforma energia cinetica in elettricità.

La RC è la *condicio sine qua non* affinché le sostanze nutritive (Carboidrati 6C, Acidi grassi ed alcune Proteine) + Ossigeno producano, attraverso la reazione $\text{NAD} \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$, gli elementi riducenti necessari per *far partire* la macchina metabolico-energetica della Catena Respiratoria.

– In sintesi, durante la Glicolisi, da Carboidrato 6C a Piruvato si producono 2 NADH + H⁺; altri 2 NADH + H⁺ sono prodotti nel passaggio 2 Piruvato → 2 Acetil-CoA; ulteriori 6 NADH + H⁺ durante lo svolgimento dei 2 giri del Ciclo di Krebs (CK) (tappa Isocitrato-Ossalosuccinato; tappa α-ketoglutarato-Succinil-CoA; tappa Malato-Ossalacetato) (vedi TAB. pag. 7) per un totale netto di 10 NADH + H⁺.

Saranno questi NADH + H⁺ ad *entrare* nel Complesso mitocondriale I (NADH Deidrogenasi) della CR (TAB. 1) e a trasferire i primi 4 H⁺ nello spazio intermembrana dei Mit, iniziando – così – a produrre un gradiente elettrochimico protonico.

• NADH + H⁺ può essere considerato il “serbatoio” di Idrogeno, così come ATP è del Fosfato attivo.

– La cellula neoplastica utilizza la Glicolisi come fonte di energia più della sua corrispondente normale. La quantità di energia prodotta da una cellula neoplastica è di soli 2 ATP, quantità sicuramente insufficiente per il fabbisogno della cellula che – così – è “forzata” a duplicarsi e a rimpicciolirsi.

DO UT DES

– LA TEORIA ENDOSIMBIOTICA

I Mit sono organuli intracellulari presenti in tutte le cellule eucariote, localizzati prevalentemente alla periferia in prossimità della membrana cellulare, in forma e numero molto variabili, mediamente da 1500 negli epatociti a meno di una decina nei condrociti e – ancor meno – nelle piastrine. Tendenzialmente reniformi, cilindrici o rotondeggianti (Ross et Al., 2015), i Mit esibiscono 2 membrane, una esterna liscia,

l'altra interna variamente ripiegata a formare **creste** (FIG. 1).

– I Mit cambiano costantemente forma attraverso cicli di fusione in cui si combinano e si allungano, formando una pseudorete, e di fissione in cui si dividono e si restringono (FIG. 2). Mediamente i Mit vanno incontro a 5 fusioni/fissioni ogni ora (Twig et Al., 2008). Difetti di questi 2 cicli sono implicati nello Spettro autistico, nella Malattia di Alzheimer-Perusini e nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (Lorenz & Prigione, 2017). Per l'estrema variabilità morfologica non è agevole valutare le loro dimensioni reali (Song et Al., 2008), riportate tra 0,5 e 3 μm (Tobias et Al., 2018).

Forma e numero variano in funzione delle richieste energetiche della cellula, dei ritmi circadiani (Cornélissen et Al., 2018) e – di conseguenza – durante le fasi della vita.

All'interno del Mit è presente una matrice organoletticamente più densa del citoplasma cellulare contenente ribosomi, DNA circolare (**DNAMit**) e tutti i substrati, enzimi e cofattori del CK e della β-ossidazione degli Acidi grassi.

– Le due membrane sono separate da uno **spazio intermembrana** in cui avviene lo stoccaggio di ioni H⁺.

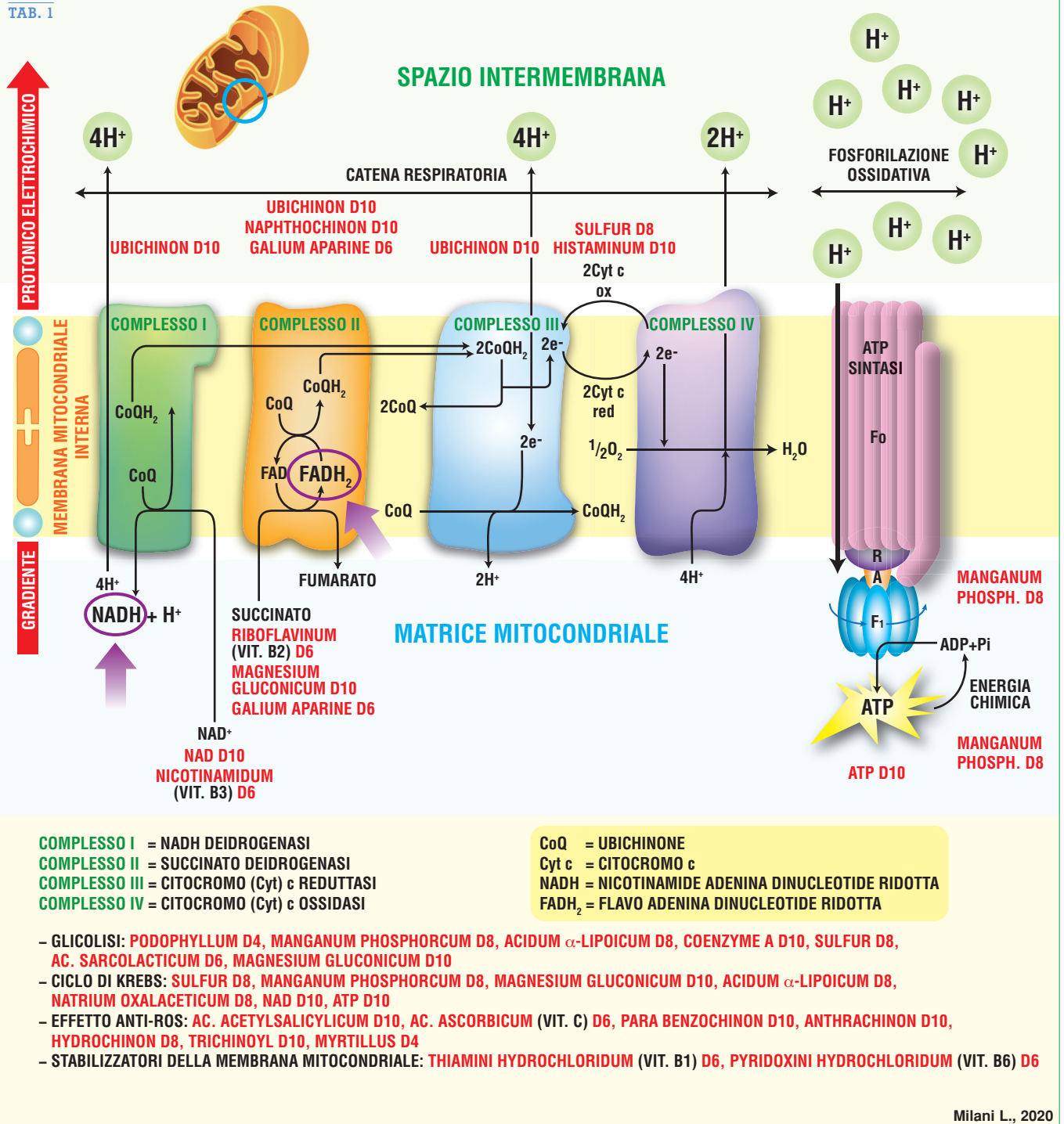
Nella matrice mitocondriale occorrono il CK e la β-ossidazione degli Acidi grassi che produce **FADH₂** (Flavo Adenina Dinucleotide ridotta).

Anche durante lo svolgimento del CK vengono prodotti 2 FADH₂ (1 per giro) nella tappa Succinato-Fumarato (TAB. 2) [NdA: in un mio elaborato (Milani, 2020), ho omesso volutamente in Tab. 1 la sintesi di FADH₂ perché il FADH₂ era ininfluente per gli scopi della trattazione e per esigenze grafiche]. Il FADH₂ *entra* nel Complesso mitocondriale II; questo Complesso – definito anche Succinato Deidrogenasi – altro non è se non l'enzima di conversione da Succinato a Fumarato nel CK (TAB. 2). Il Complesso II è l'unico dei IV a non pompare H⁺ nello spazio intermembrana.

Il Mit presenta quasi tutte le proprietà morfologiche e funzionali dei batteri.

– Le principali sono: **1)** doppia membrana; **2)** divisione per

TAB. 1



scissione (fissione) binaria (FIG. 2); 3) presenza di Cardiolipina sulla membrana esterna; 4) assenza di Colesterolo nella membrana interna; 5) DNA circolare a doppia elica. Differentemente da come si riteneva (Lenaz, 1998) il DNAmi è una struttura complessa; la sua replicazione è ancora oggetto di studio (Holt & Reyes, 2012). Il DNAmi codifica per una ventina di proteine redox, tutte quelle che partecipano nella Catena Respiratoria e nella FO; 6) Ribosomi più piccoli rispetto a quelli degli Eucarioti. I ribosomi del Mit sono molto simili a quelli batterici, nella morfologia e nella struttura

(O'Brien, 2003); 7) Assenza di istoni, proteine associate al DNA e compattanti il DNA stesso per contenerlo in un volume limitato come quello nucleare; 8) assenza di nucleo.

• Il DNAmi viene ereditato solo per via matrilineare poiché durante il processo di fecondazione i Mit del flagello dello spermatozoo, che avevano fornito energia per la mobilità del gamete, vengono persi con il flagello.

– Il DNAmi è cruciale negli studi di Genetica delle Popolazioni [Menozi et Al., 1994; "Eva mitocondriale" (Cann et Al., 1987; Sykes, 2001; Wells, 2003)], nell'Evoluzionismo

(Wallace, 2016) e nelle Scienze forensi (Ricci *et Al.*, 2006; Melton *et Al.*, 2012).

– Da quanto sopra, appare evidente che i Mit presentino spiccate caratteristiche morfologiche e requisiti funzionali di autonomia, da cui è originata la **Teoria Endosimbiotica**.

• Già nel 1883 il botanico tedesco Andreas Schimper, mentre studiava gli organelli plastidici (NdA: i Plastidi sono gli equi-

valenti dei Mit nei Vegetali), li osservò dividersi per fissione binaria; il processo appariva identico alle modalità in cui i batteri si dividono (vedi FIG. 2).

In seguito, Konstantin Mereschkowski (1905) constatò che i Mit non possono vivere isolati, fuori dalla cellula ospitante.

– La Teoria Endosimbiotica (Margulis & Sagan, 1986), attualmente ampiamente accettata (Martin & Müller, 2007), ha soppiantato la previa ipotesi autogena che suggeriva che i Mit fossero derivati da uno *splitting* del DNA nucleare delle cellule eucariote. La Teoria Endosimbiotica sostiene che i Mit siano stati originariamente Procarioti in grado, una volta inglobati nelle cellule eucariote, di implementarne i meccanismi ossidativi impossibili o molto scarsi, evolvendo in endosimbionti. Il protomitochondrio era probabilmente un Procariote affine al Gen. *Rickettsia* (Emelyanov *a;b*, 2001; Archibald, 2014).
– Una ricerca d'avanguardia (Thrash *et Al.*, 2011) ha permesso di individuare un batterio marino attuale che condivide un antenato comune da cui discendono i Mit, il Clade SAR11.

Si stima che questa simbiosi sia avvenuta da **1,7 a 2 miliardi** di anni fa (Feng *et Al.*, 1997; Emelyanov *a;b*, 2001).

– L'endosimbiosi è una particolare forma di simbiosi nella quale un organismo unicellulare vive all'interno di una cellula ospitante con reciproco beneficio: *do ut des* = simbiosi mutualistica. Il vantaggio per la cellula eucariote è stato l'acquisizione di una potente macchina energetica di cui non disponeva [i Mit sono stati definiti "*powerhouse of the cell*" (centrale elettrica della cellula) (Siekevitz, 1957)].

Il vantaggio per il piccolo Procariote è stato quello di essere protetto dalla membrana selettiva di una cellula eucariote, completamente isolato da un ambiente competitivo.

È molto probabile che nella *notte dei tempi* i Procarioti siano stati parassiti intracellulari divenuti in seguito simbionti delle cellule eucariote ancora anaerobie (Goebel *et Al.*, 2001).

"La vita non conquistò il Globo attraverso la lotta, ma attraverso la cooperazione" (Sagan, 1967).

– Quest'affermazione è apparentemente in contrasto con le riconosciute teorie Neo-Darwiniste (Kutschera *et Al.*, 2004). In realtà è un'ulteriore conferma del Neo-Darwinismo: adattamento all'ambiente significa – *in primis* – avvantaggiarsi delle mutate condizioni ambientali e la simbiosi Procariote-Eucariote ne è un esempio paradigmatico!

L'espressione genica del DNAMit è – tuttavia – regolata dal DNA nucleare della cellula ospitante.

Cooperazione... ma anche controllo reciproco.

IL POTERE IMPREVEDIBILE DEI MITOCONDRI

I Mit, dividendosi e ricombinandosi, emettono segnali chimici (Finkel, 2012; Pellegrino *et Al.*, 2013; Chandel, 2014) che

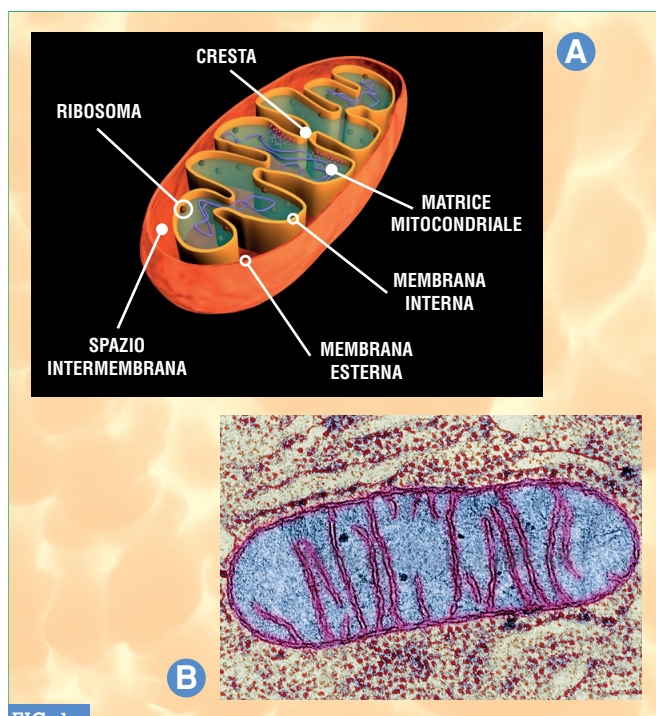


FIG. 1

I mitocondri, presenti solo nelle cellule eucariote (provviste di nucleo), sono la centrale elettrica-energetica della cellula.

A – Anatomia schematica di un mitocondrio; B – Sezione orizzontale di mitocondrio epatico colorato al microscopio elettronico a trasmissione (TEM). Ingrandimento x 20.000.

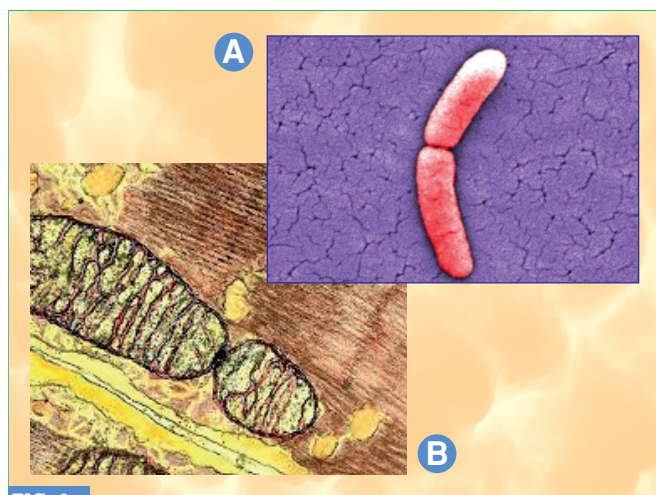
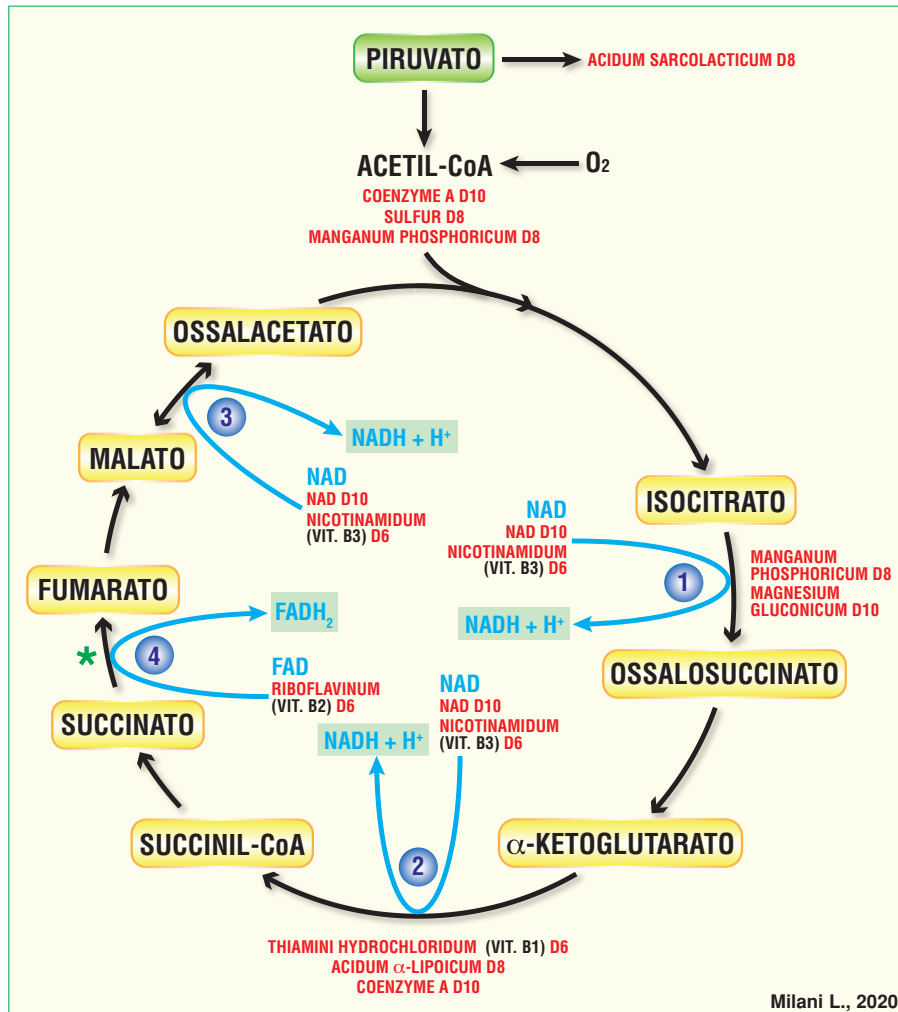


FIG. 2

Come i Batteri (A), i mitocondri (B) si dividono per fissione binaria.

– Questo processo occorre mediamente ogni 12-15 minuti, ≈ 3 milioni di volte durante il corso della vita umana media, mantenendo sempre il medesimo corredo genetico (DNAMit) ereditato dalla madre.



TAB. 2

Ultima tappa della Glicolisi (Piruvato) e Ciclo di Krebs.

– In Tabella sono indicate solo le 3 tappe (1, 2, 3) che portano alla formazione di $NADH + H^+$ e l'unica tappa che porta alla formazione di $FADH_2$ (4).

$NADH + H^+$ entra nel Complesso mitocondriale I (TAB. 1) ed avvia, unitamente al CoQ (Ubichinone), la Catena Respiratoria = Catena di Trasporto degli elettroni; $FADH_2$ entra nel Complesso mitocondriale II = Succinato Deidrogenasi (enzima di conversione Succinato-Fumarato nel Ciclo di Krebs) e – sempre unitamente al CoQ (Ubichinone) – prosegue nella funzione.

In rosso sono indicati gli unitari inclusi in Ubichinon compositum che svolgono un ruolo di supporto a substrati, enzimi e cofattori del Ciclo di Krebs, fase preparatoria della Fosforilazione Ossidativa.

* La tappa Succinato-Fumarato è catalizzata dalla Succinato Deidrogenasi = **COMPLESSO II** della Catena Respiratoria.

– In tal modo il Ciclo di Krebs si *innesta* temporaneamente nella Catena Respiratoria.

regolano alcune attività cellulari, compresa la neo-neurogenesi (Son & Han, 2008; Arrázola *et al.*, 2019; Khacho *et al.*, 2019). – Inoltre: **1)** controllano lo sviluppo ed il destino delle cellule staminali (Buckowiecki *et al.*, 2014; Prieto & Torres, 2017); **2)** sono fondamentali nei fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi) per eliminare le cellule dai Tessuti [per questo “compito” è cruciale il ruolo del Citocromo c (vedi dopo) (Chandel, 2014)]; **3)** nei processi di RC rilasciano Specie Reattive dell'Ossigeno (**ROS**) come Perossido d'Idrogeno, Ossigeno singoletto e Radicali idrossilici (Negre-Salvayre *et al.*, 1997; Murphy, 2009; Hamanaka & Chandel, 2010; Zorov *et al.*, 2014).

– Storicamente le ROS prodotte dai Mit erano ritenute causa di grave alterazione fisiologica e danneggiamento cellulare, associata/o a patogenesi multiple come malattie neurodegenerative, Diabete tipo 2, invecchiamento precoce e cancro (Huag & Manton, 2004): un danno necessario, il prodotto di una macchina non ancora perfezionata.

• Al contrario, sempre maggiori evidenze suggeriscono che le ROS mitocondriali svolgano un ruolo determinante per la salute della cellula e dell'organismo *in toto* (adattamento metabolico, immunità, differenziazione cellulare, ecc.) (Di Meo *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2018).

Le ROS prodotte durante la RC promuovono la differenziazione di vari tipi di staminali [es. staminali del sangue, degli adipociti, dei neuroni (Lisowski *et al.*, 2018)] e sono capitali per l'omeostasi cellulare (Shadel & Horvath, 2015), svolgendo – così – un ruolo fisiologico (Sena & Chandel, 2012).

– La produzione delle ROS da parte dei Mit, attraverso l'*effetto opposto*, definito *mito-ormesi*, ne razionalizza i benefici (Ristow & Zarse, 2010; Ristow & Schmeisser, 2011; Ristow, 2014).

LA CATENA DI TRASPORTO DEGLI ELETTRONI

La Catena di Trasporto degli Elettroni ha luogo nello spessore della **membrana interna (creste)** del Mit (FIG. 1).

– Si produce attraverso IV Complessi proteici: **Complesso I** = NADH Deidrogenasi; **Complesso II** = Succinato Deidrogenasi [enzima della tappa Succinato-Fumarato nel CK (TAB. 2)]; **Complesso III** = Citocromo c Reduttasi; **Complesso IV** = Citocromo c Ossidasi, l'**Ubichinone** (Coenzima Q = **CoQ**), il **Citocromo c** ed infine l'**ATP sintasi**, “elemento terminale” attraverso il quale si *concretizza* la FO con produzione di ATP.

Questi IV Complessi non sono fisicamente disgiunti, come da esigenze espositive-iconografiche, bensì uniti tra essi dalla Cardiolipina, formando – così – un tutt'uno definito “Respirasoma” (Gu *et Al.*, 2016; Wu *et Al.*, 2020).

– Il passaggio degli elettroni attraverso i IV Complessi libera energia utilizzata per pompare protoni H^+ dalla matrice mitocondriale nello spazio intermembrana. Questi H^+ rappresentano energia potenziale che – attraverso la ATP sintasi – serve per produrre ATP.

• A propria volta l'ATP, per poter liberare energia chimica, dovrà essere scissa in ADP + Pi (i = inorganico) (TAB. 1).

– A monte della FO, dalla degradazione di 1 Carboidrato 6C (es. Glucosio) si producono solo 4 ATP, 2 nella Glicolisi ed 1 (GTP = ATP) per ognuno dei 2 CK, nella tappa Succinil-CoA - Succinato (vedi Milani, 2020; Tab. 1, pag. 6).

• Lo *stratagemma* del CK non consiste nella produzione di ATP (di fatto ne produce solo 2 molecole), bensì – come già in Milani, 2020 – nel **fornire i riducenti** NADH + H^+ (Nicotinamide Adenina Dinucleotide H) e FADH₂ (Flavina Adenina Dinucleotide H₂) (vedi TAB. 2) perché questi, *entrati* nella Catena Respiratoria, promuovano il trasporto di elettroni affinché, al termine, l'ATP sintasi produca ATP.

– È questo il trucco.

In ognuno dei 2 giri del CK si producono 3 NADH + H^+ che interverranno nella produzione di 9 ATP e 1 FADH₂ che interverrà nella produzione di 2 ATP, per cui il CK completo fornirà i riducenti necessari per produrre 22 ATP.

A monte del CK, nella Glicolisi (tappa Gliceraldeide 3-Fosfato -1,3 BiFosfoglicerato, 5^a di 10 tappe), si erano prodotti 2 NADH + H^+ .

Al termine della Glicolisi, nella tappa Piruvato-Acetil-CoA (immissione nel CK), si era prodotto 1 NADH + H^+ (i NADH + H^+ sono 2 perché la Glicolisi produce 2 Piruvato) per cui la Glicolisi completa fornirà i riducenti per la produzione di 4 NADH + H^+ = 12 ATP.

– I 12 ATP dai riducenti prodotti nella Glicolisi + i 22 ATP dai riducenti prodotti nel CK danno un subtotale di 34 ATP.

A questi si aggiungano 2 ATP prodotti come tali nella Glicolisi + 2 ATP (2 GTP) prodotti come tali nel CK per cui, alla fine, da 1 molecola di Carboidrato 6C investito si ottengono 38 ATP teorici. Si ritiene – più realisticamente – che gli ATP prodotti siano 32-36 (Voet *et Al.*, 2006; Salway, 2017).

– Ecco... come “una mela si trasforma in energia chimica, meccanica, termica” (Milani, 2020).

TAB. 3

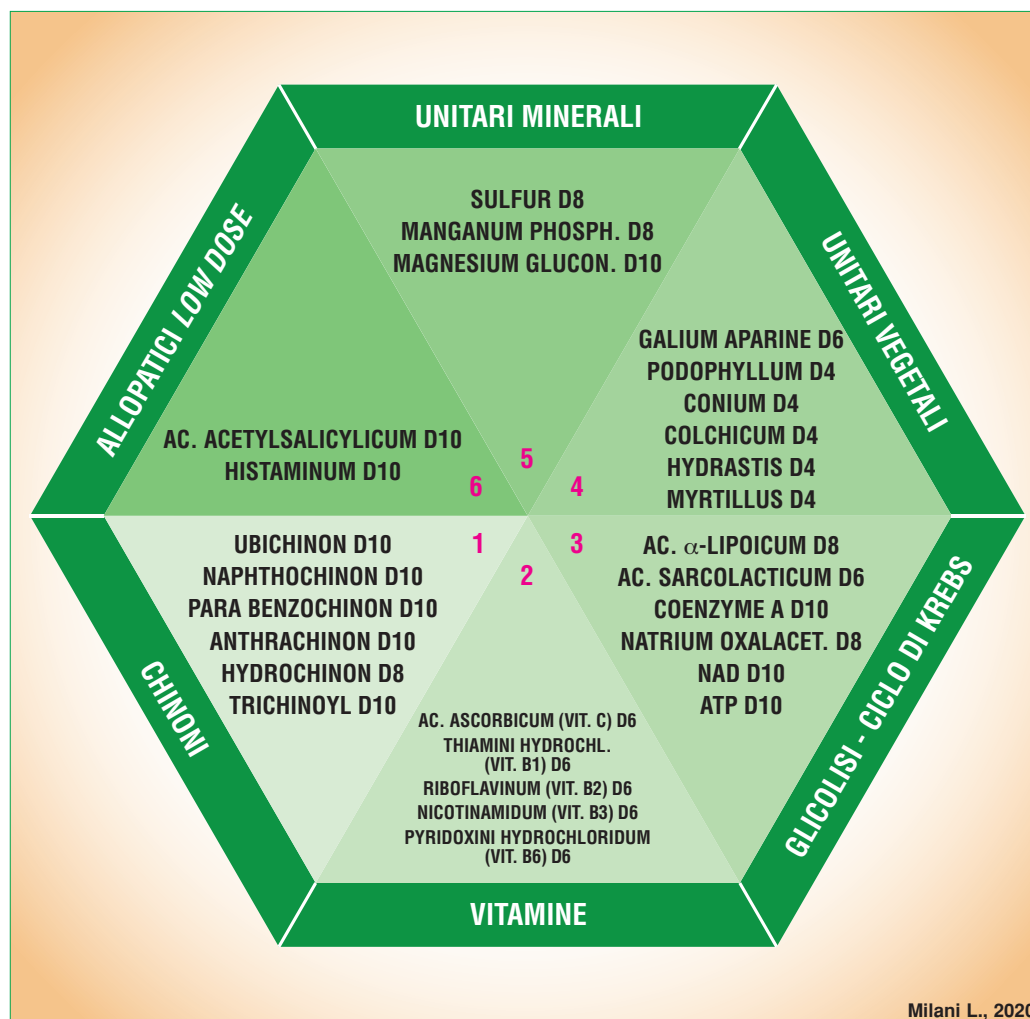
L'esagono di Ubichinon compositum.

– Suddivisione dei 28 unitari componenti Ubichinon compositum in 6 Nuclei d'appartenenza funzionale (1, 2, 3, 6) e secondo il Regno d'appartenenza (4, 5).

– Histaminum non è un allopatico *low dose*.

È stato incluso nel Nucleo 6 (Allopatici *low dose*) per esigenze espositive.

• Questa suddivisione consente di inserire ciascun unitario nella Glicolisi, nel Ciclo di Krebs e – soprattutto – nella Catena Respiratoria e nella Fosforilazione Ossidativa secondo un razionale terapeutico definito (vedi Tab. 1).



– Nella Catena Respiratoria sono necessari 6 “attori” [i IV Complessi proteici (da I a IV) + CoQ + Citocromo c] per attivare il *motore* che “fa” l’ATP, l’ATP sintasi, da alcuni AA definita anche come “Complesso V”, facendo passare i protoni H^+ da un livello energetico **più alto** (spazio intermembrana del Mit) ad uno **più basso** (matrice del Mit); se il processo avvenisse in un unico passaggio il Mit si disintegrerebbe perché l’energia prodotta si trasformerebbe tutta in calore. Nella Catena Respiratoria gli elettroni non fluiscono come attraverso un filo elettrico, ma “saltano”, per *effetto tunnel*, dal Complesso I al Complesso IV (in Xin, 2019).

In presenza di Ossigeno le tappe totali per produrre ATP sono numerose: 10 nella Glicolisi (nel citoplasma cellulare), 9 nel CK (nella matrice del Mit) e 5 nella Catena Respiratoria + FO (nelle creste del Mit) = **24** tappe, compiute *in vitro* (cellule epatiche in coltura) (Horowitz & Chen, 2019).

– Per dettagli sulla Catena Respiratoria, vedi **TAB. 1**.

UBICHINON COMPOSITUM – BOOSTER DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

NOTA PER IL LETTORE

– Poiché in questo Paragrafo verranno riportati continui riferimenti ai complessi molecolari che intervengono nella Catena Respiratoria, nella FO, nel CK e nella Glicolisi, si consiglia di consultare frequentemente la **TAB. 1**.

– Come Coenzyme compositum®, anche **Ubichinon compositum**, secondo ricerche personali (2018-20), è uno degli ultimi medicinali bioregolatori *multicomponent-multitarget-multitask* formulati da H.H. Reckeweg e Collaboratori (1963-4). Considerata la consequenzialità biochimica e terapeutica dei 2 medicinali, è molto probabile che essi siano stati formulati in tempi ravvicinati, con tutta probabilità Coenzyme compositum® prima di Ubichinon compositum.

– L’analisi circostanziata di Ubichinon compositum – qui esposta in letteratura medico-scientifica per la prima volta – consente di accorpate i suoi **28** unitari componenti in **6** Nuclei d’azione distinti (**TAB. 3**).

La metà ≈ degli unitari componenti Ubichinon compositum sono inclusi anche nella formulazione di Coenzyme compositum®: il Nucleo *in toto* delle Vitamine alle stesse concentrazioni (D6), Acidum α -Lipoicum D8 (D6 in Coenzyme compositum®), Sulfur D8 (D10 in Coenzyme compositum®), Manganum phosphoricum D8 (D6 in Coenzyme compositum®), Natrium oxalaceticum D8 (D6 in Coenzyme compositum®), Magnesium gluconicum D10 (Magnesium oroticum D6 in Coenzyme compositum®), Coenzyme A D10 (D8 in Coenzyme compositum®), NAD D10 (D8 in Coenzyme compositum®) e ATP 10; essenzialmente gli “elementi” comuni di *in-*

nesto della Glicolisi nel CK ed alcuni cofattori delle 3 tappe del CK in cui viene prodotto $NADH + H^+$ e dell’unica tappa in cui viene prodotto $FADH_2$, i 2 *motori d’avviamento* della Catena Respiratoria (**TAB. 1,2**).

Da questi dati emerge chiaramente che Coenzyme compositum®, che – peraltro – mantiene la propria ben definita identità terapeutica per le indicazioni esso pertinenti (Milani, 2020), sia prodromico e complementare ad Ubichinon compositum.

1. Nucleo dei Chinoni

(**TAB. 1 e 3-1**)

Ubichinon D10, Naphthochinon D10, Para benzochinon D10, Anthrachinon D10, Hydrochinon D8, Trichinoyl D10.

• Tutti i 6 Chinoni *low dose* sono inclusi solo in Ubichinon compositum.

– I Chinoni (**K**) sono una classe di composti organici ubiquitari in Natura (es. Coniferae, funghi, batteri, alghe, ecc.) (Thomson, 1991), caratterizzati – ad eccezione dell’Ubichinone (**CoQ**) e del Naftochinone – da elevata citotossicità, immunotossicità e carcinogenesi (Bolton *et al.*, 2000).

La loro tossicità deriva soprattutto dall’alimentazione e dall’inquinamento ambientale (Monks *et al.*, 2002). I loro radicali similchinonici producono ROS e stress ossidativo con formazione di macromolecole che attivano *pathway* di segnale come la Proteina kinasi c.

Nel vivente i K sono presenti nel nucleo di alcune sostanze organiche fondamentali per il metabolismo, come l’Ubichinone ed il Naftochinone, oltre che nelle varie forme della Vit. K (coagulazione e fissazione del Calcio nelle ossa).

– Il CoQ è stato molto studiato nella terapia dell’invecchiamento (Gómez *et al.*, 2009; Frenzel *et al.*, 2010; Kauppila *et al.*, 2017), delle malattie croniche (Hernández-Camacho *et al.*, 2018), dell’Artrite reumatoide (Abdollahzadeh *et al.*, 2015), dell’Infertilità maschile idiopatica (Lafuente *et al.*, 2013; Arcaniolo *et al.*, 2014), dell’Infertilità femminile idiopatica (Ben-Meir *et al.*, 2015), dello Scompenso cardiaco (Fotino *et al.*, 2013) e ridotta mortalità cardiovascolare (Alehagen *et al.*, 2015), delle Malattie neurodegenerative (Beal, 2002) [es. Malattia di Parkinson (Liu *et al.*, 2011)] e dello Spettro autistico [Ubiquinol, la forma ridotta del CoQ (Gvozdjakova *et al.*, 2014)]. Il CoQ (Ubichinon D10 in Ubichinon compositum) e il Naftochinone (Naphthochinon D10 in Ubichinon compositum) sono componenti nodali della Catena Respiratoria mitocondriale, oltre ad essere gli unici antiossidanti endogeni liposolubili.

– Ubichinon D10 *entra* nella “macchina” della Catena Respiratoria a livello dei **Complessi I, II e III** fungendo da trasportatore aggiuntivo che lega le Flavoproteine al Citocromo c (**TAB. 1**).

È molto importante che il Citocromo c rimanga ben fissato all’interno del Mit perché, se liberato nel citoplasma, attiva la Caspasi 3 che induce apoptosi cellulare → atrofia organica, neoplasia. In Ubichinon compositum, Ubichinon D10 è l’unitario principale di sblocco e di stimolo della FO.

Naphthochinon D10 *entra* nel **Complesso II**.

– Secondo W.F. Koch l'Antrachinone riattiva gli enzimi della RC mediante, cito: *"l'eliminazione combustiva (depolverizzazione) delle amine"*, agendo sulla Catena Respiratoria.

► Per il loro potente stimolo alla depurazione tossinica i K *low dose* devono essere sempre accompagnati a terapia di Drenaggio della matrice extra-cellulare (ECM) (**Galium-Heel®**) e di sostegno epatico (**Lycopodium compositum**, **Hepeel®**) e renale (**Solidago compositum s**).

Gli altri 3 K (Para benzochinon D10, Hydrochinon D8 e Trichinoyl D10), tossici in dosaggi farmacologici, esibiscono ormesi (inversione dell'effetto) (Calabrese *et al.*, 2010; Mattson & Calabrese, 2010; Hadacek *et al.*, 2011; Cornelius *et al.*, 2013; Luna-López *et al.*, 2014; Rattan & Kyriazi, 2018; Luckey, 2019) per cui in nano-picomoli – come in Ubichinon compositum – sviluppano marcato effetto anti-ROS, con importante beneficio organico.

– Per generalità sull'Ormesi vedi Milani, 2008.

2. Nucleo delle Vitamine

(TABB. 1 e 3-2)

Thiaini hydrochloridum (Vit. B1) D6, Riboflavinum (Vit. B2) D6, Nicotinamidum (Vit. B3) D6, Pyridoxini hydrochloridum (Vit. B6) D6, Acidum ascorbicum (Vit. C) D6.

Questo *pool* vitaminico è contenuto *in toto* anche in Coenzyme compositum® (Milani, 2020), cui rimando.

– In Ubichinon compositum, in particolare, Nicotinamidum (Vit. B3) D6 = Niacina = Ac. nicotinico è cofattore nel passaggio $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$ ed è essenziale per le riparazioni del DNA; Riboflavinum (Vit. B2) D6 è cofattore della Succinato Deidrogenasi [Complesso II] e della sintesi di FADH_2 ; Thiaini hydrochloridum (Vit. B1) D6 e Pyridoxini hydrochloridum (Vit. B6) D6 sono *stabilizzatori* delle 2 membrane mitocondriali. Acidum ascorbicum (Vit. C) D6 è anti ROS.

3. Nucleo degli unitari della Glicolisi e del Ciclo di Krebs

(TABB. 1 e 3-3)

Acidum sarcolacticum D6, Coenzyme A D10, Natrium oxalaceticum D8, NAD D10, ATP D10, Acidum α -Lipoicum D8.

Ad eccezione dell'Ac. sarcolacticum D6, gli altri unitari su indicati sono già stati analizzati e commentati *in* Milani, 2020, cui rimando.

– L'Acido sarcolattico è l'enantiomero destrogiro dell'Acido lattico.

È prodotto dal Piruvato in carenza o assenza di Ossigeno.

È un *regolatore* acido-base della ECM.

Nell'organismo l'Acido lattico è trasportato dai muscoli al fegato e qui ulteriormente metabolizzato (parte è ritrasformato in Glucosio ed eventualmente in Glicogeno, parte è ossidato a CO_2 e H_2O).

Ac. sarcolacticum, D6 in Ubichinon compositum, svolge il ruolo potenziale di "deposito energetico".

4. Nucleo degli unitari vegetali

(TABB. 1 e 3-4)

Galium aparine D6, Podophyllum D4, Conium D4, Colchicum D4, Hydrastis D4, Myrtillus D4.

– *Galium aparine* L.; Fam. Rubiaceae.

L'essenza sintetizza soprattutto Galiosina (Kenner & Requena, 2001), uno stimolante – tra gli altri effetti [(es. anti-angiogenetico su linee cellulari di ca mammario (Atmaca, 2016)) – dei processi anti-ossidativi cellulari, grazie all'alta concentrazione in Flavonoidi, in Acido ascorbico (Deliorman *et al.*, 2001; Cai *et al.*, 2009; Seok-Won *et al.*, 2011; Aktar & Swamy, 2016) e in Antrachinone (Koyama *et al.*, 1993), principi che *entrano*, opportunamente metabolizzati, in alcuni processi della Catena Respiratoria. Si ricordi, come suddetto, che la maggior parte dei K esibisce ormesi.

– *Podophyllum peltatum* L.; Fam. Berberidaceae.

Il principale principio attivo, la Podofillotossina, alle concentrazioni 10^{-4} – 10^{-6} M stimola la Glicolisi in modello animale (Baker Miller *et al.*, 1949).

L'azione di Podophyllum *low dose* si esplica – soprattutto – in patologie coinvolgenti alcuni organi dell'Apparato digerente (Pancreopatie, Colonpatie dopo Radioterapia, diarrea da patogenesi pancreatica, vomito biliare).

Podophyllum, cito da Reckeweg (1990): *"...può avere importanza nella terapia anti-cancro"*.

Sebbene *P. peltatum* sviluppi una buona azione antineoplastica, gli studi di Fito-farmacologia si sono interrotti negli anni '70 del secolo scorso a motivo della sua elevata tossicità.

I suoi numerosi derivati semisintetici sono farmaci attivi nel Seminoma, nel Microcitoma e Carcinoma del polmone a grandi cellule, in una varietà di Linfomi e nella Leucemia acuta (Formisano, 2008; Cho *et al.*, 2016).

– *Conium maculatum* L.; Fam. Apiaceae.

L'essenza sintetizza prevalentemente alcaloidi, tra i quali il più attivo è la Coniina (Vetter, 2004) ad azione curaro-simile (Cheeke, 1989) e nicotino-simile (Wexler, 2014).

Ad oggi non è riportata alcuna evidenza che la Coniina esibisca ormesi (Wexler, 2014), per cui Conium D4 in Ubichinon compositum promuove azione *simil-toxicon* attenuata atossica *sensu* Milani, 2016. Conium *low dose* è indicato negli indurimenti tissutali, soprattutto ghiandolari (noduli *"duri come pietra"*) e nell'aterosclerosi (Jouanny, 1976).

– *Hydrastis canadensis* L.; Fam. Ranunculaceae/Paeoniae.

Dal rizoma e dalle radici si estraggono alcaloidi isochinolinici, indicati in *Low Dose Medicine (LDM)* nelle Sindromi da Dispepsia atonica e nelle Sindromi mucosistiche.

Aumenta il tono generale negli stati cachettici e marasmatici.

– *Colchicum autumnale* L.; Fam. Liliaceae.

In bassi dosaggi è indicato – tra gli altri – oltre che nelle Gastro-enteriti, anche nella Fase di Dedifferenziazione (Reckeweg, 1990).

– *Vaccinium myrtillus* L.; Fam. Ericaceae.

I principali principi attivi di *V. myrtillus* sono le Antocianine e l'Ac. acetilsalicilico (Suozi, 1994).

L'essenza è indicata in LDM soprattutto nei Distiroidismi e nelle Enteriti.

L'Ac. acetilsalicilico in dosaggi farmacologici inibisce il trasporto elettronico nella Catena Respiratoria (Xie & Chen, 1999).

– Poiché l'Ac. salicilico esibisce ormesi (*in Rattan & Kyriazi, 2018*) il suo utilizzo *low dose* attiva il processo di RC.

Myrtillus è incluso solo in Ubichinon compositum.

- Tutti i 6 componenti vegetali di Ubichinon compositum sintetizzano alte concentrazioni di Flavonoidi che, a vario titolo ed in differenti punti d'attacco, producono effetti sulla RC e sulla FO (Fedurov, 1969): *G. aparine* (Tobyn *et al.*, 2016); *P. peltatum* (Watson & Preedy, 2008); *C. maculatum* (Harborne, 1975); *H. canadensis* (Leyte-Lugo *et al.*, 2017); *C. autumnale* (Harborne, 1975); *V. myrtillus* (Simmonds & Preedy, 2016).

5. Nucleo degli unitari minerali

(TABB. 1 e 3-5)

Sulfur D8, Manganum phosphoricum D8, Magnesium gluconicum D10.

Il Nucleo dei minerali include 3 unitari presenti anche in Co-enzyme compositum®. In questo medicinale – tuttavia – il Magnesio è orotato e non gluconato come in Ubichinon compositum. Tutti partecipano al CK (Milani, 2020).

– Per quanto concerne la Catena Respiratoria e la FO, Sulfur è essenziale costituente il Citocromo c, il trasportatore di elettroni tra il Complesso III ed il Complesso IV della Catena Respiratoria (TAB. 1). Il Citocromo c contiene un **gruppo eme** con lo ione Fe tenuto *in situ* da Istidina e da Metionina; quest'ultima si lega al Ferro col proprio atomo di Zolfo (FIG. 3).

Senza Zolfo l'impianto molecolare tridimensionale del Citocromo c... crollerebbe e la Catena Respiratoria s'incepirebbe.

– Manganum phosphoricum D8

Il Manganese si accumula nei Mit e nei Tessuti ricchi in Mit; il metallo opera direttamente nella FO, legando l'ATPasi.

Il Mn⁺⁺ in dosi farmacologiche inibisce la FO (Gavin *et al.*, 1992); in bassi dosaggi (D8 = micro-nanomoli) la stimola. Inoltre fornisce Fosforo all'ATP.

– Magnesium gluconicum D10

Come già accennato nel Primo Paragrafo (pag. 3, colonna dx),



FIG. 3

Ricostruzione schematica tridimensionale del Citocromo c.

– Il Citocromo c contiene un Gruppo eme che possiede uno ione Ferro (arancione) saldamente ancorato al centro.

Il Gruppo eme è tenuto *in loco* dall'Istidina (sotto) e dalla Metionina (sopra) che si lega al Ferro col proprio atomo di Zolfo.

La struttura primaria del Citocromo c consiste in una catena di 104 aa. – Specie diverse appartenenti allo stesso Genere o a Generi affini possiedono identica sequenza aa. del Citocromo c, proteina che mantiene stabilità strutturale formatasi molto presto in corso di evoluzione.

il Magnesio svolge azione importante nel CK (tappa Isocitrato-Ossalosuccinato) e nello svolgimento ottimale dei processi redox mitocondriali (Baltscheffsky, 1955; Mitchell, 1961).

6. Nucleo degli allopatrici low dose

(TABB. 1 e 3-6)

Acidum acetylsalicylicum D10, Histaminum D10.

Dell'importanza dell'Ac. Acetilsalicilico nella Catena Respiratoria si è già detto a proposito di Myrtillus (*vedi* 4. Nucleo degli unitari vegetali).

Histaminum è stato inserito arbitrariamente in questo Nucleo per esigenze espositive. L'Istamina è un derivato dell'aa Istidina; questo aa tiene in posizione il gruppo eme del Citocromo c (*vedi* prima). L'Istamina è un induttore della FO (Srinivas *et al.*, 2006), provoca effetti sulla morfologia dei Mit (Alivisatos *et al.*, 1964), mantiene effetto simile anche in dosaggi estremamente bassi (Davenas *et al.*, 1988).

► Dall'analisi critica e particolareggiata dei 28 unitari accorpati nei 6 Nuclei d'azione componenti Ubichinon compositum si evince che il medicinale ha 2 distinte finalità terapeutiche (A;B), parzialmente interconnesse:

– A

1) Alcuni substrati, enzimi e cofattori chiave della Glicolisi e

del CK, i due processi che precedono temporalmente la Catena Respiratoria e la FO.

Questi unitari creano la *piattaforma* su cui costruire la specificità e l'unicità della Catena Respiratoria e della FO.

2) Chinoni, unitari minerali, allopatici *low dose* che intervengono specificatamente nella Catena Respiratoria e nella FO. – 1) e 2) mirano al medesimo fine: sblocco, equilibrio e potenziamento delle tante tappe metaboliche che convertono Glucidi 6C, Acidi grassi ed alcune Proteine in ATP → energia chimica.

– B

Ad eccezione di Myrtillus, gli altri 5 componenti vegetali presentano un minimo comun denominatore: effetto antidegenerativo ed antineoplastico.

– Negli stati precancerosi (Fasi di Impregnazione Plus-Degenerazione) o francamente cancerosi (Fase di Dedifferenziazione) la macchina metabolica è fortemente compromessa con progressione della formazione aggiuntiva delle ROS (Aggarwal *et al.*, 2019) che interferiscono profondamente sui Sistemi di segnale del *network* cellulare (Martin, 2003) e sull'allostasi generale (Devasagayam *et al.*, 2004).

UBICHINON COMPOSITUM – TERAPIA

Ubichinon compositum è il medicinale principe *Bioregulatory Systems Medicine* “advanced regulator” *multicomponent-multitarget-multitask* per la stimolazione dei Sistemi energetici bloccati o insufficienti che garantisce lo svolgimento ottimale della Catena Respiratoria (Cascata di trasporto degli elettroni) e potente azione anti-ROS.

– Le ROS si formano nelle malattie infiammatorie sia acute (*rubor* e *calor* richiedono molta energia), sia croniche, compresi tutti gli epifenomeni dell'Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado (Milani, 2014).

► Ubichinon compositum è molto efficace nel trattamento unico o di supporto delle condizioni di astenia psico-fisica, nell'*ageing*, dopo terapie convenzionali protratte (soprattutto antiinfiammatorie ed antibiotiche), nella convalescenza di malattie debilitanti, dopo interventi chirurgici laboriosi, nel *post partum*, in tutti gli stati di *down* energetico, di *distress* e di *surmenage* intellettuale, nell'allenamento sportivo.

– Dalla letteratura scientifica internazionale emerge – inoltre – che Ubichinon compositum:

1) stimola le cellule *Natural Killer* dei pazienti neoplastici in fase avanzata, rappresentando – così – un'immunoterapia di supporto in detti casi (studio *in vitro* ed *in vivo*) (Toliopoulos *et al.*, 2013);

2) riduce le recidive del ca mammario post-chirurgico (Kurth *et al.*, 2000);

3) stimola l'attività mitocondriale degli spermatozoi nell'Astenozoospermia (Aziz, 2004; Aziz *et al.*, 2012);

4) evidenzia efficacia nella terapia del Diabete mellito (Dzugkoev *et al.*, 2010);

5) evidenzia efficacia nelle Nefropatie croniche (azione di inibizione dell'enzima di conversione dell'Angiotensina) (Ubichinon compositum + Coenzyme compositum® + Solidago compositum) (Brandenburg *et al.*, 2020);

6) evidenzia azione sull'Apparato cardio-circolatorio:

6a – controllando la formazione di Ac. lattico, influenza la frequenza cardiaca e respiratoria prima e dopo esercizio (Herrera Diaz & Villegas Montaña, 2005); 6b – sviluppa azione sui ventricoli dx e sn in pazienti sofferenti di Sindrome metabolica (Sidorova *et al.*, 2001); 6c – previene e cura alcune malattie cardiache funzionali (Lange, 1986).

In molti di questi *trial* clinici Ubichinon compositum è stato utilizzato in associazione con Coenzyme compositum®, suo naturale ed ovvio complementare biochimico-terapeutico.

L'associazione terapeutica **Ubichinon compositum + Coenzyme compositum®** è logica, ottimale ed efficace (Milani, 2020).

Dopo 48-72 h ≈ la somministrazione di Ubichinon compositum il paziente avverte una reazione energizzante, un benefico effetto rivitalizzante, riacquisendo la *vis vitalis* affievolita o perduta.

– Secondo personale esperienza, la tempistica di somministrazione più efficace è:

Ubichinon compositum, 1 fiala + Coenzyme compositum®, 1 fiala i.m. x 2vv/settimana (es. lunedì, giovedì) per le prime 2 settimane; in seguito, 1/settimana per le successive 6 settimane. Durata totale di terapia: **2 mesi**.

– Negli individui *over 60* e nei pazienti defedati, sofferenti di malattie croniche (soprattutto dismetaboliche) sono consigliati **2 cicli** di terapia/anno, preferibilmente all'inizio della primavera e dell'autunno.

• In Medicina Convenzionale non è descritta una vera ed efficace terapia mitocondriale; Ubichinon compositum è la virtuosa testimonianza che questa terapia esiste, un **must** per il medico ad impostazione biologica, e non solo.

– Nelle Fasi di Degenerazione e di Dedifferenziazione, quando sia necessario un ulteriore sblocco degli enzimi respiratori danneggiati, è efficace l'associazione con **Glyoxal compositum** (Glyoxal D10, Methylglyoxal D10), grande medicinale *Bioregulatory Systems Medicine* ingiustificatamente sottovalutato.

TRE PREMI NOBEL E... LA PENTOLA DI RISO

Da quando Otto Warburg, Premio Nobel per la Fisiologia - 1931, pubblicò nel 1928 il celebre articolo sul **Fermento respiratorio** (*Atmungsferment*) alla pubblicazione di Hans Krebs [coautore William Johnson], Premio Nobel per la Fisiologia e Medicina - 1953, descrittiva il **Ciclo dell'Acido citrico** (1937), alla pubblicazione del 1961 di Peter Mitchell, Premio Nobel per la Chimica - 1978, descrittiva la **Chemiosmosi** per cui si produce ATP, passano 33 anni: 33 anni di studi, ricerche, sperimentazioni, prove, errori, speranze, delusioni, successi, riconoscimenti incentrati quasi esclusivamente sulla comprensione delle funzioni di un organulo endocellulare di soli 0,5-3 µm inglobato dalle cellule eucariote... nella *notte dei tempi*, 2 miliardi di anni fa.

Ovviamente molte scoperte importanti si sono aggiunte dal 1961 ad oggi; tuttavia lo schema-base, il *libretto delle istruzioni*, è rimasto pressoché immutato.

– Se Watson, Crick e Wilkins, Premi Nobel per la Fisiologia e Medicina - 1962, hanno scoperto la doppia elica della vita, **Warburg, Krebs e Mitchell** hanno scoperto come la vita ... vive, come per vivere e continuare a vivere deve produrre energia, come l'esterno diviene *interno*, come, nel vivente, la Materia – Energia in attesa di accadere – diventa *Dynamis*.

• Anche l'ideogramma cinese che rappresenta graficamente l'Energia Interna Vitale (*Qi*) "espone" la Materia: raffigura sopra il vapore e sotto... una pentola di riso.

– Il *Qi* esprime la trasformazione da Materia alimentare in Energia... ma forse – questo – i 3 Premi Nobel non lo sapevano.



Bibliografia

- A** – Abdollahzadeh H. *et al.* – Effect of Q10 supplementation on inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6) and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled trial. *Arch. Med. Res.* **2015**; 46(7), 527-533.
- Aggarwal V. *et al.* – Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanism and Recent Advancements. *Biomolecules*, **2019** Nov; 9(11): 735.
- Aktar M.S., Swamy M.K. – *Anticancer Plants: Properties and Application*. Vol. 1. Springer, **2016**.
- Alehagen U. *et al.* – Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme Q₁₀ for four years: follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens. *PLoS ONE* 10:e0141641. **2015**.
- Alivisatos S.G.A. *et al.* – Effect of Indoles and Imidazoles, Including Serotonin and Histamine, on the Morphology and Oxidative Phosphorylation of Guinea Pig Liver Mitochondria. *Nature* 201,47-49 (**1964**).
- Arcaniolo D. *et al.* – Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch. Ital. Urol. Androl.* **2014**; 86,164-170.
- Archibald J. – *One Plus One Equals One: Symbiosis and the Evolution of Complex Life*. Oxford University Press, **2014**.
- Arrázola M.S. *et al.* – Mitochondria in Developmental and Adult Neurogenesis. *Neurotox Res.*, **2019** Aug; 36(2):257-267.
- Atmaca H. – Effects of Galium aparine extract on the angiogenic cytokines and ERK1/2 proteins in human breast cancer cells. *CBU J Sci* 13: 171-179. **2016**.
- Aziz D.M. – Flow cytometric evaluation of the influence of certain homeopathic drugs on the mitochondrial activity of bovine sperm cells. *Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig. Tesi di Laurea*; **2004**.
- Aziz D.M. *et al.* – Effects of two homeopathic complexes on bovine sperm mitochondrial activity. *Homeopathy* 101(2): 99-102. **Aprile 2012**.
- B** – Baker Miller Z. *et al.* – The Effect of Podophyllotoxin on Tissue Metabolism and Enzyme System. *J Exp Med* 1 Dec **1949**; 90(6): 525-541.
- Baltscheffsky H. – *In Enzyme Symposium Detroit* (1953). Academic Press, New York; **1955**.
- Beal M.F. – Coenzyme Q₁₀ as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic. Res.* **2002**, 36, 455-460.
- Ben-Meir A. *et al.* – Coenzyme Q₁₀ restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell* **2015**, 14, 887-895.
- Bolton J.L. *et al.* – Role of quinones in Toxicology. *Chem Res Toxicol* **2000** Mar; 13(3):135-160.
- Brandenburg U. *et al.* – The Multicomponent, Multitarget Therapy SUC in Cats with Chronic Kidney Disease: A Multicenter, Prospective, Observational, Non randomized Cohort Study. *Complementary Medicine Research*. **2020**. DOI:10.1159/000506698.
- Buckowiecki R. *et al.* – Mitochondrial Function in Pluripotent Stem Cells and Cellular Reprogramming. *Gerontology* **2014**; 60: 174-182.
- C** – Cai X. *et al.* – Studies on flavonoids from Galium aparine. *Chem Pharm* **2009**; J.44, 1475-1477.
- Calabrese V. *et al.* – Cellular Stress Responses, The Hormesis Paradigm, and Vitagenes: Novel Targets for Therapeutic Intervention in Neurodegenerative Disorders. *Antiox Redox Signal*, **2010** Dec 1; 13(11):1763-1811.
- Cann R.L. *et al.* – Mitochondrial DNA and Human evolution. **1987**; *Nature* 325; 31-36.
- Chance B., Williams G.R. – The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 17, 65-134, **1956**.
- Chandel N.S. – Mitochondria as signaling organelles. *BMC Biol.* 12 (**2014**), 34.
- Cheeke P. – *Toxicants of Plant Origin: Alkaloids*. Vol.1(1ed). Boca Raton, CRC Press, **1989**; p. 118.
- Cho J.H. *et al.* – Abstract 1241: Phodophyllotoxin acetate (PA) as an anti-cancer drug candidate regulates various malignancy traits of non-small cell lung cancer. *AACR 107th Annual Meeting* **2016**; April 16-20. New Orleans, LA.
- Cornélissen G. *et al.* – Chronobiology of mitochondria. *In Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q10*. Nova Science Publishers, Inc.; **2018**.
- Cornelius C. *et al.* – Stress response, vitagens and hormesis as critical determinants in aging and longevity: Mitochondria as a "chi". *Immunity and Ageing* 10. Article number:15 (**2013**).
- D** – Davenas E. *et al.* – Human Basophil Degranulation Triggered by Very Dilute Antiserum Against IgE. *Nature*, **1988** Jun 30; 333(6176): 816-8.
- Deliorman D. *et al.* – Iridoids from Galium aparine. *Pharm Biol*, **2001**, 39; 234-235.
- Devasagayam T.P. *et al.* – Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*; **2004**, 52: 794-804.
- Di Meo S. *et al.* – Harmful and Beneficial Role of ROS. *Oxid Med Cell Longev.* **2016**; 2016: 7909186. doi: 10.1155/2016/7909186.
- Dzugkoev S.G. *et al.* – Effect of complex homeopathic drug containing Coenzyme Q parameters of oxidative stress and hemodynamics in experimental Diabetes Mellitus. **2010**. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-3-376-380>.
- E** – Emelyanov V.V. (a) – Evolutionary Relationship of Rickettsiae and Mitochondria. *FEBS Lett.* **2001** Jul 13; 501(1): 11-18.
- Emelyanov V.V. (b) – Rickettsiaceae, Rickettsia-like endosymbionts, and the origin of mitochondria. *Bioscience Reports*; **2001**, 21(1); 1-17.
- F** – Fedurov V.V. – Mechanism of Flavonoids Effect on Respiration and Oxidative Phosphorylation of Mitochondria in Rat Liver. *Ukr Biokhim. Zh.* **1969**, 41(5): 489-92.

- Feng D.F. *et al.* – Determining divergence times with a protein clock: update and reevaluation. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*; **1997**, 94(24): 13028-13033.
- Finkel T. – Signal transduction by mitochondrial oxidants. *J. Biol. Chem.*, 287 (2012), 4434-4440.
- Formisano C. – Analisi fitochimica e citotossicità di piante tipiche della flora mediterranea. Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco. XXI Ciclo 2005-2008. Università degli Studi di Napoli "Federico II" - Facoltà di Farmacia - Tesi, **2008**.
- Fotino A.D. *et al.* – Effect of Coenzyme Q₁₀ supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2013**; 97, 268-275.
- Frenzel M. *et al.* – Ageing alters the supramolecular architecture of OxPhos complexes in rat brain cortex. *Exp Gerontol*, **2010**, 45; 563-572.
- G** –Gavin C.E. *et al.* – Mn²⁺ sequestration by mitochondria and inhibition of oxidative phosphorylation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol.115, Issue 1. July **1992**; 1-5.
- Goebel W. *et al.* – Intracellular Survival Strategies of Mutualistic and Parasitic Prokaryotes. *Trends Microbiol.*, **2001**; 9(6): 267-273.
- Gómez L.A. *et al.* – Supercomplexes of the mitochondrial electron transport chain decline in the aging rat heart. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2009**; 490;30-35.
- Gu J. *et al.* – The architecture of the mammalian replicosome. *Nature*, **2016**; 537, 639-643.
- Gvozdzakova A. *et al.* – Ubiquinol improves symptoms in children with autism. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**: 798957.
- H** –Hadacek F. *et al.* – Hormesis and a chemical raison d'être for secondary plant metabolites. *Dose-Response*, 9:79-116; **2011**.
- Hamanaka R.B., Chandel N.S. – Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes. *Trends Biochem. Sci.*, 35(2010); 505-513.
- Harborne J.B. – The Flavonoids. Springer Science + Business Media, B.V.; **1975**.
- Hernández-Camacho *et al.* – Coenzyme Q₁₀ Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol.* **2018**; 9:44.
- Herrera Diaz A.M., Villegas Montaña M.M. – Influencia de la Coenzima® y de Ubichinon Compositum® sobre el ácido láctico, la frecuencia cardíaca y respiratoria en equinos pre post ejercicio en Bogotá. https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/136. **2005**.
- Holt I.J., Reyes A. – Human mitochondrial DNA replication. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* **2012**; 4.
- Horowitz B., Chen Y. – The times of energy in mouse hepatocytes. *The New Zealand Med. Journ* **2019** (16); 35. *Letter*.
- Huang H., Manton K.G. – The role of oxidative damage in mitochondrial during aging: a review. *Frontiers in Bioscience*; **2004**, 9 (1-3): 1100-1117.
- J** –Jouanny J. – Notions essentielles de Matière Médicale Homéopatique. Ed. Les Laboratoires Boiron, Lyon; **1976**.
- K** –Kauppila T.E.S. *et al.* – Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell Metab.* **2017**; 25; 57-91.
- Kenner D., Requena Y. – Botanical Medicine: A European Professional Prospective. Paradigm Publications, **2001**.
- Khachou M. *et al.* – Mitochondria as central regulators of neural stem cell fate and cognitive function. *Nature Reviews Neuroscience*, 20, 34-48 (**2019**).
- Koyama J. *et al.* – Anthraquinones of *Galium spurium*. *Phytochemistry*, **1993**, 33; 1540-1542.
- Kurth T. *et al.* – Post-surgical follow-up treatment in canine mammary tumours with biological remedies. *Praktische Tierarzt* 81(4), 276-291, **2000**.
- Kutschera U. *et al.* – The modern theory of biological evolution: an expanded synthesis. *Naturwissenschaften*, **2004**; 91(6): 255-276.
- L** –Lafuente R. *et al.* – Coenzyme Q₁₀ and male infertility: a meta analysis. *J Asst. Reprod. Genet.*, **2013**, 30, 1147-1156.
- Lange G. – How to Really Prevent and Cure Heart Diseases. Elsevier Science Publications **1986**; 5: 337-343.
- Leyte-Lugo M. *et al.* – Secondary metabolites from the leaves of the Medicinal Plant Goldenseal (*Hydrastis canadensis*). *Phytochem Lett*, **2017** Jun; 20: 54-60.
- Lenaz G. – Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics* 1366(1-2), 53-67, **1998**.
- Lisowski P. *et al.* – Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* **2018**; 19(5): e45432. DOI: 10.15252/embr.201745432.
- Liu J. *et al.* – Coenzyme Q₁₀ for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**.
- Lorenz C., Prigione A. – Mitochondrial metabolism in early neural fate and its relevance in neural diseases modeling. *Curr Opin Cell Biol.* **2017** Dec. 49:71-76.
- Luckey T.D. – Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton; **2019**.
- Luna-López A. *et al.* – New considerations on hormetic response against oxidative stress. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 05 Oct **2014**, 8(4): 323-331.
- M** –Margulis L., Sagan D. – Origins of Sex. Three Billion Years of Genetic Recombination. New Haven: Yale University Press, **1986**; 69-71.
- Martin S. – Cell signaling and Cancer. *Cancer Cell.* **2003**;4(3): 167-174.
- Martin W.F., Müller M. – Origin of mitochondria and hydrogenosomes. Heidelberg, Springer Verlag; **2007**.
- Martius C. – *Biochem. Z.* 326, 26/1954.
- Mattson M.P., Calabrese E.J. – Hormesis. A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine. Humana Press. Springer, **2010**.
- Melton T. *et al.* – Forensic Mitochondrial DNA Analysis: Current Practice and Future Potential. *Forensic Sci Rev.* **2012** Jul; 24(2): 101-122.
- Menozzi P. *et al.* – Storia e Geografia dei geni umani. Adelphi; **1994**.
- Milani L. – Da un dogma infranto al futuro delle scienze bio-mediche *low-dose*. L'Ormesi e il Principio omeopatico di similitudine. *La Med. Biol.*, **2008**/3; 21-31.
- Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low-grade* all'infiammazione acuta. La cronobiologia del processo infiammatorio. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
- Milani L. – Vertigoheel®. La terapia biologica delle Sindromi vertiginose e dei disturbi vascolari cerebrali. *La Med. Biol.*, **2016**/3; 3-14.
- Milani L. – Coenzyme compositum® sotto la lente d'ingrandimento. Il Ciclo di Krebs... in fiala. *La Med. Biol.*, **2020**/2; 3-16.
- Mitchell P. – Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*, **1961**; 191, 144-148.
- Monks J. *et al.* – The Metabolism and Toxicity of Quinones, Quinonimines, Quinone Methides, and Quinone-Thioesters. *Curr Drug Metab.* **2002**, 3(4):425-438.
- Murphy M.P. – How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* (**2009**) 417(1) 1-13.
- N** –Negre-Salvayre A. *et al.* – A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *FASEB Journal*, 11(**1997**); 809-815.
- O** –O'Brien T.W. – Properties of human mitochondrial ribosomes. *IUBMB Life*; **2003**, 55(9): 505-513.
- P** –Patel R. *et al.* – Reactive Oxygen Species: the Good and the Bad. *Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells*, **2017**. DOI: 10.5772/intechopen.71547.
- Pellegrino M.W. *et al.* – Signaling the mitochondrial unfolded protein response. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**; 1833;410-416.
- Prieto J., Torres J. – Mitochondrial Dynamics: in Cell Reprogramming as it is in Cancer. *Stem Cells International*. Vol. **2017** Article ID 8073721; 11 pages.
- R** –Rattan S.I.S., Kyriazi M. – The Science of Hormesis in Health and Longevity. Academic Press. Elsevier, **2018**.
- Reckeweg H.-H. – *Materia Medica Omeopatica*. L'essenza farmacologica dell'Omotossicologia. Guna Ed., Milano, **1990**.
- Ricci U. *et al.* – La prova del DNA per la ricerca della verità. Aspetti giuridici, biologici e probabilistici. Giuffrè Ed., **2006**.
- Ristow H. – Unraveling the truth about antioxidants: mitohormesis explains ROS-induced health benefits. *Nat. Med.* 20(**2014**); 709-711.
- Ristow M., Schmeisser S. – Extending life span by increasing oxydative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 51(**2011**); 327-336.
- Ristow M., Zarse K. – How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp. Gerontol.* 45(**2010**); 410-418.
- Ross M.H. *et al.* – *Histology: A Text and Atlas with correlated Cell and Molecular Biology*. Lippincot Williams & Wilkins; **2015**.
- S** –Sagan L. – On the origins of mitosing cells. *Journal of Theoretical Biology*, Vol 14 Issue 3, March **1967**; 225-274.
- Salway J.G. – *Metabolism at a Glance*. John Wiley & Sons, **2017**.
- Santos A.L. *et al.* – The Good, the Bad and the Ugly: New Insights on Aging and Aging-Related Diseases from Eukaryotic and Prokaryotic Model Organisms. Harmful and Beneficial Role of ROS 2017. Volume **2018**. Article ID 5943635.
- Sena L.A., Chandel N.S. – Physiological Roles of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Molecular Cell* 48, October 26, **2012**.
- Seok-Won Y. *et al.* – Antioxidative Constituents of the Aerial Parts of *Galium spurium*. *Biomolecules & Therapeutics*, **2011**, Vol. 19 Issue 3; 336-341.
- Shadel G.S., Horvath T.L. – Mitochondrial ROS Signaling in Organismal Homeostasis. *Cell*, Vol 163, Issue 3, 22 October **2015**, 560-569.

- Siekvitz P. – Powerhouse of the cell. Scientific American, **1957**;197(1):131-140.
- Sidorova L.L. et Al. – The influence of Coenzyme compositum and Ubichinon compositum preparations on the function of left and right heart ventricles in patients suffering from “Metabolic X Syndrome”. Biologiceskaya Terapija, Ukraine, **2001**; 2: 10-14.
- Simmonds M., Preedy V.R. – Nutritional Composition of Fruit Cultivars. Chapter 4 (*Vaccinium myrtillus* L.), **2016**. Simmonds and Preedy Editors, AP.
- Son G., Han J. – Roles of mitochondria in neuronal development. BMB Rep. **2018** Nov; 51(11): 549-556.
- Song W. et Al. – Assessing mitochondrial morphology and dynamics using fluorescence wide-field microscopy and 3D image processing. Methods, **2008** Dec; 46(4): 295-303.
- Srinivas S.P. et Al. – Histamine-Induced Phosphorylation of the Regulatory Light Chain of Myosin II Disrupts the Barrier Integrity of Corneal Endothelial Cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Sept **2006**, Vol 47, 4011-4018.
- Suozi R.M. – Le Piante medicinali. Newton & Compton. Roma, **1994**.
- Sykes B. – The Seven Daughters of Eve: the Science that Reveals our Genetic Ancestry. W.W. Norton, **2001**; 306 pp.
- T** –Thomson R.H. – Distribution of naturally occurring quinones. Pharmaceutisch Weekblad 13, 70-73; **1991**.
- Thrash J.C. et Al. – Phylogenomic evidence for a common ancestor of mitochondria and the SAR11 clade. Nature, **2011**. DOI: 10.1038/screp00013.
- Tobias I.C. et Al. – Analysis of Mitochondrial Dimensions and Cristae Structure in Pluripotent Stem Cells Using Transmission Electron Microscopy. Curr Protoc Stem Cell Biol. **2018** Nov; 47(1):e67.
- Tobyn G. et Al. – The Western Herbal Tradition: 2000 years of medicinal plant knowledge. Singing Dragon Editions, **2016**.
- Toliopoulos I.K. et Al. – Stimulation of natural killer cells by homeopathic complexes: an *in vitro* and *in vivo* pilot study in advanced cancer patients. Cell Biochemistry and Function 31(8), 713-718, **2013**.
- Twig G. et Al. – Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: The bioenergetic view. Biochimica et Biophysica Acta, **2008**, Vol 1777; 1092-97.
- V** –Vetter J. – Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). Food Chem Toxicol 42 (**2004**), 1373-1382.
- Voet D. et Al. – Fundamentals of Biochemistry. John Wiley and Sons. 2nd Ed. **2006**; pp. 547-556.
- W** –Wallace D.C. – Mitochondrial DNA in evolution and disease. Nature, 535, 498-500 (**2016**).
- Warburg O. – The chemical constitution of respiration ferment. Science, **1928**, 68; 437-443.
- Watson R.R., Preedy V.R. – Botanical Medicine in Clinical Practise. CABI Publishing, **2008**.
- Wells S. – The Journey of Man: a Genetic Odyssey. Princeton University Press; **2003**; 246 pp.
- Wexler P. – Encyclopedia of Toxicology. 3rd Edition. Ebook ISBN: 9780123864550. Academic Press, **2014**.
- Wu M. et Al. – Research journey of respirasome. Protein & Cell 11, 318-338 (**2020**).
- X** –Xie Z., Chen Z. – Salicylic Acid Induces Rapid Inhibition of Mitochondrial Electron Transport and Oxidative Phosphorylation. Plant Physiol. **1999** May; 120(1): 217-226.
- Xin H. et Al. – Quantum biological tunnel junction for electron transfer imaging in live cells. Nat Commun 10, 3245 (**2019**).
- Z** –Zorov D.B. et Al. – Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. Physiol Rev, **2014** Jul; 94(3): 909-950.

Sono stati, inoltre, consultati

- Bolognani L., Spandrio L. – Tavole Metaboliche. CliniCals Carlo Erba. Anno di pubblicazione non riportato.
- Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica* -Heel. 25^a edizione italiana; **2017**.
- Marshall W.J. et Al. – Clinical Biochemistry: metabolic and clinical aspects. Enhanced eBook for medical professionals. Elsevier, **2014**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche

Milani L., **2008**, **2014**, **2016** e **2020** sono consultabili in

www.medibio.it → **La Medicina Biologica**.

L'autore ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:

Tab. 1 (mitocondrio, in alto a sn)

<https://2csalorenzini.wordpress.com/2017/12/07/mitocondri-e-cloroplasti-2/>

Fig. 1

A:

<https://www.focus.it/scienza/salute/i-mitocondri-fornaci-delle-cellule> (testo apposto dall'autore)

B:

<https://www.quora.com/What-cell-organelles-can-be-seen-under-the-electron-microscope-but-not-with-the-light-microscope-and-their-functions-in-the-cell>

Fig. 2

A:

<https://www.thoughtco.com/bacterial-reproduction-373273>

B:

<https://www.picuki.com/tag/ElectronMicroscope>

Fig. 3

https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2002/12_Citocromo_c/Citocromo_c_1_ita.htm

Ideogramma pag. 13

<http://kwoon.it/2014/02/28/il-concetto-di-energia-qi-secondo-la-filosofia-e-la-medicina-cinese/>

– Le **Tabb. 1, 2 e 3** sono originali dell'autore.

– Le **Figg. 1 e 2** sono state composte dall'autore.

Riferimento bibliografico

MILANI L. – Ubichinon compositum *booster* della Fosforilazione Ossidativa. La fucina della cellula. La Med. Biol., **2020**/3; 3-15.

autore

Prof. Leonello Milani

– Direttore Scientifico de La Medicina Biologica e di *Physiological Regulating Medicine*

Via Palmanova, 71

I – 20132 Milano



P. Battazzi

RIASSUNTO

Le Riniti vasomotorie aspecifiche (non allergiche) sono un gruppo eterogeneo di rinopatie croniche non correlate ad alterazioni immunitarie, nè infettive, determinate verosimilmente da uno squilibrio neurovegetativo, e che presentano una sintomatologia simile alle forme allergiche (starnutazione, difficoltà respiratoria nasale, lacrimazione, rinorrea).

– Scopo di questo studio clinico è valutare una popolazione di 10 pazienti affetti da Rinite vasomotoria aspecifica, studiati mediante la citologia nasale. Tale indagine prevede un prelievo indolore (*scraping* nasale) di cellule della mucosa nasale effettuato mediante un'apposita curretta (*Rhino-Probe*) a livello del 1/3 medio del turbinato inferiore, colorazione (May-Grunwald-Giemsa, Blu di Toluidina, Papanicolaou) del materiale posto su un vetrino ed esaminato al microscopio ottico per la conta qualitativa e quantitativa degli elementi cellulari rinvenuti. In questo modo è possibile effettuare una classificazione delle Riniti vasomotorie in 4 principali sottogruppi: forme con neutrofili (*non-allergic rhinitis with neutrophils*, NARNE), forme con eosinofili (*non-allergic rhinitis with eosinophils*, NARES), forme con mastociti (*non-allergic rhinitis with mast cells*, NARMA), forme con eosinofili e mastcellule (*non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells*, NARESMA). L'applicazione di un protocollo *Bioregulatory Systems Medicine* ha evidenziato buoni risultati soprattutto relativamente ai sintomi dispnea nasale e rinorrea, e non ha evidenziato gli effetti collaterali della terapia convenzionale e della chirurgia.

PAROLE CHIAVE

RINITI NON ALLERGICHE, RINITI VASOMOTORIE, IPERREATTIVITÀ NASALE, CITOLOGIA NASALE, BIOREGULATORY SYSTEMS MEDICINE, CITOCHINE LOW DOSE

SUMMARY: The non-specific (non-allergic) vasomotor rhinitis is a heterogeneous group of chronic rhinopathies unrelated to immunological alterations or infections, probably caused by a neurovegetative imbalance, which however present symptoms similar to allergic forms (sneezing, nasal respiratory difficulty, lacrimation, runny nose).

– The aim of this clinical study is the evaluation of a population of 10 patients suffering from aspecific vasomotor rhinitis, studied using the nasal cytology method. This examination uses a special curette (*Rhino-Probe*) to collect cells from the nasal mucosa through a painless procedure (*scraping*) at the level of the middle third of the inferior turbinate, coloring (May-Grunwald-Giemsa, Toluidine Blue, Papanicolaou) of the material placed on a microscope slide, and examination with optical microscope for the qualitative and quantitative counting of the cellular elements found. In this way it is possible to classify vasomotor rhinitis in 4 main subgroups: forms with neutrophils (*non-allergic rhinitis with neutrophils*, NARNE), forms with eosinophils (*non-allergic rhinitis with eosinophils*, NARES), forms with mast cells (*non-allergic rhinitis with mast cells*, NARMA), forms with eosinophils and mast cells (*non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells*, NARESMA). The application of a BrSM protocol has shown good results in all patients, especially with regard to the symptom of nasal dyspnea and rhinorrhea, and in particular has not caused any side effect typical of the conventional therapy and surgery.

KEY WORDS: NON ALLERGIC RHINITIS, VASOMOTOR RHINITIS, NASAL HYPER-REACTIVITY, NASAL CYTOLOGY, BIOREGULATORY SYSTEMS MEDICINE, LOW DOSE CYTOKINES

TERAPIA BrSM DELLE RINITI VASOMOTORIE ASPECIFICHE NON ALLERGICHE

BrSM THERAPY IN NON-ALLERGIC NON-SPECIFIC VASOMOTOR RHINITIS

INTRODUZIONE

Sono definite rinopatie vasomotorie aspecifiche (non allergiche) alcune forme di rinopatia cronica non legate ad alterazioni immunitarie, nè infettive, caratterizzate da uno squilibrio del controllo del Sistema neurovegetativo (probabile predominanza parasimpatica).

– Generalmente, alcuni stimoli aspecifici (odori intensi, variazioni repentine di temperatura, posizione supina) scatenano la sintomatologia, prevalentemente rappresentata da ostruzione nasale, rinorrea acquosa e starnutazione, tale da simulare una forma allergica, nonostante sia stata accertata la negatività sia all'indagine anamnestica per malattie allergiche, sia alla diagnostica allergologica (*Prick test*, RAST, PRIST, ecc.).

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL NASO

Le cavità nasali iniziano in corrispondenza delle narici tramite le quali comunicano con l'esterno, e terminano posteriormente con le coane, dove inizia il rinofaringe.

In ciascuna cavità nasale si distinguono due porzioni: il vestibolo e la cavità nasale propriamente detta.

A quest'ultima sono annesse la *pars olfactoria* e le cavità paranasali (seni frontali, seni mascellari, seni sfenoidali e cellule etmoidali).

– La porzione respiratoria delle fosse nasali, unitamente ad ampi tratti della *pars olfactoria*, è rivestita da mucosa liscia di colorito roseo, spesso 2 micron ≈.

Lo spessore della mucosa diventa più evidente (fino a 3-5 micron) a livello del

Medico richiedente: Dr. BATTAZZI PAOLO 081593699700	
NOTIZIE CLINICHE Riferita dispnea nasale di tipo vasomotorio	
MATERIALE INVIATO A Brushing cavità nasale destra B Brushing cavità nasale sinistra	
DESCRIZIONE MACROSCOPICA A) <u>Brushing cavità nasale destra</u> Pervengono 3 vetrini B) <u>Brushing cavità nasale sinistra</u> Pervengono 3 vetrini	
DESCRIZIONE MICROSCOPICA A-B) I campioni in esame presentano cellularità discreta rappresentata da: cellule epiteliali: a normale morfologia (N) frammiste ad alcune cellule squamose di tipo vestibolare cellule caliciformi: non visibili (0) neutrofili: nessuno (0) eosinofili: nessuno (0) cellule metacromatiche: nessuna cellula metacromatica visibile (0) batteri: non visibili (0)	
DIAGNOSI A-B) VEDI DESCRIZIONE MICROSCOPICA.	
Data 17/12/2018	Il Biologo

TAB. 1

Rinocitogramma normale.

meato e del turbinato inferiore, ricco di tessuto cavernoso, in particolare sulla superficie convessa, a livello della testa e della coda.

Analogo tessuto cavernoso si ritrova a livello del turbinato medio.

Microscopicamente la mucosa nasale è costituita da un epitelio appoggiato su una membrana basale sottile che lo separa dalla tonaca propria.

L'epitelio è di tipo prismatico pseudostratificato (epitelio respiratorio) e presenta cellule colonnari ciliate, non ciliate, cellule caliciformi mucipare e cellule basali. Tra questi citotipi vi sono intimi rapporti di adiacenza, garantiti da sistemi di ancoraggio di tipo desmosomiale ed emidesmosomiale.

Negli spazi intercellulari non è raro reperire linfociti e polimorfonucleati.

– L'epitelio mucoso, che tradizionalmente viene considerato una semplice barriera fisica tra l'organismo ed i vari agenti irritanti (chimici, fisici, batterici, virali), è biologicamente attivo nelle immunoflogosi e svolge un ruolo importante nella regolazione delle risposte, producendo una varietà di proteasi inibitrici (elaffina, ecc.) ed immunoglobuline secretorie IgA (Perugini, 1996).

Nell'ambito della cavità nasale, l'epitelio mucoso di rivestimento presenta alcune variazioni istologiche secondo il tratto considerato.

– Il vestibolo nasale è rivestito da cute che, in corrispondenza del contorno nasale, trapassa nella cute del naso esterno, mentre in direzione della cavità nasale propriamente detta continua nella mucosa respiratoria.

La cute del vestibolo è sottile ed è composta da epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato; sono annessi peli robusti e rigidi (vibrisse), voluminose ghiandole sebacee e piccole ghiandole sudoripare eccrine ed apocrine (ghiandole vestibolari).

Dall'epitelio del vestibolo si passa a un epitelio di transizione o pseudostratificato non ciliato, con cellule cubiche coperte da microvilli; in quest'area, che confina internamente con la mucosa respiratoria, l'epitelio perde lo strato corneo trasformandosi in epitelio batiprismatico pluriseriato, scompaiono le vibrisse, le ghiandole sebacee e sudoripare, mentre compaiono nella tonaca propria le ghiandole tubulo-acinose composte, caratteristiche della mucosa respiratoria.

Altra caratteristica dell'epitelio respiratorio è rappresentata dal secreto muco-

so che ricopre interamente la superficie epiteliale. Il muco è microscopicamente disposto in due strati sovrapposti (Sol-Gel). Lo strato acquoso a diretto contatto con la superficie epiteliale (fase Sol) ricopre quasi completamente la lunghezza della ciglia e delle cellule epiteliali. Lo strato acquoso viene generato a seguito del trasporto polarizzato di soluti da parte delle cellule epiteliali. Al di sopra dello strato idrosalino generato dall'epitelio si dispone uno strato denso (Gel) costituito prevalentemente da mucine (glicoproteine).

– I due strati Sol-Gel rappresentano un importante Sistema di difesa aspecifica delle Vie respiratorie, atto a decontaminare l'aria inspirata: infatti, dopo la collisione, in parte favorita dalla turbolenza del flusso aereo, le particelle inspirate rimangono intrappolate nello strato Gel. La fase Sol del secreto consente l'appropriato movimento della ciglia epiteliali che, nel sollevarsi, ancorano con il proprio apice lo strato geliforme e lo trascinano verso il rinofaringe per l'eliminazione.

Le ciglia provocano il continuo avanzamento dello strato Gel mediante movimenti ritmici alla frequenza media di ≈ 800 battiti/minuto (Gelardi, 2004).

- La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale dell'individuo sano è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto; non presenta mai altri elementi cellulari ad eccezione di sporadici neutrofili (TAB. 1). Il riscontro nel rinocitogramma di eosinofili, mastcellule, batteri in alto numero, spore ed ife micotiche, è un chiaro indice di patologia nasale (Gelardi and Landi, 2011). Le patologie nasali colpiscono in primo luogo le cellule ciliate, determinando un rimaneggiamento dell'epitelio della mucosa a favore delle cellule caliciformi mucipare (metaplasia mucipara). Questo dato ha implicazioni sia fisiopatologiche sia cliniche; infatti il proporzionale incremento delle cellule mucipare determina un aumento della produzione di muco, mentre la

riduzione della componente cellulare ciliata causa una ridotta dinamica del trasporto muco-ciliare. Tutto ciò favorisce il ristagno di secrezioni catarrali all'interno delle cavità naso-sinusalì e, quindi, predispone ad un rischio maggiore di infezione da sovrapposizione batterica (Bogaerts and Clement, 1981).

CLASSIFICAZIONE DELLE RINITI

In letteratura le classificazioni delle rinite sono numerose, anche se la maggior parte degli Autori le suddivide in:

- Riniti infiammatorie
- Riniti infettive
- Riniti atrofici
- Riniti allergiche (vasomotorie specifiche)
- Riniti vasomotorie aspecifiche (non allergiche).

– **Riniti infiammatorie:** l'esposizione continua a irritanti (inquinanti atmosferici e/o lavorativi, fumo di sigaretta, GERD) compromette progressivamente l'integrità della mucosa nasale bloccando *in primis* la clearance muco-ciliare, fino a quadri di metaplasia che può essere di tipo proliferativo con aumento delle cellule caliciformi mucipare (metaplasia mucipara più frequente nei giovani) o di tipo atrofizzante con aumento delle cellule squamose (metaplasia platicellulare più frequente negli anziani) (Boysen et Al., 1990).

– **Riniti infettive:** possono essere di origine batterica o virale; negli ultimi anni, in conseguenza dell'abuso di corticosteroidi topici, si assiste all'aumento delle forme micotiche.

– **Riniti atrofici:** sono caratterizzate da una concomitante atrofia dell'epitelio mucoso e sottomucoso.

Possono essere la conseguenza di Riniti protratte nel tempo (Riniti croniche), abuso di prodotti topici nasali (vasocostrittori e corticosteroidi); si riscontrano frequentemente in età senile.

– **Riniti allergiche:** sono Riniti IgE-mediate nei confronti di numerosi antigeni

Provenienza **RN ORL AMBULATORI Tel. 0541705350**
Medico richiedente: Dr. BATTAZZI PAOLO
081603938800

NOTIZIE CLINICHE
Da circa 2 anni riferita asma bronchiale. Prove allergometriche negative. Riferita dispnea nasale di tipo vasomotorio. Non eosinofilia. Ipertrofia dei turbinati inferiori.

MATERIALE INVIATO
A Brushing cavità nasale destra
B Brushing cavità nasale sinistra

DESCRIZIONE MACROSCOPICA
A) Brushing cavità nasale destra
Pervengono 3 vetrini.

B) Brushing cavità nasale sinistra
Pervengono 3 vetrini.

DESCRIZIONE MICROSCOPICA
A-B) Il campione in esame presenta **cellularità abbondante** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule caliciformi: moderato numero (2+)
neutrofili: grossi ammassi cellulari che non coprono interamente il campo microscopico (3+)
eosinofili: nessuno (0)
cellule metacromatiche: nessuna cellula metacromatica visibile (0)
batteri: non visibili (0)

DIAGNOSI
A-B) VEDI DESCRIZIONE MICROSCOPICA.

Data 10/01/2019

Il Biologo

TAB. 2

NARNE.

appartenenti al Regno vegetale (Graminee, Parietaria, pollini, ecc.), al Regno animale (acari, pelo di animali domestici, ecc.) o alimentari.

– **Riniti vasomotorie aspecifiche (non allergiche):** dal punto di vista dell'inci-

denza queste forme costituiscono la frazione più consistente, rappresentando il **70-75%** di tutte le **Riniti croniche vasomotorie** contro il 25-30% delle Riniti allergiche. La diagnostica citologica di queste forme permette di suddividerle ulteriormente secondo il citotipo preva-

NOTIZIE CLINICHE
Familiarità per atopìa respiratoria. Da circa un anno episodi riniti ricorrenti, pressoché perenni. Prurito nasale. Non sintomi congiuntivali. Al bisogno assume Avamys con beneficio. Nel 2009 valutato da pediatra per rino-congiuntivite, test inalanti negativi, sospettata congiuntivite di Vernal, poi esclusa da oculista. Esegue prick per inalanti: negativi. Consiglio valutazione ORL. Obiettivamente mucose pallide. Oggi esegue rinocitolgia (NARES?).

MATERIALE INVIATO
A Brushing cavità nasale destra
B Brushing cavità nasale sinistra

DESCRIZIONE MACROSCOPICA
A) Brushing cavità nasale destra
Pervengono 3 vetrini.
B) Brushing cavità nasale sinistra
Pervengono 3 vetrini.

DESCRIZIONE MICROSCOPICA
A) Il campione in esame presenta **cellularità abbondante** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule caliciformi: molto facilmente visibili (3+)
neutrofili: sporadici elementi (1/2+)
eosinofili: nessuno (0)
cellule metacromatiche: nessuna cellula metacromatica visibile (0)
batteri: gruppi occasionali (1+);

B) Il campione in esame presenta **cellularità abbondante** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule caliciformi: molto facilmente visibili (3+)
neutrofili: sporadici elementi (1/2+)
eosinofili: poche cellule sparse o piccoli gruppi (1+)
cellule metacromatiche: nessuna cellula metacromatica visibile (0)
batteri: gruppi occasionali (1+).

DIAGNOSI
A-B) VEDI DESCRIZIONE MICROSCOPICA.
Il dato morfologico va integrato nel contesto clinico complessivo.

Data 15/09/2018

Dott

TAB. 3

NARES.

Medico richiedente: Dr. BATTAZZI PAOLO
081567654300

NOTIZIE CLINICHE
Dispnea nasale vasomotoria.

MATERIALE INVIATO
A Brushing cavità nasale destra
B Brushing cavità nasale sinistra

DESCRIZIONE MACROSCOPICA
A) Brushing cavità nasale destra
Pervengono 3 vetrini.

B) Brushing cavità nasale sinistra
Pervengono 3 vetrini.

DESCRIZIONE MICROSCOPICA
A) Il campione in esame presenta **cellularità modesta** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule calciformi: non visibili (0)
neutrofili: nessuno (0)
eosinofili: nessuno (0)
cellule metacromatiche: sporadiche cellule (1/2+)
batteri: non visibili (0)
B) Il campione in esame presenta **cellularità modesta** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule calciformi: non visibili (0)
neutrofili: nessuno (0)
eosinofili: nessuno (0)
cellule metacromatiche: nessuna cellula metacromatica visibile (0)
batteri: non visibili (0)

DIAGNOSI
A-B) VEDI DESCRIZIONE MICROSCOPICA.

Data 24/10/2018 Il Biologo

TAB. 4

NARMA.

Provenienza RN ORL AMBULATORI Tel. 0541705350
Medico richiedente: Dr. BATTAZZI PAOLO
081585416500

NOTIZIE CLINICHE
Rinite vasomotoria non allergica.

MATERIALE INVIATO
A Brushing cavità nasale destra
B Brushing cavità nasale sinistra

DESCRIZIONE MACROSCOPICA
A) Brushing cavità nasale destra
Pervengono 3 vetrini.
B) Brushing cavità nasale sinistra
Pervengono 3 vetrini.

DESCRIZIONE MICROSCOPICA
A) Il campione in esame presenta **cellularità abbondante** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule calciformi: gruppi occasionali (1+)
neutrofili: poche cellule sparse o in piccoli gruppi (1+)
eosinofili: discreto numero di cellule o gruppi più grandi (2+)
cellule metacromatiche: numerose cellule (4+)
batteri: gruppi occasionali (1+);
B) Il campione in esame presenta **cellularità abbondante** rappresentata da:
cellule epiteliali: a normale morfologia (N)
cellule calciformi: moderato numero (2+)
neutrofili: poche cellule sparse o in piccoli gruppi (1+)
eosinofili: sporadici elementi (1/2+)
cellule metacromatiche: molte cellule facilmente visibili (3+)
batteri: gruppi occasionali (1+).

DIAGNOSI
A-B) VEDI DESCRIZIONE MICROSCOPICA.
Il dato morfologico va integrato nel contesto clinico complessivo.

Data 11/12/2018 Dott.

TAB. 5

NARESMA.

lente in **Rinite neutrofila (NARNE)** (prevalenza di granulociti neutrofili senza evidenza batterica) (TAB. 2) che rappresenta la forma più frequente negli ultimi

anni, probabilmente in relazione all'aumentata aggressione chimico-fisica della mucosa nasale ad opera di inquinanti atmosferici e/o lavorativi (lavoratori

dell'industria, dell'artigianato, fumatori cronici) (Gluck and Gebbers, 1996).

Segue la **Rinite eosinofila (NARES)** con prevalenza di eosinofili nel prelievo (Jacobs et Al., 1981) (TAB. 3).

La NARES insorge a qualsiasi età; la sintomatologia è molto simile a quella allergica. Come nella Rinite allergica, la citologia nasale della NARES evidenzia una marcata eosinofilia, raggiungendo in questa forma percentuali piuttosto elevate (50-70%). Dal punto di vista prognostico questa forma di Rinite (molto più che la Rinite allergica) può predisporre a Sinusite e a Poliposi rinosinuosale. Ciò può essere dovuto al danno mucosale determinato dagli eosinofili e dai loro mediatori, molto rappresentati in tali forme. In una percentuale dei pazienti l'eosinofilia nasale si accompagna a eosinofilia ematica.

La **Rinite mastocitaria (NARMA)** (Connel, 1969) con prevalenza nel prelievo di mastociti (TAB. 4) è una patologia meno frequente rispetto alle due precedenti; è caratterizzata da un quadro clinico-sintomatologico molto intenso (ostruzione nasale serrata, rinorrea, starnutazione e prurito nasale) e si accompagna spesso a Poliposi rinosinuosale (Gelardi et Al., 2010).

La NARMA richiede uno stretto monitoraggio clinico/citologico (Gelardi et Al., 2008).

Esistono infine rare forme di Riniti con coesistenza nel prelievo di eosinofili e di mastociti (**NARESMA**) (TAB. 5).

- La terapia convenzionale delle Riniti vasomotorie aspecifiche (non allergiche) prevede l'uso di antiistaminici e/o di corticosteroidi per uso topico e/o per os.

– Frequentemente si instaura una vera e propria dipendenza dal vasocostrittore topico che permette, soprattutto nelle ore notturne, di potere respirare con un'efficacia che – tuttavia – diminuisce in maniera progressiva nel tempo (effetto *rebound*), aumentando in tal modo la frequenza delle somministrazioni e degli effetti indesiderati.

Trattandosi di forme croniche, la terapia viene protratta per lunghi periodi con importanti effetti collaterali (epistassi, rinite crostosa con “naso secco”, crisi ipertensive, noti effetti sistemici dei corticosteroidi).

In affiancamento a tale terapia vengono proposti *spray* nasali o irrigazioni a base di acqua isotonica.

Da qualche anno sono stati introdotti *spray* a base di acido ialuronico *cross-linkato* (Ciprandi and Gelardi, 2018) associato o meno a Vitamine A e E, al fine di idratare e sostenere il trofismo delle mucose danneggiate.

– La terapia chirurgica si avvale dell’uso del laser per la decongestione dei turbinati inferiori; tale terapia è – tuttavia – gravata da frequenti recidive, nonchè, in alcuni casi, dalla concretizzazione di una vera e propria Rinite crostosa jatrogena.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati reclutati **10 pazienti** (7 F e 3 M) di età compresa tra 35 e 50 anni.

Tutti i pazienti, prima di sottoporsi a visita ORL, erano stati valutati dall’Allergologo che aveva escluso, mediante anamnesi e *Prick test*, una qualsiasi forma di allergia nei confronti dei più frequenti allergeni.

– I pazienti giunti all’osservazione lamentavano come sintomo principale una dispnea vasomotoria “basculante”, in particolare in posizione supina, tale da rendere il sonno difficoltoso e disturbato.

In una minoranza di casi si associavano starnuti con rinorrea, soprattutto al mattino al risveglio. Meno frequentemente è stata riferita ipoosmia.

Prima del prelievo citologico ciascun paziente è stato sottoposto ad endoscopia delle cavità nasali con fibroscopio flessibile al fine di escludere patologie organiche delle cavità nasali quali neoformazioni o deformazioni settali, e valutazione del volume dei turbinati medi/inferiori e del rinofaringe.



FIG. 1

Scraping nasale. Tecnica del prelievo citologico.

METODOLOGIA DEL PRELIEVO CITOLOGICO

Prima di procedere all’esecuzione del prelievo citologico è sempre buona norma informare il paziente circa la procedura che si dovrà effettuare, in modo da tranquilizzarlo ed ottenere la sua massima collaborazione.

Tra le tecniche di campionamento che si eseguono normalmente (ad eccezione delle biopsia che – comunque – richiede l’anestesia) nessuna provoca disturbi importanti; l’esecuzione richiede solo pochi secondi e, se correttamente eseguita, non provoca sanguinamento.

LE TECNICHE DI CAMPIONAMENTO

Le tecniche utilizzate per campionare e processare il secreto nasale sono molte; ognuna presenta vantaggi ed inconvenienti.

► Soffiato nasale

È – questa – una metodica assolutamente atraumatica: l’esame citologico viene effettuato sulle secrezioni nasali spontaneamente soffiate dal paziente su carta cerata o plastica e poi distese su un vetrino portaoggetti.

I limiti di questa metodica sono:

– scarsa rappresentatività di cellule nella secrezione;

– possibilità di inquinamento batterico da parte di microorganismi che normalmente risiedono in corrispondenza della regione rinale;

– difficoltà di ottenere colorazioni ottimali delle cellule a causa dell’eccessivo muco che maschera i campi di osservazione.

► Lavaggio nasale

Il lavaggio nasale è un’altra tecnica di prelievo citologico che non presenta aspetti cruenti: si effettua irrigando con pochi cc di soluzione salina sterile (NaCl 0,9%) la cavità nasale, avendo l’accortezza di recuperare il liquido di lavaggio che successivamente viene centrifugato in apposita provetta.

Il *pellet* cellulare è utilizzato per la conta cellulare.

– Questa tecnica è poco pratica in ambito ambulatoriale.

► Tampone nasale

È una tecnica semplice per ottenere citotipi dalle secrezioni aderenti all’epitelio.

Si esegue strisciando sulla mucosa nasale un tampone sterile del tipo “orofaringeo”, dopo averlo preventivamente inumidito con soluzione fisiologica al fine di evitare danneggiamenti al materiale cellulare.

La sede di prelievo è la porzione mediale del turbinato inferiore.

FIG. 2

Materiale per l'esecuzione della citologia nasale.



Poichè si tratta di una metodica sicura e poco fastidiosa, viene consigliata per i bambini poco collaboranti, con i quali sarebbe difficoltoso eseguire campionamenti con altre metodiche, come ad esempio lo *scraping*.

► Scraping nasale

Rappresenta la metodica più idonea per eseguire un valido campionamento cellulare della mucosa nasale. Può essere ottenuto in modo non invasivo, con un minimo fastidio per il paziente.

– Dopo aver fatto soffiare il naso al fine di eliminare eventuali secrezioni in eccesso, si procede – sempre sotto diretto controllo visivo mediante lampada frontale e *speculum* nasale – al prelievo vero e proprio che viene eseguito ambulatorialmente in corrispondenza del terzo medio (corpo) del turbinato inferiore (FIG. 1).

Lo strato più superficiale della mucosa viene prelevato con l'ausilio di una *curette* in plastica tipo *Rhino-Probe* cercando di dosare la giusta pressione per evitare sia sanguinamenti sia un prelievo con insufficiente materiale cellulare. – In questo modo, le cellule raccolte dal rivestimento epiteliale sono sempre ben conservate ed è possibile effettuare un'ottima valutazione differenziale degli elementi cellulari campionati.

Il campione prelevato viene strisciato in modo uniforme sulla superficie del vetrino portaoggetti, possibilmente nella zona centrale, evitando pressioni sul

materiale per non provocare alterazioni e/o lisi cellulare.

– Nello studio in oggetto sono stati allestiti 3 vetrini per ogni cavità nasale di cui 1 fissato (*Citofix spray*) e 2 a fresco (FIG. 2). I vetrini così allestiti sono stati posti nell'apposito porta vetrini ed inviati all'Unità Operativa di Anatomia patologica dell'Ospedale "Infermi" di Rimini per la colorazione (May-Grunwald-Giemsa, Blu di Toluidina, Papanicolaou) e la valutazione del materiale mediante microscopio ottico.

Il Citologo esprime *in primis* un giudizio sull'adeguatezza del materiale e – se idoneo – segnala la presenza qualitativa e quantitativa (scala da 0 a 4+) dei seguenti elementi cellulari:

1) cellule epiteliali, 2) cellule caliciformi, 3) neutrofili, 4) eosinofili, 5) cellule metacromatiche (mastociti) e 6) batteri.

Tutti i pazienti inclusi nello studio erano, o erano stati, in trattamento con terapia convenzionale da diverso tempo. – Tale terapia, come su indicato, prevede l'uso di corticosteroidi e di antiistaminici topici, più raramente per *os*, effettuati a cicli di 1 mese, 3-4 vv/anno. Nei casi meno responsivi è consigliato per brevi periodi un vasocostrittore nasale.

Tre pazienti erano stati sottoposti a decongestione laser dei turbinati inferiori con risultati scarsi e poco duraturi.

L'esame endoscopico delle cavità nasali ha evidenziato in tutti i pazienti un'ipertrofia più o meno marcata dei turbinati inferiori, presenza di crostosità jatroge-ne (anche ematiche) e turbe del trofismo della mucosa in senso atrofico.

Nei 10 pazienti considerati, l'esame citologico ha permesso la seguente diagnosi:

- 5 Riniti con neutrofili (**NARNE**)
- 3 Riniti con eosinofili (**NARES**)
- 2 Riniti con mastociti (**NARMA**).

Le patologie in oggetto vengono collocate a destra della Divisione Biologica (Tavola dell'evoluzione patologica sec. Reckeweg) e in particolare in una franca **Fase di Impregnazione**.

A tutti i pazienti è stato proposto, in affiancamento alla terapia *Bioregulatory Systems Medicine* (BrSM), la seguente terapia di supporto:

- docce nasali domiciliari (Lavonase) a giorni alterni per eliminare meccanicamente le crostosità presenti nelle fosse nasali;
- acido ialuronico *spray* cross-linkato associato a Vit. A e Vit. E per idratare e riparare la mucosa nasale danneggiata.

● La terapia BrSM, della durata di 3 mesi, è stata:

a tutti i pazienti, a prescindere dal tipo di Rinite, e in considerazione del fatto che avevano fatto uso di corticosteroidi e di vasocostrittori topici nasali per lunghi periodi, sono stati prescritti **Pulsatilla compositum** (detossificazione della ECM) + **Mucosa compositum**[®] (stimolo rigenerativo delle mucose), 1 fl di ciascun medicinale per *os* x 2 vv/settimana.

Euphorbium compositum[®] *spray*, 2 puff x 3/die (Borner *et Al.*, 1995).

Ai 5 pazienti con NARNE è stato aggiunto **Euphorbium compositum**[®] *s gtt*, 20 gtt x 2/die.

Ai 5 pazienti che presentavano una clinica più impegnativa (3 NARES e 2 NARMA), presupponendo uno squi-

librio della bilancia Th1/Th2 (Colapietro, 2011), sono stati aggiunti **Guna-Interferon Gamma + Guna-Interleukin 12**, 20 gtt di ciascun medicinale x 2/die (Righi, 2016).

– Mucosa compositum® è un importante policresto BrSM utilizzato in tutti i casi di danno alle mucose e, in particolare, dopo utilizzo di gocce decongestionanti e/o prodotti caustici (Molino and Melchiori, 2005).

Questo medicinale stimola le difese organiche nelle affezioni delle mucose e nei catarri di varia natura e localizzazione (Apparato gastrointestinale, Vie urinarie, Vie aeree superiori e inferiori, congiuntiva).

Contiene componenti *low dose* di Tessuti suini provenienti da diversi organi (Ventriculus suis, Mucosa naris suis, Mucosa oculi suis, ecc.) ed unitari ad azione anti-infiammatoria (Argentum nitricum, Belladonna).

Il medicinale produce un effetto di stimolazione nelle disfunzioni e favorisce la ricostruzione e la rigenerazione delle mucose danneggiate.

– Pulsatilla compositum attiva i Sistemi difensivi: svolge importante azione de-tossicante sul Tessuto connettivo; il suo utilizzo non è procrastinabile in pazienti che abbiamo abusato di corticosteroidi.

Pulsatilla compositum può essere considerata il “cortisone” BrSM, efficace in particolare nei casi in cui si voglia passare gradualmente dalla terapia convenzionale alla terapia biologica. Il medicinale ha una valenza anti-infiammatoria grazie alla diluizione D18 di Cortisone acetato ed all’associazione di Sulfur e di Pulsatilla, rispettivamente D8 e D6.

RISULTATI

Tutti i 10 pazienti trattati hanno riferito un effettivo miglioramento della dispnea nasale, sicuramente il sintomo più fastidioso.

I risultati migliori sono stati ottenuti nelle Riniti con neutrofili (NARNE), decre-

scendo progressivamente nelle Riniti con eosinofili (NARES) e con mastociti (NARMA).

– L’aspetto più importante rilevato è stata la progressiva riduzione, fino alla **completa interruzione**, dell’uso del corticosteroide topico e, soprattutto, del vasocostrittore, che avevano creato una vera e propria dipendenza.

– Anche i sintomi rinorea e starnuti sono migliorati. I pazienti che presentavano ipoosmia (iatrogena?) non hanno riferito significativi miglioramenti.

L’esame endoscopico ripetuto in tutti i pazienti dopo terapia BrSM ha evidenziato la riduzione volumetrica dei turbinati ed una mucosa ancora atrofica ma di aspetto roseo, senza crostosità.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il grande capitolo delle Riniti vasomotorie comprende un vasto numero di entità nosologiche; oltre alle forme allergiche (IgE-mediate) vi sono le forme non allergiche definite “cellulari”.

Queste forme sono il più delle volte non diagnosticate e di conseguenza *etichettate* genericamente come vasomotorie “aspecifiche”.

– Il loro mancato riconoscimento è dovuto esclusivamente al fatto che la citologia nasale non rientra nelle indagini di *routine* per lo studio delle Riniti.

Queste Riniti rappresentano circa il 70% di tutte le rinopatie vasomotorie; sono solitamente accompagnate da intensa sintomatologia di tipo pseudoallergico (ostruzione nasale, prurito, starnutazione a salve, bruciore delle mucose nasali, rinorea, ecc.) tanto da essere molto frequentemente interpretate come Riniti allergiche.

Presentano, inoltre, una reattività aspecifica che si manifesta con la comparsa dei sintomi in presenza di molteplici stimoli (sbalzi di temperatura, aria fredda o troppo calda, profumi intensi).

Molti pazienti sono costretti ad abbandonare l’attività sportiva per la comparsa di un’intensa ipereattività nasale correlata al contatto di alcune sostanze con

la mucosa nasale (es. acqua clorata della piscina).

L’ostruzione nasale particolarmente evidente nella NARES e nella NARMA si accentua in posizione clinostatica, rendendo il sonno difficoltoso e poco ristoratore con tutte le problematiche connesse alla roncopia/OSAS (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, *Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno*, NdR).

Un dato anamnestico caratteristico di queste Riniti è l’alto numero di consultazioni specialistiche (ORL, allergologiche, pediatriche, pneumologiche) che il paziente effettua molto prima di giungere alla diagnosi definitiva, tanto che questo dato anamnestico potrebbe essere considerato patognomonico di tali rinopatie.

In questi pazienti è frequente ritrovare in anamnesi familiare la presenza di asma e/o poliposi nasale e in anamnesi remota pregressi trattamenti di chirurgia dei turbinati finalizzati alla risoluzione del sintomo “ostruzione nasale”.

– Tali interventi, il più delle volte, si dimostrano inefficaci e persino dannosi con esiti cicatriziali (sinechie turbino-settali), Riniti crostose, sino all’atrofia della mucosa, in quanto non orientati alla eziopatogenesi della malattia: l’infiltrazione eosinofila e/o mastocitaria.

– Altro aspetto tipico di queste Riniti è il facile ricorso all’uso dei decongestionanti nasali, esclusivamente finalizzato alla risoluzione della congestione nasale cronica.

L’utilizzo cronico di tali farmaci può condurre alla comparsa di una grave forma di Rinite iatrogena che si sovrappone alla Rinite preesistente.

Infine, poichè tali entità nosologiche hanno un andamento cronico, necessitano di trattamenti terapeutici cronici e *follow-up* personalizzati, rivolti al controllo dei sintomi ed alla prevenzione delle complicanze (Rinosinusiti, Poliposi, Asma).

– Il sintomo ostruzione nasale, particolarmente marcato e fastidioso nelle NA-

RES e ancor più nelle NARMA, è stato quello che ha risposto meglio.

Già dopo qualche settimana di terapia i pazienti hanno ridotto progressivamente l'uso del vasocostrittore, che avevano mantenuto affiancato alla terapia BrSM, fino allo "svezzamento" completo avvenuto in tutti i pazienti.

Discreti risultati sono stati ottenuti anche sul sintomo rinorrea, mentre i pazienti che lamentavano ipoosmia non hanno riferito alcun sostanziale miglioramento.

Probabilmente nelle NARES e nelle NARMA (clinicamente più impegnative), in analogia con la Rinite allergica e con l'Asma bronchiale, esiste uno sbilanciamento Th1/Th2 a favore della polarità Th2.

• In quest'ottica l'uso di Guna-Interleukin 12 e di Guna-Interferon Gamma determinerebbero lo *switch* Th2 → Th1, il riequilibrio della bilancia immunitaria, agendo – così – a monte della manifestazione clinica.

Altro elemento di riflessione e di studio in queste forme potrebbe essere la determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie ed il dosaggio dei titoli anticorpali IgG dei principali Herpes-Virus per valutare l'eventuale interferenza che questi, una volta riattivati, possono avere sullo sbilanciamento Th1/Th2.

– In tale dinamica l'utilizzo della MicroImmunoTerapia (MIT), avvalendosi di citochine modulanti lo stato infiammatorio e di SNA® specifici in grado di abbassare la voce ai virus, destinerebbe risorse immunitarie alla patologia ORL oggetto del presente studio. ■

RINGRAZIAMENTI

Desidero vivamente ringraziare la mia infermiera Paola Para senza il cui indispensabile supporto questo lavoro non sarebbe stato realizzato. – Desidero altresì ringraziare la nostra logopedista Lucia Montano che si è prestata come modello per la Fig. 1.

Bibliografia

1. Bogaerts P., Clement P. – The diagnostic value of a cytogram in rhinopathology. *Rhinology*. **1981**;19:203-8.

2. Borner M. et Al. – Possibilità terapeutiche offerte da Mucosa compositum. Risultati di un monitoraggio su 830 pazienti. *La Med. Biol.* **1995**;1: 33-36.
3. Boysen M. et Al. – Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br.J Indust Med.* **1990**;47:116-21.
4. Ciprandi G., Gelardi M. – Trattamento delle riniti allergiche e vasomotorie: il ruolo del beclometasone dipropionato e dell'acido ialuronico (ad alto peso molecolare). *In Recenti Prog Med* **2018**;109:1-9.
5. Colapietro S. – Terapia omotossicologica dell'asma bronchiale allergico. Studio clinico osservazionale. *La Med. Biol.* **2011**;4: 13-19.
6. Connel J.T. – Nasal Mastocytosis. *J Allergy*. **1969**;43:182-9.
7. Gelardi M. – Atlante di citologia nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie. Centro scientifico Editore; **2004**.
8. Gelardi M., Landi M. – La citologia nasale nell'approccio diagnostico-terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 05/**2011**; 28-34.
9. Gelardi M. et Al. – Non allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder. *Int Journal Immunopathol Pharmacol.* **2008**;23:325-31.
10. Gelardi M. et Al. – Inflammatory cell types in nasal polyps. *Cytopathology*. **2010**;21:201-3.
11. Gluck U., Gebbers J.O. – Cytopathology of the nasal mucosa in smokers: a possible biomarker of air pollution? *Am J Rhinol.* **1996**;10:55-7.
12. Jacobs R.L. et Al. – Non allergic rhinitis with eosinophilia (Nares syndrome): clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol.* **1981**;67:253-7.
13. Molino R., Melchiori C. – Efficacia dei farmaci omotossicologici in associazione ad idroterapia inalatoria in pazienti affetti da sinusopatia cronica. *La Med. Biol.* **2005**;3: 19-26.
14. Perugini F. – Il Sistema Immunitario associato alla mucosa (MALT) e la medicina biologica. *La Med. Biol.*, **1996**;4: 27-31.
15. Righi O. – Nuova gestione dell'asma nell'ambulatorio del pediatra di famiglia. *La Med. Biol.* **2016**;2: 19-30.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **2, 5, 13, 14 e 15** sono consultabili in

www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

Riferimento bibliografico

BATTAZZI P. – Terapia BrSM delle Riniti vasomotorie aspecifiche non allergiche. *La Med. Biol.*, **2020**/3; 17-24.

autore

Dott. Paolo Battazzi

– Specialista in Otorinolaringoiatria
– Dirigente 1° livello U.O. ORL
Ospedale "Infermi" - Rimini

Viale Settembrini, 2

I – 47923 Rimini



S. Brici

RIASSUNTO

Numerose evidenze cliniche indicano il coinvolgimento del microbiota intestinale nel mantenere l'integrità della barriera mucosa, fornire sostanze nutritive come le Vitamine, proteggere dalla colonizzazione di patogeni enterici e favorire un corretto sviluppo e funzionamento del Sistema Immunitario.

– La condizione di Disbiosi intestinale si correla non solo a squilibri dell'Apparato gastrointestinale, ma anche ad alterazioni del Sistema Immunitario che si ripercuotono a livello sistemico, in termini di malattie dismetaboliche, autoimmuni, allergiche e tumorali.

– Questo studio osservazionale intende indagare l'efficacia clinica del protocollo terapeutico secondo la "Regola delle 3R" con Enterogel®, Colostroni e Proflora su una popolazione affetta da Disbiosi intestinale.

PAROLE CHIAVE

MICROBIOTA INTESTINALE, DISBIOSI INTESTINALE, SISTEMA IMMUNITARIO, ENTEROGEL®, COLOSTRONI, PROFLORA, REGOLA DELLE 3R

SUMMARY: Many clinical evidences indicate the involvement of the intestinal microbiota in maintaining the integrity of the mucosal barrier, providing nutrients such as Vitamins, protecting against colonization of enteric pathogens, and promoting proper development and functioning of the Immune System.

– A condition of intestinal dysbiosis correlates not only to imbalances of the Gastrointestinal Apparatus, but also to alterations of the Immune System that have consequences at systemic level, in terms of dysmetabolic, autoimmune, allergic, and cancer pathologies.

– This observational study aims at investigating the clinical efficacy of the protocol according to the "3R Rule" with Enterogel®, Colostroni and Proflora in a population affected by intestinal dysbiosis.

KEY WORDS: INTESTINAL MICROBIOTA, INTESTINAL DYSBIOSIS, IMMUNE SYSTEM, ENTEROGEL®, COLOSTRONI, PROFLORA, 3R RULE



<https://www.thehealthy.com/wp-content/uploads/2016/09/07-cramps-things-happen-stop-sex-AndreyPopov-1024x640.jpg>

EFFICACIA DELLA TERAPIA BIOLOGICA NELLA GESTIONE DELLA DISBIOSI INTESTINALE – LA "REGOLA DELLE 3R"

EFFICACY OF THE BIOLOGICAL THERAPY IN THE CONDUCTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS – THE "3R RULE"

IL MICROBIOTA INTESTINALE

Recentemente il **Microbiota Intestinale (MI)** e le sue alterazioni hanno richiamato l'interesse della letteratura medico-scientifica, sia per la diffusione della Disbiosi intestinale nella popolazione sia per l'impatto della stessa sulla salute dell'individuo.

Ne conseguono – infatti – non solo squilibri degli organi dell'Apparato gastrointestinale, ma anche alterazioni del Sistema Immunitario (**S.I.**) che si ripercuotono a livello sistemico, in termini di malattie dismetaboliche, autoimmuni, allergiche e tumorali.

– Grazie al grande contenuto genomico ed al complemento metabolico, il MI offre una serie di benefici all'ospite.

Alcuni dei ruoli più importanti dei germi intestinali sono:

1. contribuire al mantenimento dell'integrità della barriera mucosa (tramite gli Acidi grassi a catena corta SCFA: butirrato, propionato ed acetato) (1)
2. fornire sostanze nutritive come Vitamine B e K (2)
3. proteggere dalla colonizzazione di patogeni enterici con regolazione diretta (competizione per nutrienti e nicchie fisiche, produzione di batteriocine e modificazione dell'ambiente) ed indiretta, stimolando il S.I. dell'ospite (3)
4. favorire il corretto sviluppo e funzionamento del S.I. (GALT, cellule B produttrici di IgA, linfociti T CD4+, Th17, T-regolatori, neutrofili e macrofagi) (4).

Inoltre il MI influenza incidenza, progressione e risposta alla terapia dei tumori (5) anche di quelli non a localizzazione gastrointestinale (6,7) ed è fortemente coinvolto nella comunicazione intestino-cervello; evidenze precliniche suggeriscono una partecipazione alla risposta allo stress, al comportamento emotivo, al comportamento alimentare, alla modulazione del dolore, ecc. (8).

– I batteri colonizzano l'ospite immediatamente dopo la nascita; fattori genetici ed ambientali svolgono un ruolo importante nella composizione del MI. Quelli maggiormente coinvolti sono: tipo di parto ed allattamento, dieta, muco intestinale, S.I. dell'ospite, fattori ambientali (localizzazione geografica, urbanizzazione, fumo, ecc.) e terapie antibiotiche (9,10).

DISBIOSI INTESTINALE

Tra le cause di alterazione patologica della flora intestinale si annoverano (9):

- disordini alimentari, “dispepsia da viaggio”, diete iperproteiche
- effetti iatrogeni
- cause endogene (malattie epatiche, pancreatiche, ecc.)
- infezioni intestinali
- enteropatie
- allergie ed intolleranze alimentari
- tossine ambientali (metalli pesanti, alimenti additivati, radiazioni ionizzanti, ecc.)
- stress.

Considerati i numerosi benefici forniti all'organismo dalla flora batterica, una colonizzazione irregolare dell'intestino porta inevitabilmente a:

1. riduzione delle resistenze alla colonizzazione
2. cambiamenti del *milieu* intestinale con aumento della flora putrefattiva
3. sofferenza epatica causata da metaboliti tossici; vengono a generarsi le ptomaine epatotossiche (cadaverina, putrescina, scatolo, indolo) ad azione vasocostrittiva e ritenitiva, con conseguente aumento della pressione arteriosa
4. produzione di sostanze cancerogene
5. indebolimento della difesa immunitaria mucosale e generale: alterata permeabilità della barriera intestinale con l'instaurazione di un quadro di *Low Grade Inflammation* fino alla comparsa di *Leaky Gut Syndrome* e sbilanciamento immunitario in senso Th2 (11).

Tutto quanto sopra elencato produce quadri clinici intestinali come Sindrome dell'intestino irritabile (12), morbo di Crohn-Rettocolite ulcerosa (3), Colite microscopica (13) e Carcinoma del colon (14).

– L'impatto a livello metabolico ed immunitario del MI ha evidenziato il ruolo della sua alterazione in diversi altri meccanismi fisiopatologici: disordini metabolici come Diabete e Obesità (15), intolleranze alimentari, Asma ed altre allergopatie (3), malattie di origine autoimmune come Sclerosi multipla ed

Artrite reumatoide (3), affezioni vescico-urinarie (16), Sindrome da fatica cronica (17) ed alcune altre minori.

LO STUDIO

Scopo di questo studio osservazionale è verificare l'efficacia terapeutica del protocollo secondo la “Regola delle 3R” con Enterosgel®, Colostrononi e Proflora in una popolazione affetta da Disbiosi intestinale.

MATERIALI E METODI

La popolazione in esame è costituita da 17 pazienti (13 F e 4 M, età media 52 aa compresa tra 17 e 79 aa).

– Di questi, 15 presentavano sintomi gastrointestinali (G.I.) e 2 accusavano Cistiti recidivanti e Sindrome da affaticamento cronico, presente anche in uno dei pazienti con sintomatologia G.I., parametri trattati con protocollo 3R, poichè inquadrabili in una condizione di Disbiosi intestinale.

I pazienti hanno assunto per 14 giorni:

- **Enterosgel®**, 1 cucchiaino sciolto in un bicchiere d'acqua prima di coricarsi
- **Colostrononi**, 1 bustina sublinguale prima di colazione.

A seguire, per ulteriori 14 giorni:

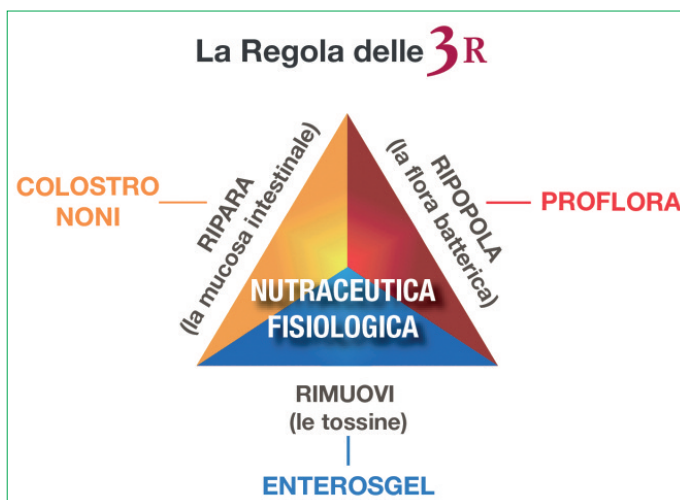
- **Proflora**, 1 bustina sciolta in un bicchiere d'acqua prima di colazione.

Per ciascun paziente sono stati valutati 5 parametri clinici di funzionalità intestinale prima e dopo terapia:

1. regolarità dell'alvo
2. qualità delle feci secondo le 7 classi della *Bristol Stool Chart* (18)
3. soddisfacente svuotamento intestinale
4. dolore addominale
5. distensione addominale.

Quattro pazienti hanno assunto anche medicinali: una paziente con Colite linfocitica ha assunto **Guna-Interleukin 10**, 10 gtt x 2 vv/die, per la modulazione dell'aspetto infiammatorio e 1 fl di **Galium-Heel®** e di **Nux vomica-Homac-**

FIG. 1



Modificato da:
<https://www.lifegate.it/media-page/la-regola-delle-3r-nutraceutica-fisiologica-700x597>

cord® sublinguali, 2 vv/settimana per il drenaggio ECM ed emuntoriale.

La paziente con Cistiti recidivanti ha assunto anche 1 fl di **Galium-Heel® + Berberis-Homaccord®** i.m., 2 vv/settimana per il drenaggio ECM ed emuntoriale e la prevenzione delle recidive.

– Dalla tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie e serologia dei due pazienti con Sindrome da fatica cronica si è evidenziata una riattivazione virale multipla con stato di iper-reattività immunitaria: alla terapia della Disbiosi è stato aggiunto **2LXFS®** (Labo'Life) x 3 mesi.

GESTIONE DELLA SIMBIOSI – LA REGOLA DELLE 3R

La Regola delle 3R rappresenta il metodo più semplice e fisiologico per garantire la salute intestinale ottimale in sintonia con i paradigmi della Nutraceutica Fisiologica di Regolazione. Si compone di 3 fasi (FIG. 1):

RIMUOVI

Il primo passo consiste nel rimuovere le tossine intestinali grazie all'azione dell'enteroadsorbente **Enterosgel®**.

– Enterosgel® è un idrogel inerte di Silicio, composto per il 70% da polimetilsilossano poliidratato (PMSPI) e per il 30% di acqua purificata, che opera un *wash-out* selettivo, rimuovendo dal lume intestinale le tossine prima che attraversino la mucosa.

Preserva l'integrità della mucosa o la rigenera quando necessario, ripristinando la microcircolazione, la produzione di muco e normalizzando i livelli di IgA secretorie intestinali; riduce il sovraccarico tossinico; riduce lo stimolo antigenico a livello del GALT e favorisce una selezione del MI fisiologico.

Enterosgel® ha una struttura idrofobica – per cui non aderisce o penetra la mucosa, ma crea uno strato citoprotettivo che non interferisce con la funzione fisiologica intestinale – e porosa, che permette di eliminare molecole tossiche di dimensioni medie, preservando i nutrienti essenziali.



TAB. 1

Proiezione grafica comparativa della regolarità dell'alvo prima e dopo terapia 3R.

RIPARA

Successivamente è necessario riparare la mucosa intestinale con **Colostroni**, integratore alimentare a base di colostro bovino liofilizzato e di *Morinda citrifolia* L. (Noni).

– Il colostro è il più completo strumento di preparazione (prebiosi) alla colonizzazione dell'intestino in fase di completamento dello sviluppo poiché ricco in substrati in rapporto ottimale: Vitamine A, C, D ed E, Acido folico, oligoelementi e coenzimi, minerali, fattori di crescita ed ormonali, immunoglobuline ed altri componenti immunomodulatori (es. lattoferrina), peptidi ad azione antibatterica e batteriostatica. L'estratto di *Morinda citrifolia* L. offre importanti capacità anabolizzanti ed immunostimolanti.

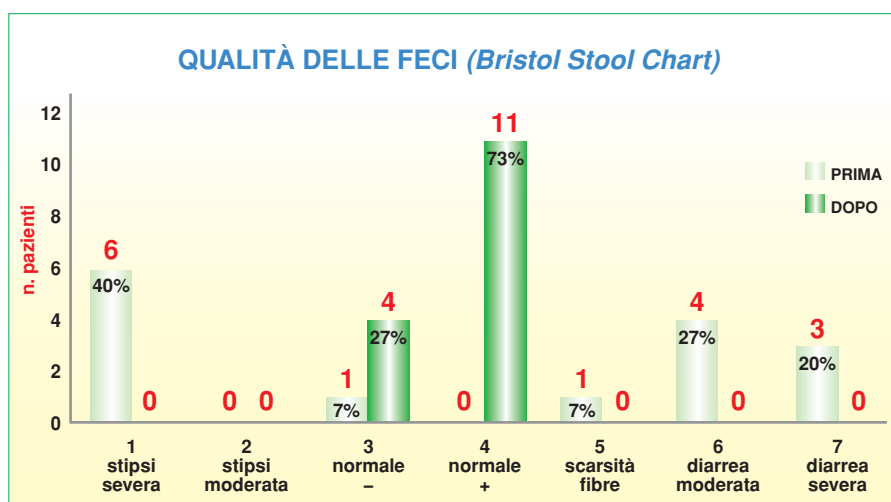
Uno studio recente ha dimostrato che il trattamento abbinato di colostro e di Noni influenza positivamente la curva di crescita batterica e che l'effetto è nettamente superiore quando sono presenti entrambi nel terreno di coltura (19).

RIPOPOLA

Ultimo passaggio è il ripopolamento della flora batterica intestinale.

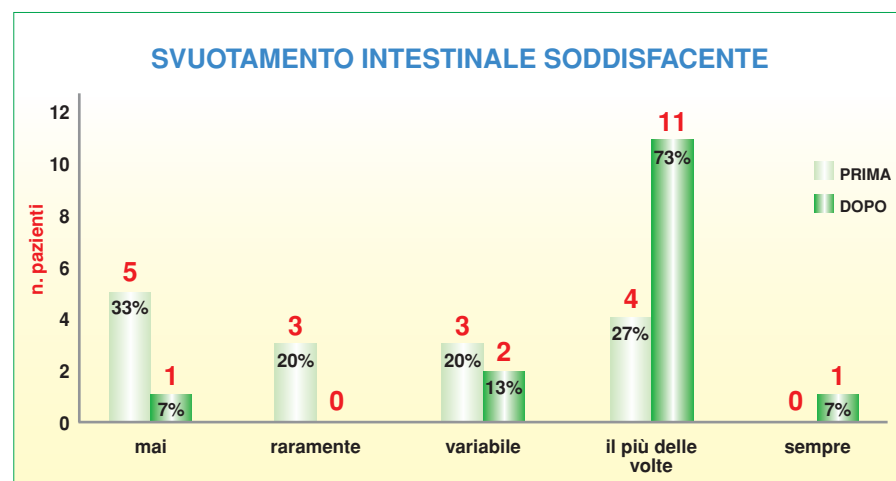
– I fermenti lattici contenuti nel bioterapico devono essere numerosi (carica batterica iniziale non inferiore a 200 milioni/cm³) per consentire alla maggior parte di essi di superare la barriera gastrica acida e – così – poter colonizzare l'intero intestino.

Inoltre devono essere assunti vivi e biologicamente attivi; allo scopo la tecnica migliore è la liofilizzazione, che li mantiene in stasi metabolica (11).



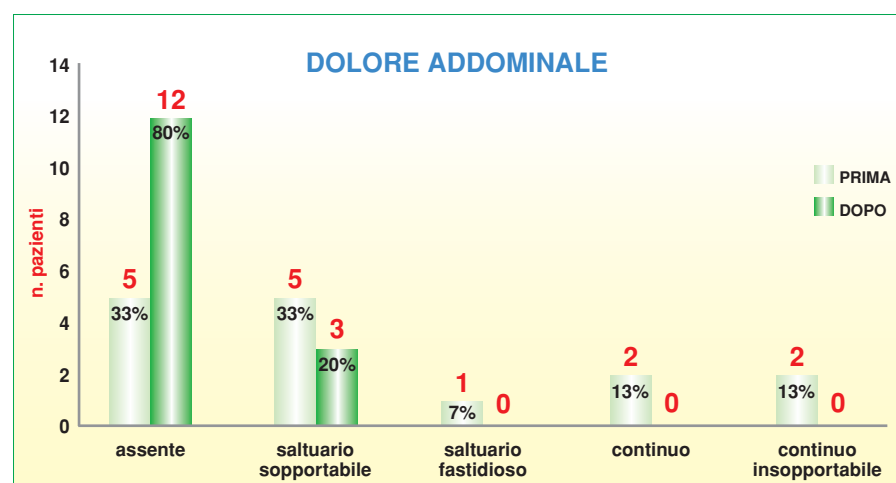
TAB. 2

Proiezione grafica comparativa della qualità delle feci prima e dopo terapia 3R.



TAB. 3

Proiezione grafica comparativa della soddisfazione dello svuotamento intestinale prima e dopo terapia 3R.



TAB. 4

Proiezione grafica comparativa della presenza di dolore addominale prima e dopo terapia 3R.

Il probiotico Proflora risponde a queste caratteristiche ed è particolarmente indicato per il riequilibrio dell'ecosistema dei diversi Tratti intestinali.

– Contiene più di 2 miliardi di cellule per dose e 6 ceppi probiotici microincapsulati gastroprotetti che raggiungono l'intestino *in toto* vivi e vitali:

- *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P-21384), *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717), *Lactobacillus paracasei* LPC00 (LMG P-21380), ceppi specifici per un'efficace colonizzazione;
- *Lactobacillus plantarum* LP02 (LMG P-21020) e *Lactobacillus rhamnosus* LR06 (DSM 21981), in grado di produrre sostanze attive limitanti la crescita batterica coliforme;
- *Lactobacillus salivarius* LS03 (DSM

22776), che garantisce una colonizzazione duratura, grazie all'elevata capacità adesiva dei ceppi alla mucosa epiteliale.

– La componente prebiotica è costituita da frutto-oligosaccaridi (FOS), che giungono intatti nel colon dove vengono fermentati selettivamente dalla componente "buona" della microflora intestinale, in particolare dai Lattobacilli e dai Bifidobatteri.

I FOS svolgono, inoltre, un ruolo attivo sul metabolismo dei Carboidrati e dei Lipidi, migliorano la struttura della mucosa intestinale aumentandone l'effetto "barriera" e favoriscono l'assorbimento di alcuni minerali, in particolare di Calcio e di Magnesio.

RISULTATI

La terapia con Enterosgel®, Colostroni e Proflora ha fornito risultati positivi sia a livello dell'Apparato digerente sia a livello sistemico.

Confrontando i parametri clinici soggettivi, valutati nei **15 pazienti** con sintomi intestinali, si registra un miglioramento generale dopo la terapia per Disbiosi.

In particolare:

1 - Regolarità dell'alvo: la maggioranza dei pazienti presentava inizialmente un alvo poco o affatto regolare (12 pazienti, pari all'80%). Dopo terapia, tutti hanno riferito l'alvo come discretamente (40%) o molto regolare (60%) (TAB. 1).

2 - Qualità delle feci: inizialmente solo 1 paziente presentava feci di consistenza normale.

Il resto della popolazione soffriva di stipsi severa con feci caprine (6 pazienti, pari al 40%) o feci non formate (scarsità di fibre) fino a diarrea moderata-severa (7 pazienti, pari al 47%). La qualità delle feci si è normalizzata nella totalità dei casi (TAB. 2).

3 - Svuotamento intestinale soddisfacente: inizialmente 5 pazienti (pari al 33%) riferivano di non raggiungerlo mai, 3 raramente (pari al 20%), 3 in modo variabile (pari al 20%). Solo 4 pazienti (pari al 27%) prima della terapia si ritenevano il più delle volte soddisfatti, valore che sale al 73% dopo il trattamento (TAB. 3).

4 - Dolore addominale: presente nel 66% della popolazione prima della terapia (in 6 pazienti in modo saltuario, in 4 in modo continuo).

Dopo terapia il dolore risulta assente nell'80% dei casi (TAB. 4).

5 - Distensione addominale: sintomo presente nella metà ≈ dei pazienti al momento iniziale (7 pazienti pari al 47%), la distensione addominale è completamente scomparsa dopo il trattamento (TAB. 5).

– Alcuni pazienti hanno tratto beneficio anche per i sintomi da Disbiosi intestinale non di pertinenza gastrointestinale: Sindrome da affaticamento cronico (integrazione della terapia 3R con Microimmunoterapia), Dermatite e Cistiti recidivanti (con riduzione della frequenza delle infezioni urinarie e sintomatologia più lieve).

CONCLUSIONI

Questo studio osservazionale ha inteso indagare l'efficacia clinica del protocollo definito "Regola delle 3R" con Enterosgel®, Colostroni e Proflora su una popolazione di 15 pazienti affetta da Disbiosi intestinale.

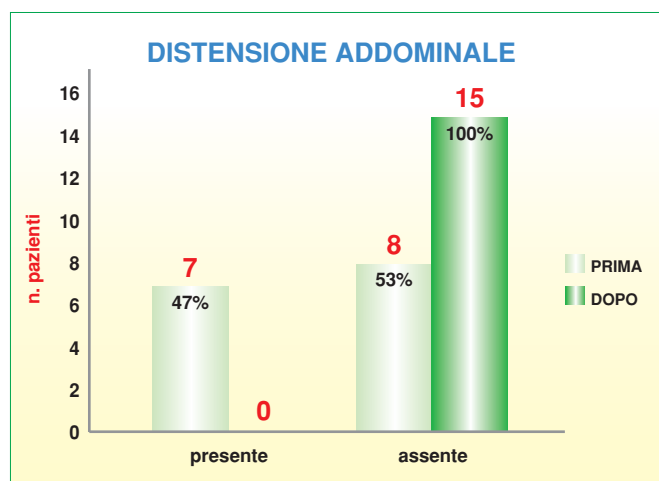
– La popolazione esaminata evidenzia un miglioramento delle condizioni generali di salute ed un'importante riduzione/scomparsa della sintomatologia a carico dell'Apparato digerente.

A conferma della sicurezza del trattamento, non sono stati segnalati eventi avversi o casi di intolleranza alla terapia, che ha avuto una buona *compliance* all'adesione e al mantenimento di tutto il protocollo.

– I buoni risultati clinici ottenuti, pur considerando il ridotto numero di pazienti arruolati, fanno raccomandare tale protocollo per il trattamento delle condizioni cliniche conseguenti a Disbiosi intestinale. ■

Bibliografia

1. Corrêa-Oliveira R. *et Al.* – Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* **2016**; 5(4):e73. doi:10.1038/cti.2016.17.
2. Kleerebezem M., Vaughan E.E. – Probiotic and Gut Lactobacilli and Bifidobacteria: Molecular Approaches to Study Diversity and Activity. *Annu Rev Microbiol.* **2009**; 63(1):269-290. doi:10.1146/annurev.micro.091208.073341.



TAB. 5

Proiezione grafica comparativa della presenza di distensione addominale prima e dopo terapia 3R.

3. Kim D., Zeng M.Y., Núñez G. – The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* **2017** May; 49(5):e339. doi:10.1038/emmm.2017.24.
4. Pickard J.M. *et Al.* – Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* **2017**; 279(1):70-89. doi:10.1111/immr.12567.
5. Bonnet M. *et Al.* – Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* **2014**; 20(4):859-867. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.
6. Xuan C. *et Al.* – Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE.* **2014**; 9(1):e83744. doi:10.1371/journal.pone.0083744.
7. Dapito D.H. *et Al.* – Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* **2012**; 21(4):504-516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007.
8. Mayer E.A. *et Al.* – Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* **2015**; 125(3):926-938. doi:10.1172/JCI76304.
9. Thursby E., Juge N. – Introduction to the human gut microbiota. **2017**; 0:1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
10. Rodríguez J.M. *et Al.* – The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* **2015**; 26:26050. doi:10.3402/mehd.v26.26050.
11. Maglio T. – Clinica omeopatica e omeotossicologica in Gastroenterologia - Dispensa. Scuola di Omeotossicologia e Discipline Integrate, a.a. **2017-2018**.
12. Principi N. *et Al.* – Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: the potential role of probiotics. *J Infect.* **2018**; 76(2):111-120. doi:10.1016/j.jinf.2017.12.013.
13. van Hemert S. *et Al.* – Microscopic colitis-microbiome, barrier function and associated diseases. *Ann Transl Med.* **2018**; 6(3):39. doi:10.21037/atm.2017.03.83.
14. Elinav E. *et Al.* – Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* **2013**; 13(11):759-771. doi:10.1038/nrc3611.
15. Lin L., Zhang J. – Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* **2017** Jan; 6:18(1):2. doi:10.1186/s12865-016-0187-3.
16. Gupta V. *et Al.* – Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? *Indian J Med Microbiol.* **2017**; 35(3):347. doi:10.4103/ijmm.IJMM_16_292.
17. Du Preez S. *et Al.* – A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Syst Rev.* **2018**; 7(1):241. doi:10.1186/s13643-018-0909-0.
18. Mínguez Pérez M., Benages Martínez A. – The Bristol scale - a useful system to assess stool form? *Rev Esp Enferm Dig.* **2009**; 101(5):305-311.
19. Cardani D. – Effetti di COLOSTRO NONI sul *turn-over* delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *Minerva Gastroenterol Dietol.* **2014**; 60(1):1-9.

Riferimento bibliografico

BRICI S. – Efficacia della terapia biologica nella gestione della Disbiosi intestinale. *La "Regola delle 3R". La Med. Biol.,* **2020**/3; 27-31.

autore

Dott.ssa Silvia Brici

Via De Marchi, 13
I – 44124 Ferrara

P. Montenero



EMERGENZA SARS COV-2 – RIFLESSIONI –

*Se stiamo attenti, mente e occhi bene aperti,
troveremo un significato anche nelle cose più comuni,
troveremo spiegazioni precise che altrimenti trascureremmo,
attribuendole al caso.*

Richard Bach - *Niente per caso*, 1969

Il termine “emergenza” deriva dal latino *e-mergere*, ove *mergere* sta per affondare; quindi emergenza come “proveniente da ciò che è affondato”.

– Nello stato dichiarato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità di “emergenza pandemica” *qualcosa* di sommerso è venuto alla luce, come parte sommersa di un *iceberg*, resasi manifesta sulla superficie del mare e che ha coinvolto la maggior parte, se non tutti, i popoli della Terra.

Un fenomeno emergente è un evento spontaneo, generato dall’interazione tra le parti della totalità da cui proviene.

È legato alla qualità delle singole parti, ma soprattutto alle caratteristiche delle loro relazioni.

L’emergenza virale è pertanto funzione sia dei costituenti molecolari del virus, sia delle relazioni tra questi e le variabili ambientali sincrone al suo rivelarsi, sia delle interazioni venutesi a creare nella sua diffusione.

– Gli acronimi **Sars Cov-2/Covid-19** (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/Coronavi-*

rus Disease 2019), pur alludendo a una severa malattia conseguente all’infezione virale, non possono non evocare i “replicanti” del film *Blade Runner* (1982) del regista Ridley Scott.

• Replicanti ossia copie, simulazioni, ma **non** autentici esseri vitali. Sigle derivate dalla biologia delle molecole, ma **non** dalla biologia come linguaggio della vita.

– Invece il virus, ben oltre lo scarso codice identificativo, qualunque sia la sua origine, naturale, artificiale o mista, è un insieme molecolare che nell’interazione ambientale cerca di vivere, riproducendosi, utilizzando ciò che il mondo gli mette a disposizione.

• In questa dinamica, esso, tutt’altro che replicante, manifesta la propria vera natura e non è copia di nulla.



Nell’interazione organismo vivente-mondo si svolgono continui fenomeni di risposta/attenuazione/eliminazione che consentono il gioco adattativo della vita.

– Le perturbazioni legate sia a patogeni come virus, batteri e funghi, sia a inquinanti molecolari di ogni sorta, entrano in contatto con i Sistemi difensivi dell’uomo.

L'infiammazione, la fiamma interna, vale o dovrebbe valere come un sacro fuoco, ove la perturbazione si incenerisce.

– Questo risultato positivo è tanto più probabile quanto maggiormente efficienti sono i processi che entrano in azione e questi ultimi lo sono, se hanno già avuto esperienza, ossia hanno già conosciuto e sono in grado di ri-conoscere la perturbazione.

– Questo virus sembra invece abbia incontrato l'essere umano per la prima volta.

La reattività emergente è quindi nuova, clamorosamente violenta e in parte casuale.

L'uomo è pertanto impreparato; ciò che sta accadendo non dipende solo dalla novità situazionale del suo Sistema Immunitario ma, ciò che è ancora più decisivo, dalle condizioni in cui si trova tale Sistema, dalla sua *usura*.

Esiste un ambito di cultura medica che privilegia l'essere umano piuttosto che la malattia, l'insieme che costituisce l'essere umano, la sua storia, il suo ambiente e che considera la patologia non come un incidente di percorso, ma come un prodotto di tali relazioni e di tale storia, sia individuale sia sociale.

– Tale cultura è in grado di elaborare interpretazioni di questa pandemia: ipotesi e proposte che non si limitano a combattere il virus, ma che cercano di fornirne una lettura utilizzabile in senso protettivo/preventivo, tutelante la salute.

• Ormai da tempo tale modello di Medicina Regolatoria Sistemica non considera la malattia come un evento casuale cui opporsi esclusivamente in maniera sintomatica, per sopprimerla, e si interroga sulle circostanze che la rendono possibile e che rendono possibile la sua cura.

L'aspetto più importante di tale approccio è la ricerca delle complesse componenti della relazione uomo-ambiente che risultano fondamentali per promuovere e mantenere la salute, cioè un approccio saluto-genetico e non circoscritto alla patogenesi.

– Ricordiamo, come già Ippocrate sosteneva nel V sec. a.C., che non avrebbe potuto verificarsi alcuna patologia al di fuori del contesto in cui si generava.

Quindi: contesto, relazione, circostanze, stile di vita in un determinato ambiente.

– Considerando la malattia sia acuta sia cronica come uno sbilancia-

mento reattivo a perturbazioni minacciose, pur tendente a un nuovo equilibrio, ma dagli esiti imprevedibili, poniamoci qualche domanda circa la situazione in cui Covid-19 ha incontrato l'essere umano, con effetti drammatici.

– Che cosa di "affondato" è emerso?

Lo scatenamento di uno stato infiammatorio severo, spesso coinvolgente non solo l'Apparato respiratorio nel suo tratto profondo, ma anche gli Apparati cardiocircolatorio, gastrointestinale, il Sistema Nervoso, la pelle, evoca un'"accensione" sistemica che rimanda alla riattivazione di una o più braci silenziose.

– Questo è l'aspetto simbolico che corrisponde all'espressione *"tempesta citochinica incontrollata"* della biopatologia molecolare.

Quando la fiamma è divampata, la principale risorsa, sotto forma di diverse forme terapeutiche, non può che essere un estintore che domi l'incendio.

– Tuttavia il fatto che gli organismi umani diventino così facilmente preda di inneschi, tanto rapidamente distruttivi, richiama lo stesso rapporto che esiste tra un fiammifero e un covone di fieno.

In altri termini lo svelamento di una drammatica semplicità degli eventi che possono rivelare la fragilità dell'essere umano, pur così complesso. È noto – infatti – che tanto maggiore è la complessità/specializzazione di un organismo vivente, tanto minore è la quantità di energia necessaria per ucciderlo.

Un'altra domanda da mettere sul tavolo è se questa condizione si offre ad una comprensione e possibile cambiamento, oppure permane oscura e ineluttabile.

– Dati Istat del 2017 segnalavano che il 45% degli italiani *over 65* e il 18% degli *over 18* fosse affetto da una malattia cronica grave. Dati che parlavano da soli, senza necessità di commento, rendendo esplicita una situazione per cui lo stress di difesa che determina un'infiammazione persistente è funzione del tempo, ma non di un tempo astratto, solo orologio-dipendente, bensì di un tempo vissuto, di una *qualità* del tempo, di abitudini, stili di vita nel proprio ambiente



esterno e dimensione interiore, nel proprio mondo abitato. Così va intesa l'*inflammaging*, ossia l'età infiammata, simbolo di un prezzo da pagare troppo alto: il prezzo di un progressivo consumo, esaurimento ed errori del Sistema adattativo di difesa.

– In tale direzione sono determinanti stili di vita anche diversi, ma simili negli effetti che producono.

Lifestyle dell'abbondanza, con eccessi alimentari qualitativi/quantitativi, obeso-genico, dis-metabolico; *lifestyle* della deprivazione, con carenza di principi nutrizionali, droghe/abitudini indotte; *lifestyle* del contrasto prolungato socio-familiare, con modalità conflittuali produttive e relazionali, spesso intrise d'individualismo e razzismo; *lifestyle* dell'isolamento dalla e maltrattamento della Natura, con il degrado ad essa provocato.

Quanto accade non è solo un'inevitabile reazione della biologia, ma possiede anche un valore di segnale: l'*"esito della partita o il possibile punto di svolta"*, per citare Fritjof Capra, dipende dalla capacità umana di cogliere e di utilizzare quel segnale.

– **Conoscenza**, da *cognosco*, dalle radici *cum* = con, *gno* = apprendere, *sco* = cominciare, significa iniziare ad apprendere insieme.

– **Coscienza**, da *cum-scire*, dalle radici *cum* = con, *ska* = distinguere, implica un sapere fondato sulla capacità di distinguere, di selezionare, dopo aver collegato e connesso.

– **Consapevolezza**, da *cum-sapere*, dalle radici *cum* = con, *sapere* = sentir sapore, essere saggio, significa un sapere profondo, "assaporato" in armonia con tutto se stesso.

• Per cogliere il significato di questo "led acceso" dall'emergenza pandemica, abbiamo bisogno di **tutte** queste funzioni specificamente umane, emergenti dal presente.

Il linguaggio militare di contrasto, guerra a un nemico invisibile, anche se comprensibile, in una fase retroattiva di difesa, non può sostituire un altro linguaggio, proattivo, che tende a regolare, in condizioni basali, di pace, l'organismo umano e che è la condizione per promuovere la salute e per ottimizzare la sua risposta adattativa immunitaria, quando necessaria.

• In sintesi, l'opportunità offerta da questa emergenza sollecita un'altra emergenza indilazionabile: quella, per citare Wilfred Bion, dell'apprendere dall'esperienza e far circolare tale apprendimento il più possibile. ■



Bibliografia essenziale

- Bion W. – Apprendere dall'esperienza. Ed. Armando, Roma; **1996**.
- Capra F. – Il punto di svolta. Ed. Feltrinelli, Milano; **1990**.
- Capra F., Luisi P.F. – Vita e natura - una visione sistemica. Ed. Aboca; **2014**.
- Maturana H., Varela F. – Autopoiesi e cognizione. Ed. Marsilio, Venezia; **1985**.
- Maturana H., Varela F. – L'albero della conoscenza. Ed. Garzanti, Milano; **1987**.

La Redazione ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:

Pag. 33

https://st3.idealista.it/news/archivio/2020-03/dl_u453835_007.jpg?sv=e64Lq_IU

Pag. 34

[https://cdn.vox-cdn.com/thumbor/d8rTn-vrNhLsh2crZOaAUjarYxM=/1400x1400/filters:format\(jpeg\)/cdn.vox-cdn.com/uploads/chorus_asset/file/19891931/Vox_Horiiz.jpg](https://cdn.vox-cdn.com/thumbor/d8rTn-vrNhLsh2crZOaAUjarYxM=/1400x1400/filters:format(jpeg)/cdn.vox-cdn.com/uploads/chorus_asset/file/19891931/Vox_Horiiz.jpg)

Pag. 35

<https://d4804za1f1gw.cloudfront.net/wp-content/uploads/sites/18/2020/04/16113659/Earth-Day.jpg>

Riferimento bibliografico

MONTENERO P. – Emergenza SARS COV-2. Riflessioni. La Med. Biol., **2020/3**; 33-35.

autore

Prof. Paolo Montenero

- Specialista in Neurologia, Fisiatria, Patologia Generale
- Già Dirigente Medico Ospedale di Neuroriabilitazione San Giovanni Battista, Roma
- Già Dirigente Medico Responsabile Clinica di Riabilitazione Rsa Sacra Famiglia, Roma
- Consulente Neurofisiatra di Centri Territoriali/Servizi di Riabilitazione

Via Pietro Tacchini, 24
I – 00197 Roma



S. Rastelli

RIASSUNTO

I Fibromi uterini sono neoformazioni benigne, caratterizzate da noduli delimitati da una pseudo-capsula connettivale las-
sa, che si sviluppano per proliferazione del Tessuto muscolare.

La Fibromiomasiosi dell'utero è una malattia ormono-dipendente con iperestrogenismo, condizione necessaria ma non sufficiente. La maggior parte dei Fibromi uterini è di piccole dimensioni ed è asintomatica; altri sostengono una sintomatologia algica per contrazione del miometrio, compressione degli organi endoaddominali, ischemia della neoplasia e da torsione del peduncolo, menorragia e *spotting* intermestruale. Oltre alla visita ginecologica bimanuale, gli esami strumentali per la conferma diagnostica sono l'ecografia transvaginale e – per i Fibromi sottomucosi – l'isteroscopia.

– In questo studio viene proposta, per i Fibromi uterini di dimensioni comprese tra cm 2 e 8, una terapia domiciliare BrSM (Bioregulatory Systems Medicine) e LDM (Low Dose Medicine) unitamente ad una terapia ambulatoriale (Terapia Neurale sec. Huneke).

Vengono riportati i risultati ottenuti su 10 pazienti sottoposte a terapia combinata.

PAROLE CHIAVE

FIBROMA, MIOMA, BIOREGULATORY SYSTEMS MEDICINE, LOW DOSE MEDICINE, PROCAINA

SUMMARY: The uterine Fibroids are benign neoformations, characterized by nodules delimited by a lax connective tissue pseudocapsule, which develops by proliferation of muscle tissue.

Fibromyomatosis of the uterus is a hormone-dependent disease with hyperestrogenism, a necessary but not sufficient condition.

Most uterine Fibroids are small in size and asymptomatic; others support an algic symptomatology by myometrial contraction, compression of endo-abdominal organs, ischaemia of neoplasia and by torsion of the pedicle, menorrhagia and intermenstrual spotting. In addition to the bimanual gynaecological examination, the instrumental examinations for diagnostic confirmation are transvaginal ultrasound and – for submucosal Fibroids – hysteroscopy.

– In this study it is proposed an home-based therapy – BrSM (Bioregulatory Systems Medicine) and LDM (Low Dose Medicine) – and an outpatient therapy (Huneke Neural Therapy) for uterine Fibroids between cm 2 and 8. The results obtained on 10 patients after combined therapy are reported.

KEY WORDS: FIBROID, MYOMA, BIOREGULATORY SYSTEMS MEDICINE, LOW DOSE MEDICINE, PROCAINE

FIBROMIOMATOSI UTERINA – TRATTAMENTO CON LOW DOSE MEDICINE E TERAPIA NEURALE

UTERINE FIBROMATOSIS. TREATMENT WITH LOW DOSE MEDICINE AND NEURAL THERAPY

INTRODUZIONE

I Fibromi uterini rappresentano la più frequente patologia benigna dell'Apparato genitale femminile.

Nella popolazione femminile, studi epidemiologici estesi indicano un'incidenza pari al **20-25%**.

– I fattori di rischio sono imputabili a: origine genetica africana, familiarità (2,5 volte superiore in caso di Fibromiomasiosi materna), età (> 30 anni e nel climaterio), obesità (aumento del 21% per ogni aumento ponderale di 10 kg) e gravidanza pregressa.

Un ruolo protettivo è offerto dall'utilizzo dei contraccettivi orali.

DEFINIZIONE

I Fibromi (Miomi), sono formazioni che si sviluppano per proliferazione del Tes-

suto muscolare uterino le cui cellule lisce perdono la funzione contrattile e si organizzano in noduli delimitati da una pseudo-capsula di Tessuto connettivo lasso.

– Sono neoplasie formate da mio-cellule prive di atipie, ma disposte secondo un'architettura anomala.

Il Fibroma origina dal muscolo uterino ed è di pertinenza per il **95%** del corpo uterino e per il **5%** del collo uterino o cervice.

– Possono essere distinti in singoli o multipli; secondo il numero ed in base alla localizzazione possono essere:

- intramurali, se sviluppano nello spessore del miometrio alterandone la contrattilità
- sottosierosi, se protrudono verso la cavità pelvica sotto la sierosa che ricopre l'utero
- sottomucosi, se protrudono verso la

cavità uterina, occupandola

- peduncolati, se rimangono connessi all'utero da un peduncolo (rischio di torsione)
- infralegamentosi, quando sdoppiano le due pagine peritoneali del legamento largo dell'utero.

EZIOPATOGENESI

La Fibromiomas uterina è una malattia ormono-dipendente favorita da una condizione di **Iperestrogenismo** che giustifica l'insorgenza in età fertile o da calo progestinico in età perimenopausale.

– L'iperestrogenismo è una condizione necessaria, ma non sufficiente.

Altre ipotesi eziopatogeniche sono:

1) predisposizione genetica, **2)** alterazioni ormonali e azione di Fattori di Crescita tissutali locali la cui produzione è stimolata dagli estrogeni.

– I Fibromi sono caratterizzati da elevati livelli di Collagene, Fibronectina, Proteoglicani della matrice extra-cellulare (ECM) e da squilibri del *turn-over* della ECM dovuti a:

– anomala azione ormonale ed alterata liberazione pulsatile delle Gonadotropine con alterazione del ritmo di secrezione estrogenica, aumento del numero di recettori per gli estrogeni, espressione disfunzionale dei recettori cellulari estrogenici e progestinici

– alterazione della produzione di Citochine (TGF- β , TNF- α) e di Fattori di Crescita (PDGF).

Esistono strette correlazioni tra i Sistemi Endocrino ed Immunitario nella proliferazione dei recettori PR-A e PR-B.

Anche la severa alterazione dei recettori estrogenici sono implicati nella patologia fibrosa.

TGF- β è il principale mediatore pro-fibrotico; è una citochina che svolge un ruolo multifattoriale nella differenziazione cellulare, angiogenesi, infiammazione, apoptosi e regolazione dell'ECM.

SINTOMATOLOGIA

La maggior parte dei Fibromi è di piccole dimensioni ed è asintomatica e richiede solo il monitoraggio ecografico; altri sostengono una vera sintomatologia quale: dolore per contrazione del miometrio, compressione degli organi endo-addominali, ischemia/necrosi del Fibroma, necrosi da torsione del peduncolo.

– Più frequentemente la dolorabilità, dovuta ad uno stato di congestione pelvica, si manifesta come senso di peso sotto-ombelicale e/o con irradiazione all'inguine e/o in sede lombo-sacrale.

Quando il dolore è lancinante, sono presenti

– ischemia e trombosi dei capillari che vascolarizzano il Fibroma;

– menometrorragia. Perdite ematiche perduranti dopo le mestruazioni (generalmente abbondanti), dipendenti dall'impossibilità dell'utero di contrarsi regolarmente, stato di congestione pelvica e aumentata sintesi di Prostaglandine (soprattutto PGI) ad azione vasodilatatrice;

– disuria, stranguria, stipsi. Queste possono essere presenti quando i Fibromi sono di grande dimensione e perlopiù sottosierosi o è aumentato l'intero utero;

– sterilità, per ostruzione degli osti tubarici o della cervice o per ipercontrattilità (causa di aborto o di parto pretermine).

DIAGNOSI

La visita ginecologica bimanuale è indispensabile per la valutazione degli organi dell'Apparato genitale e analisi di localizzazione, morfologia, volume, consistenza, mobilità e dolorabilità alla palpazione.

– L'ecografia transvaginale è necessaria per la valutazione e la misurazione degli organi dell'Apparato genitale nonché per le caratteristiche dei Fibromi: ipo- o iperecogenicità, disomogenità, irrorazione, compressione, ecc.

– L'isteroscopia è utile per il *grading* dei Fibromi sottomucosi ed eventuale biopsia nei casi di sanguinamenti anomali.

TRATTAMENTO

Come accennato, in presenza di piccoli Fibromi asintomatici è sufficiente il monitoraggio periodico.

– Il trattamento chirurgico si prospetta quando la sintomatologia non è gestibile con la terapia medica o quando vi è impedimento alla gravidanza.

Il trattamento chirurgico è valutato caso per caso e consiste nella miomectomia per via:

- laparoscopica, per i Fibromi intramurali a sviluppo sottosieroso o peduncolati
- isteroscopica, per i Fibromi a prevalente sviluppo sottomucoso
- laparotomica, per i Fibromi molto voluminosi.

Dopo intervento, il rischio di riformazione di un Fibroma è pari a $\approx 20\%$.

L'isterectomia si rende necessaria solo in caso di Fibromi che interessano estesamente il corpo dell'utero e provocano sintomatologia severa.

La terapia farmacologica convenzionale proposta per il trattamento dei sanguinamenti anomali consiste in:

- Progesterone per os o con dispositivo intrauterino
- Estro-progestinici.

– Per ridurre il Fibroma in vista dell'intervento viene somministrato prevalentemente:

- Ulipiril, i cui limiti all'indicazione terapeutica, per grave danno epatico, sono stati definiti dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e dall'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali).

INQUADRAMENTO DELLA TERAPIA

La componente muscolare dell'utero richiama il classico conflitto di autosvalutazione sessuale: la *sensazione* di non essere "in grado", "capace", "all'altezza" di essere fertile.

– In Fase ortosimpatica: 1^a Fase, si assiste ad un calo di funzione come lisi cellulare, necrosi, atrofia muscolare e decalcificazione.

– In Fase parasimpatica: 2^a Fase, si evidenziano riparazione con eccedenza e dolore intenso; la fine del processo è caratterizzata da cicatrici, Fibromi e calli ossei.

► La *Low Dose Medicine* ha i presupposti ideali per migliorare il decorso di questa patologia; in questo lavoro è stata valutata la possibilità di un trattamento dei Fibromi con la *Low Dose Medicine* e con la Terapia Neurale sec. Huneke.

TERAPIA LOW DOSE

- Azione GnRH-simile: Melatonina e Beta Endorfina *low dose* per ristabilire la corretta pulsatilità d'innalzamento delle Gonadotropine
- Interleuchina 12 *low dose* per contrastare fisiologicamente l'eccessiva attività del TGF- β e delle Citochine pro-infiammatorie
- Progesterone *low dose* per stimolare l'equilibrata espressione dei recettori progestinici favorendo una miglior risposta allo stimolo ormonale endogeno
- Galium-Heel® per la detossificazione e il drenaggio della ECM; Galium-Heel® esercita – inoltre – azione antinfiammatoria, antidegenerativa ed emuntoriale.

TERAPIA NEURALE

La Terapia Neurale (TN) si prefigge lo scopo di *resettare* il Sistema Neurovegetativo attraverso l'utilizzo di Procaina.

La TN ha lo scopo di interrompere un'**informazione disturbante** che altrimenti, attraverso le fibre neurovegetative, porterebbe a disfunzione; esercita la propria azione fornendo all'organismo la possibilità di avviarsi alla guarigione per autoregolazione.

La TN valorizza come campo di tratta-

mento il Sistema Nervoso Autonomo, condizionato nella sua normale funzionalità da spine irritative quali: cicatrici, granulomi dentari, intossicazioni, stress emotivi, ecc. che possono rappresentare *campi di disturbo*, compromettere l'equilibrio funzionale e manifestare sintomi e quadri patologici anche a distanza dalla lesione irritativa.

– La Procaina non è utilizzata come anestetico locale, bensì come farmaco il cui meccanismo d'azione è la iperpolarizzazione nervina; grazie al suo alto potere Redox (+290), la Procaina *stabilizza* ogni cellula, non solo del Sistema Nervoso.

• L'utilizzo di Procaina nei Fibromi uterini parte dall'inquadramento come patologia della ECM che esita di una infiammazione cronica che provoca un ispessimento tissutale in forma mirata e circoscritta all'organo.

La Procaina è un estere dell'Acido Paraminobenzoico (PABA) e del Dietilaminoetanolo (DEAE), rapidamente scisso localmente dalla colinesterasi plasmatica.

Tali metaboliti di scissione hanno caratteristiche proprie:

– PABA aumenta il deflusso linfatico contribuendo alla modulazione del processo infiammatorio, interferisce con il *release* dei mediatori infiammatori endogeni di amine vasoattive come Istamina, Serotonina, Polipeptidi (molte reazioni enzimatiche ed ossido-riduttive).

È rapidamente metabolizzato nel fegato ed eliminato con le urine, immutato o coniugato all'80%.

– DEAE agisce attraverso la simpaticolisi; migliora la vascolarizzazione ed il trofismo, determinando una chiara azione rigenerativa nelle aree ipossiche. È eliminato per il 30% con le urine; la restante parte subisce una degradazione metabolica; è un precursore dell'Acetilcolina, stimola la produzione dei Fosfatidi componenti la membrana cellulare, potenzia il Sistema endocannabinoide periferico inducendo un'azione locale antiflogistica ed antinocicettiva.

Gli Endocannabinoidi (EC) sono prodotti dai Fosfolipidi di membrana ed in particolare dall'Acido arachidonico; la loro biosintesi è attivata da "informazioni" in grado di provocare una diversa polarizzazione della membrana cellulare.

Una volta sintetizzati, sono immediatamente rilasciati dalla cellula e si legano a recettori specifici presenti sulla stessa cellula e su cellule limitrofe, comportandosi come "mediatori autocrini e paracrini".

Si tratta – quindi – di un Sistema di neuromodulazione che regola l'eccitabilità neuronale, inibendo la comunicazione attraverso le giunzioni serrate e che interagisce con la trasmissione GABAergica, serotoninergica, dopaminergica e glutaminergica. È un sistema endogeno di comunicazione intercellulare.

Gli EC sono importanti modulatori della risposta fisiologica dell'Asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante la condizione di stress continuativo e nelle situazioni patologiche di ansia, fobie, depressione e disturbi da stress post-traumatico.

Gli EC esprimono attività antalgica (modulano la percezione del dolore), attività analgesica sincrona col Sistema oppioide endogeno così da innalzare la soglia del dolore ed attività antiossidante; modulano la risposta immunitaria; esprimono attività vasodilatatrice ed ipotensiva, anticonvulsivante ed antiemetica; migliorano la motricità; regolano i processi di proliferazione cellulare (vedi es. Fibromi uterini); regolano la funzione endocrina riproduttiva e sessuale ed accentuano la libido.

– Controindicazioni alla terapia infiltrativa profonda o endovenosa con Procaina sono il Favismo (NdR: carenza di Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi) e le terapie anticoagulanti in atto.

LA STORIA DI VITA

Per chi esercita la Medicina Fisiologica di Regolazione è necessario dedicare tutto il tempo necessario alla raccolta

della *storia di vita* di “quel” paziente; è la **sua storia**, dal momento del concepimento al momento in cui si presenta al medico, che ha modellato e stimmatizzato il suo corpo e la sua mente.

– È importante porre l'accento sulla centralità del paziente ed essere consapevoli che il *tempo d'ascolto* è *tempo di cura*.

Da parte del medico è necessaria/o la preparazione all'ascolto, ma anche il saper cogliere ed interpretare il linguaggio non verbale, le *storie* che vengono raccontate, ma anche rispettare le pause ed i tempi che il paziente sente di prendersi.

– Tutto questo affinché il paziente si senta compreso nella propria sofferenza e possa affidarsi al medico in un piano di trattamento che, oltre alla cura della malattia, porti al *reset* del SNA.

FIBROMI

La componente stromale dell'utero inizia a svilupparsi solo quando le cellule endometriali sono completamente epitelizzate: è l'asincronia tra la componente endometriale e stromale che porta alla formazione di Fibromi, oltre che di Polipi e di Iperplasie.

– La Procaina, modulando ed armonizzando la secrezione endogena di EC, riduce l'asincronia tra endometrio e miometrio, oltre che le neoformazioni uterine con conseguente minor rischio di Iperplasie, Neoplasie ed Endometriosi.

TRATTAMENTO

Per finalizzare uno studio inerente alla possibilità di terapia medica dei Fibromi, è stato standardizzato un trattamento sottoponendo tutte le pazienti a:

– racconto della *storia di vita*
– palpazione: superficiale per strisciamento per rilevare ispessimenti sottocutanei; *palper rouler* più profondo, in particolare della cute e sottocute della regione addomino-pelvica e sacro-coccigea; profonda della muscolatura del “basso addome” e della colonna lom-

bo-sacro-coccigea con ricerca dei *trigger* muscolari dei muscoli piccolo e grande gluteo, piriforme, otturatori ed adduttori

– visita ginecologica bimanuale
– ecografia transvaginale con colordoppler ed immagine tridimensionale
– isteroscopia, se necessaria
– presa visione e accettazione scritta del consenso informato (illustrazione dettagliata circa le possibilità di terapia medica e/o d'intervento chirurgico inerente la diagnosi di “Fibromiomas uterina”).

MATERIALI E METODI

Il trattamento LDM delle pazienti che hanno optato per la terapia medica dei disturbi provocati dai Fibromi uterini è stata:

- **Guna-Melatonin**
15 gtt alla sera
- **Guna-beta Endorfin**
15 gtt alla sera
- **Guna-Interleukin 12**
15 gtt x 2/die
- **Guna-Progesteron**
15 gtt x 2/die
- **Galium-Heel®**
15 gtt x 2/die.

– L'assunzione è stata ottimizzata diluendo i medicinali del mattino in una bottiglia da mezzo litro di acqua da assumere durante la mattinata; *idem* per i medicinali del pomeriggio.
I medicinali della sera sono stati diluiti in un bicchiere d'acqua.

Tutte le pazienti sono sottoposte ad infiltrazioni con: soluzione di 100 ml di Cloruro di sodio + 10 ml di Procaina priva di conservanti 2% + Sodio bicarbonato 10mEq/ml.

Per un totale di 40 ml è stata eseguita:
– infiltrazione del Plesso pelvico per via vaginale.

Con la tecnica del blocco para-cervicale, previa introduzione dello *speculum* vaginale, s'infiltra il fornice vaginale alle h 4 e 7 con ago 23G, cm 8; s'inietta 5 ml di soluzione per punto con la finalità di *irrorare* il Plesso pelvico;

– iniezioni sottocutanee con ago 27G,

cm 4 nei 2 punti anteriori posti mediamente alle spine iliache antero-superiori, nei 2 punti laterali al pube e sotto l'ombelico;

– iniezioni in corrispondenza dei forami sacrali (1-2 cc alla profondità di cm 1-2);

– iniezione nello iato caudale;

– iniezioni con scollamento delle eventuali cicatrici cutanee (qualora presenti), ed in particolare cicatrici da laparotomia, laparoscopia, taglio cesareo, appendicectomia, erniectomia, episiotomia, lacerazioni perineali, fistole, ecc.

• Un trattamento/settimana x 5 settimane consecutive, seguito da un trattamento/mese x 3 mesi.

– Misurazione del Fibroma all'inizio del trattamento, alla fine e a distanza di 5 mesi.

CASI CLINICI

Già dopo il primo trattamento le **10 pazienti** arruolate hanno riferito attenuazione fino a scomparsa della sintomatologia correlata alla Fibromiomas uterina, della sensazione di peso all'addome inferiore, della dismenorrea e dispareunia, regolarizzazione del ritmo del ciclo, fino alla scomparsa delle metrorragie.

In nessun caso sono occorse complicanze o peggioramento della sintomatologia.

– In questo *trial* sono stati presi in considerazione **solo** Fibromi capsulati, di aspetto omogeneo e di dimensioni **> cm 2** e **< cm 8**.

1-R.M. 01/10/1958 PARA 2002.

Nel febbraio 2016 compare per la prima volta un Fibroma uterino di mm 33x29, ad ecogenicità omogenea, debolmente vascolarizzato, non dolente alla pressione. Considerate l'assenza di sintomatologia e la non volontà della paziente di essere sottoposta ad intervento chirurgico, si decide per il solo monitoraggio.

Nel gennaio 2017 la paziente si ripresenta a consulto riferendo astenia e depressione, ma soprattutto dispareunia ingravesciente che ostacola l'attività sessuale.

Esibisce esami ematochimici da cui si evince un quadro di anemia sideropenica e neutrofilia.

Alla misurazione ecografica (18/01/2018): utero mm 87x47 con Fibroma istmico a sviluppo sottosieroso posteriore laterale dx mm **49x56**.

Controllo ecografico a termine del trattamento (31/05/2018): utero fibromiomaso mm 79 x40 con Fibroma capsulato, omogeneo, ridotto a mm **32x29**.

Controllo a 5 mesi: mantiene i valori. Scomparsa della dispareunia ingravesciente già dopo il primo trattamento.

2-T.C. 21/12/1966 PARA 2012.

Riferisce ipermenorrea con astenia, esami ematologici positivi per anemia.

Misurazione ecografica (18/01/2018): utero mm 70x40 con Fibroma mm **26x27** intramurale a sviluppo sottomucoso.

Controllo a termine del trattamento (31/05/2018): mm **20x21**.

Controllo (18/10/2018), dopo 5 mesi dalla sospensione della terapia: Fibroma mm **18x17**.

3-S.G. 09/06/1992 PARA 0000.

Presenta menometrorragia ed irregolarità del ciclo mestruale.

Misurazione ecografica (28/12/2017): utero mm 69x33 con Fibroma fundico intramurale mm **28x31**.

Controllo a termine del trattamento (01/02/2018): Fibroma mm **20x24**.

Controllo (26/07/2018), dopo 5 mesi dalla sospensione della terapia: Fibroma mm **16x19**.

4-D.M.B. 15/08/1968 PARA 1001.

Ipermenorrea da 1 anno; eseguita isteroscopia diagnostica (21/11/2018) con riscontro di 1 Polipo endometriale istmico posteriore e Fibroma classificato G2 postero-laterale mm 30.

Intervento isteroscopico di rimozione

del Polipo e miomectomia parziale.

Misurazione ecografica (31/05/2018): utero mm 118 con Fibroma mm **57x63**; si decide per la terapia medica.

Misurazione ecografia a termine trattamento (13/09/2018): utero mm 97x55 con Fibroma intramurale posteriore a sviluppo sottosieroso di mm **48x57**.

Misurazione ecografica (10/01/2019), dopo 5 mesi dalla sospensione della terapia: utero mm 94x54, Fibroma mm **45x47**.

5-M.M. 24/10/1978 PARA 1001.

Dismenorrea ingravesciente e dispareunia.

Misurazione ecografica (03/05/2018): utero mm 98x47, Fibroma mm **34x33x28**.

Controllo a termine del trattamento (30/08/2018): Fibroma mm **25x30x21**.

Controllo a 5 mesi (07/02/2019): mantiene i valori.

6-M.I. PARA 0000.

Dolenza con sensazione di peso all'addome inferiore, tenesmo.

Misurazione ecografica (10/02/2018): Fibroma intramurale posteriore a sviluppo sottosieroso mm **46x56**.

Controllo a termine del trattamento (20/08/2018): Fibroma mm **54x60**.

Controllo (15/11/2018), dopo 5 mesi dalla sospensione del trattamento: Fibroma mm **44x53**.

7-P.M.C. PARA 1001.

Ipermenorrea con dismenorrea.

Misurazione ecografica: Fibroma intramurale fundico a sviluppo sottosieroso mm **59x60**.

Controllo del Fibroma a termine del trattamento: mm **49x51**.

Controllo a 5 mesi: mantiene i valori.

8-D.G. 20/11/1963 PARA 2003 F1: gemellare.

Irregolarità del ciclo con menometrorragia, dismenorrea e dispareunia.

Misurazione ecografica (08/03/2018): utero mm 93x44, Fibroma posteriore a sviluppo sottosieroso mm **55x51**.

Fibromi multipli intramurali mm 17x17, mm 10x11, mm 19x22 a sviluppo endocavitario (quest'ultimo già precedentemente trattato con ISC operativa per menometrorragia, ipermenorrea, dismenorrea). Inizio terapia 21/06/2018.

Controllo a fine terapia: Fibroma mm **48x30**, Fibromi intramurali < mm 10.

Controllo a 5 mesi (10/01/2019): Fibroma mm **50x33**, Fibromi multipli intramurali < mm 10, formazione > mm 10x15, residuo di resezione isteroscopica incompleta di Fibroma classificato G1 con isteroscopia diagnostica.

9-B.C. 16/05/1971 PARA 2012.

Riferisce *spotting*, tenesmo e dolore all'addome inferiore.

Misurazione ecografica (18/03/2018): utero fibromiomaso mm 86x40, Fibroma sottosieroso mm **25x20**, ovaie con aspetti funzionali bilateralmente.

Controllo a termine trattamento, (18/06/2018): Fibroma mm **15x10**, ciclo mestruale regolare con scomparsa dello *spotting* dopo il secondo trattamento, scomparsa del sintomo tensivo.

Controllo a 5 mesi: mantiene i valori.

10-L.N. 18/06/1983 PARA 1001.

Riferisce tenesmo, peso addominale, pollachiuria; in sede addominale è palpabile una massa dura mobile.

Mestruata.

Già eseguita miomectomia laparoscopica nel 2014 su Fibroma cm 8, parto eutocico nel 2016; nella visita *post partum* si misura un Fibroma mm 10x12.

Misurazione ecografica (10/05/2018): utero mm 96x64, endometrio ad aspetto proliferativo, Fibroma mm **77x71x78** capsulato, ovaie con aspetti funzionali.

Controllo a fine terapia: Fibroma mm **70x65x68**.

Controllo a 5 mesi (25/10/2018): mantiene i valori.

CONCLUSIONI

Il trattamento combinato *Low Dose Medicine* - Terapia Neurale non evidenzia la scomparsa dei Fibromi di maggior calibro, ma – sicuramente – è in grado di

controllare la sintomatologia correlata alla presenza di Fibromi uterini associati: irregolarità del ciclo mestruale, ipermenorrea, dolori pelvici, dolori addominali, lombari, perineali, dismenorrea, dispareunia, sensazione di peso, tenesmo.

Il trattamento tiene *sotto controllo* il Fibroma; si assiste alla scomparsa dei Fibromi < cm 1 ed alla riduzione del volume dei Fibromi di dimensioni maggiori.

Viene altresì apprezzata la normalizzazione dei valori ematochimici, la scomparsa dell'astenia e dell'alterazione dell'umore.

– In 5 casi su 10 la riduzione permanente al controllo a 5 mesi (casi 1, 5, 7, 9, 10).

– In 3 casi su 10, i valori non solo si riducono a fine terapia, ma risultano ulteriormente ridotti al controllo a 5 mesi (casi 2, 3, 4).

– In 1 caso su 10 il Fibroma risulta ridotto a fine terapia, ma lievemente aumentato al controllo a 5 mesi (volume – comunque – inferiore rispetto a quello iniziale) (caso 8).

– In 1 caso su 10 il Fibroma risulta aumentato a fine terapia, ma al controllo a 5 mesi presenta un volume inferiore rispetto a quello misurato a inizio terapia (caso 6).

Si assiste alla riduzione e/o scomparsa dei Fibromi < cm 1-1,4.

– In nessun caso si sono manifestate reazioni avverse e/o complicanze.

DISCUSSIONE

Dopo trattamento dei Fibromi uterini con LDM e Neuralterapia non è possibile aspettarsi la scomparsa dei Fibromi > cm 2, mentre per quelli di minori dimensioni e di recente formazione con limiti capsulari poco definiti, si ottiene

un'immagine ecografica confortante e – spesso – non sono più rinvenibili al controllo annuale successivo.

I Fibromi di volume superiore sono generalmente datati, con aspetto ecografico denso e capsula spessa e ben definita; possono avere aspetto iperecogeno e *spot* calcifici; una loro modificazione si può ecograficamente evidenziare sia per contenimento sia per diminuzione del volume e della densità.

La terapia ha sempre migliorato il quadro sintomatologico sin dall'avvio della terapia LDM e dalla prima iniezione con Procaina.

– Certamente non è possibile proporre questa terapia a risoluzione definitiva, ma senza dubbio è una valida alternativa all'intervento chirurgico qualora:

- il Fibroma sia di piccole/medie dimensioni
- si ricerchi risoluzione e/o attenuazione della sintomatologia correlata
- non vi sia desiderio di gravidanza
- non vi sia indicazione chirurgica
- non vi sia la possibilità di intervento per controindicazioni mediche
- vi sia accettazione da parte della paziente. ■

Bibliografia essenziale

- AA.VV. – Convegno Neuralia 25-26 Ottobre 2019; Procaine, Natural Remedy.
- Barop H. – Manuale e Atlante di Terapia Neurale secondo Huneke. Edi-Ermes Ed.; 2003.
- Biel A. – Guida ai sentieri del corpo. Come trovare muscoli ossa e altro. Edi-Ermes Ed.; 2011.
- Borahay M.A. et Al. – Estrogen Receptors and signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci* 2017 Sept 24 (9): 1235-44.
- Colombo G. – Fibromi uterini: approccio chirurgico e terapia medica a confronto. Quale beneficio per pazienti e sistema salute? *Gyneco AO-GOI* n. 6; 2018.
- Conoscenti G.C. et Al. – Guidelines for diagnosis and treatment of fibromyomatosis. *Int J Gyn & Ob*, 29(4); 2017.
- De Paoli L. – Lezione di neuralterapia in campo ginecologico. A.A. 2017-18.
- Di Carlo et Al. – La gestione clinica ed economica del fibroma uterino: il punto di vista di un *decision maker*. *Board GRHTA*; 2016.
- Donnez J. et Al. – Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Up-*

date. 2016 Nov; 22(6):665-686.

- Fernandez H. – Ulipristal acetate and SPRM: a new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas. *Gyn Ob Fert and Senology*. 2018 Nov;46 (10-11):671-672.
- Islam M.S. et Al. – Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis. *Hum Reprod Update* 2018 Jan 1;24(1):59-85.
- Laffranchi A. et Al. – Mesoterapia con Procainum compositum e Colocynthis-Homaccord nel dolore cronico e nella fibromialgia non responsivi ai trattamenti convenzionali. *La Med. Biol.* 2017/3; 23-27.
- Staudacher V. et Al. – Manuale di Oncologia Chirurgica. Ed. Masson. Cap. 36, 677-679, 1994.
- Milani L. – Lettere al Direttore. *La Med. Biol.* 2011/3; 71-75.
- Patel B. et Al. – Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015 Mar Apr 21(2).
- Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., Ragni N. – Ginecologia ed Ostetricia. IV ed. Seu Ed.; 2009.
- Römer T. et Al. – Symptomatic uterine fibroids - Targeted pharmacotherapy. Consensus of an expert meeting. *Frauenarzt* 58(6)496-503; 2017.
- Viganò D., Rubino T., Parolaro D. – Molecular and cellular basis of cannabinoid and opioid interactions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005 Jun 81(2)360-8.
- Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh A.G. – Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999; 340,24:1888-99.

Riferimento bibliografico

RASTELLI S. – Fibromi uterini. Trattamento con *Low Dose Medicine* e Terapia Neurale. *La Med. Biol.*, 2020/3; 37-42.

autore

Dott.ssa Sandra Rastelli

– Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Via Flaminia, 185/G

I – 47923 Rimini



G. Tarantino

RIASSUNTO

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia della terapia *low dose*, secondo i Principi della Medicina Fisiologica di Regolazione (PRM), nel trattamento dell'infertilità femminile.

Sono state arruolate 25 pazienti infertili da oltre 18 mesi che intendevano iniziare un percorso di ricerca del concepimento a costi più contenuti e senza effetti collaterali. I medicinali prescritti comprendono Galium-Heel® e terapia PRM per un periodo massimo di 5 mesi.

11 donne su 25 (44%) hanno ottenuto gravidanza nei tempi concessi dal protocollo. Di queste, 10 hanno portato a termine una gravidanza fisiologica ed 1 ha abortito spontaneamente. Questo dato è significativamente più alto del tasso di fecondità femminile mensile (20%).

Confrontando i dati con quelli dell'Istituto Superiore di Sanità relativi a tutti i Centri di Procreazione Medicalmente Assistita presenti in Italia si rileva che essi sono sovrapponibili, anche se non statisticamente significativi a motivo della disomogeneità numerica dei campioni. L'autore ritiene che prima di iniziare la fertilizzazione *in vitro* con la PMA, dovrebbe essere offerto a tutte le coppie la possibilità di un percorso dolce e meno costoso attraverso la *Bioregulatory Systems Medicine* (BrSM) e la PRM.

PAROLE CHIAVE INFERTILITÀ FEMMINILE, TERAPIA *LOW DOSE*, PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, TASSO DI GRAVIDANZE

SUMMARY: The aim of this study is to evaluate the efficacy of low dose therapy according to the Principles of Physiological Regulating Medicine (PRM) in the treatment of female infertility. This therapy has lower costs, no side effect and stimulates the natural reproductive functions.

25 women who had been infertile for over 18 months and desired to start the path towards pregnancy have been enrolled. The patients were treated with Galium-Heel® and Physiological Regulating Medicine for a period of 5 months maximum. 44% of patients (11 cases) got pregnant within protocol time limits pregnancy. 10 of them carried the baby to full-term and 1 aborted spontaneously. This percentage is significantly higher than the monthly rate of fertility (20%).

Furthermore, if we compare the afore mentioned data with those of the Italian National Health Institute, regarding the data collected by the Medically Assisted Reproduction centres in Italy, it can be seen that these data are broadly overlapped. This is very satisfying, even if it is not statistically significant, owing to the fact that the group samples are not homogenous in numbers. Nevertheless, the author recommends that, before beginning *in vitro* fertilization in a Medically Assisted Procreation centre, it would be more compliant if all couples were offered the possibility of a smooth and less expensive therapy offered by BrSM and PRM.

KEY WORDS: FEMALE INFERTILITY, LOW DOSE THERAPY, MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION, PREGNANCY RATE

TRATTAMENTO PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE IN 25 DONNE INFERTILI – CONFRONTO CON I DATI DEI CENTRI NAZIONALI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

*PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE TREATMENT OF
25 INFERTILE WOMEN*

*– COMPARISON WITH THE DATA OF THE ITALIAN MEDICALLY ASSISTED
REPRODUCTION CENTRES*

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'infertilità è una disfunzione che colpisce il 15-20% delle coppie; in Italia potrebbe potenzialmente interessare circa **1,4 milioni** di coppie alla ricerca di concepimento dopo 12-18 mesi di rapporti mirati.

– Nel mondo occidentale questo problema sta assumendo una rilevanza sempre maggiore dal punto di vista sia sociale sia psicologico tanto da condizionare i rapporti di coppia, nonché i profili demografici delle Nazioni.

Il tasso di fertilità femminile mensile è comunemente accettato nel valore medio del 20%; dopo i 40 anni tale tasso decresce al 10% ≈ (1).

Le condizioni ambientali (inquinamento), personali (lavoro) e psicologiche (stress) tendono a modificare questi dati in modo considerevole.

I percorsi di **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** sia ospedalieri sia privati ai quali le coppie si rivolgono sottopongono i partner ad ulteriori fatiche fisiche e psicologiche, della durata anche di anni.

– Allo scopo di evitare tali disagi e sollecitato da alcuni Colleghi che operano nei Centri PMA, è stata messa a punto una terapia ambulatoriale *low dose* SKA (*Sequential Kinetic Activation*) secondo i Principi della Medicina Fisiologica di Regolazione (PRM) allo scopo di **1)** stimolare l'Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e **2)** modulare il Sistema P.N.E.I.

Qualunque percorso terapeutico in questo ambito dovrebbe avere un'alta *compliance* onde evitare che la medicalizzazione incida negativamente sul versante somato-psichico della coppia.

- Il trattamento qui proposto consente alla donna di assumere i medicinali nel proprio ambiente familiare, senza effetti collaterali, alta *safety* e senza condizionare pesantemente i ritmi di vita.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra gennaio 2018 e gennaio 2019 sono state arruolate **25** pazienti.

I criteri di inclusione prevedevano **1)** età uguale o inferiore a 42 anni; **2)** pervietà tubarica già nota o dimostrata attraverso sono-isterosalpingografia nei casi dubbi; **3)** spermioγραμμα del partner superiore a 20 milioni/ml con motilità progressiva non inferiore al 40%.

– Durante la terapia veniva offerto facoltativamente il monitoraggio ecografico dell'ovulazione.

Solo 5 pazienti presentavano infertilità secondaria: una paziente aveva avuto una morte endouterina fetale (MEF) per corio-amniosite con endometrite; un'altra, MEF all'8° mese per trombofilia; le restanti 3 avevano avuto parti eutocici oltre 5 anni prima.

Diversamente da un altro studio pubblicato (2), nessuna coppia si era sottoposta a precedente percorso di PMA.

- Questo in accordo con il nostro orientamento che considera la terapia *Bioregulatory Systems Medicine* (BrSM)/PRM il primo *step* consigliato nel percorso verso il concepimento.

– Se questo primo *step* ha successo si evitano le iperstimolazioni per induzione ovarica ed i danni connessi (3, 4, 5), nonché i notevoli disagi ospedalieri (autoprelievo del seme in *loco*, tempi di attesa per la sala operatoria).

Segnalo che nei 4 casi inviati a FIVET (Fecondazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione) dopo 5 mesi di trattamento, 3 (75%) hanno ottenuto la gravidanza al 1° tentativo.

– A tutte le pazienti sono stati somministrati **Acido Folico** 400 mcg/die e **Gallium-Heel®** gtt (terapia di drenaggio della ECM), oltre a consigli nutrizionali.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

È stata proposta la somministrazione di medicinali PRM come di seguito riportato:

- **Guna-Melatonin**, 20 gtt la sera in terapia continua
- **Guna-FSH**, 10 gtt/die dal 1° all'11° giorno del ciclo
- **Guna-LH**, 15 gtt/die dal 12° al 26° giorno del ciclo
- **Guna-Interleukin 10**, 10 gtt/die in terapia continua
- **Guna-Anti IL1**, 10 gtt/die dal 1° al 12° giorno del ciclo (solo in casi selezionati).

La terapia prevedeva la durata massima di **5 mesi** allo scopo di supportare i meccanismi naturali della funzione riproduttiva; nella nostra esperienza i migliori risultati sono stati ottenuti entro il 3° mese di terapia (FIG. 1).

Abbiamo optato a favore della PRM perché questa utilizza le stesse molecole sintetizzate nell'organismo alle stesse concentrazioni fisiologiche (ng/ml o pg/ml) ad eccezione di Guna-Anti IL1, che abbiamo prescritto solo in casi selezionati per brevi periodi onde "spegnere" un'eventuale flogosi pelvica nella fase pre-ovulatoria.

Attraverso *micro-input*, le molecole *low dose* reclutano i recettori di riserva in forma disattivata sulla membrana cellulare, potenziando in tal modo le funzioni dis-regolate.

– FSH *low dose* aiuta il reclutamento dei follicoli ovarici antrali ($\varnothing$ tra 4 e 10 mm), prepara i medesimi per i mesi successivi e stimola la crescita del follicolo dominante.

– Altrettanto importante è l'uso di LH *low dose*; principalmente perché stimola la maturazione e lo scoppio del follicolo dominante, secondariamente perché garantisce un adeguato supporto della fase luteale.

È noto che molti aborti siano provocati

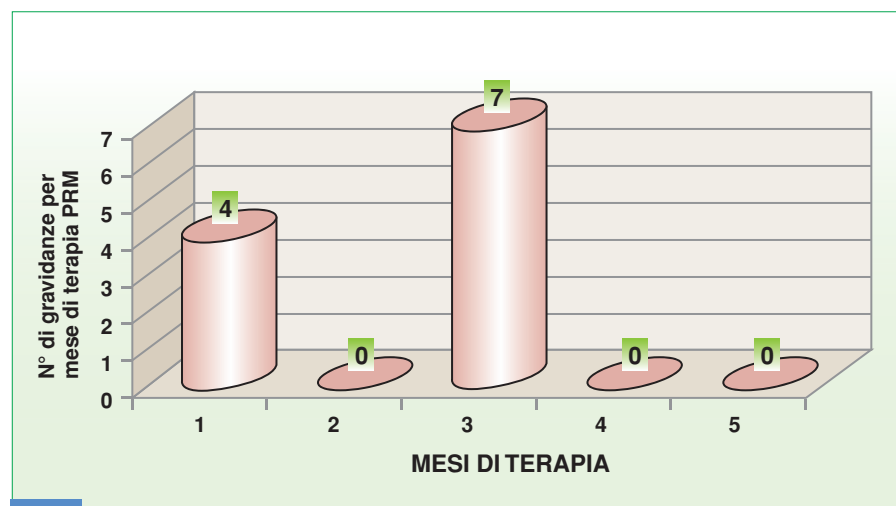


FIG. 1

Incidenza di gravidanze per mesi di terapia *Physiological Regulating Medicine* (PRM).

	Paziente	Età aa	Anamnesi Patologica	Terapia mesi	Esito	Decorso
1	P A	32	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. Gravidà 1° tentativo - PARTO
2	G V	33	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. Gravidà 1° tentativo - ABORTO 1° trim.
3	F L	30	Pregressa MEF + Endometrite	1	R	PARTO
4	B E	28	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
5	A A	33	Infertilità - PCO	5	NR	Accetta la PMA
6	C V	35	Infertilità secondaria	3	R	PARTO
7	B D	25	Conizzazione + infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
8	P D	29	Pregressa MEF Trombofilia	3	R	PARTO
9	G V	30	Infertilità - PCO	5	NR	Accetta la PMA
10	P E	35	Infertilità	3	R	PARTO
11	B A	26	Ovariectomia sn + PID	3	R	PARTO
12	R C	42	Infertilità	3	R	PARTO
13	C S	40	Infertilità - Obesità	3	R	PARTO
14	D'A S	37	Infertilità	3	R	ABORTO 1° trim.
15	C V	32	Infertilità	1	R	PARTO
16	S H	24	PID - Sactosalpinge	1	R	PARTO
17	P V	34	PCO	5	NR	Rifiuta la PMA
18	P AM	29	GEU + PID	5	NR	Rifiuta la PMA
19	DG A	32	Infertilità secondaria	1	R	PARTO
20	G G	39	Infertilità	5	NR	Accetta la PMA
21	L M	40	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
22	M J	38	Infertilità secondaria	5	NR	Rifiuta la PMA
23	P C	35	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. 1° tentativo fallito
24	V V	32	Conizzazione - Obesità	5	NR	Invio a FIVET. Gravidà 1° tentativo - PARTO
25	C S	38	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA

Legenda**MEF** - Morte Endouterina Fetale**PCO** - Micro Policistosi Ovarica**PID** - Malattia Infiammatoria Pelvica**GEU** - Gravidanza Extrauterina**FIVET** - Fecondazione *in vitro* e *embryo transfer***PMA** - Procreazione Medicalmente Assistita**R** - *Responder***NR** - *Non Responder*

TAB. 1

da insufficienza progestinica, tanto da simulare una mestruazione poco più abbondante. Infine il non-uso di agonisti ed antagonisti del GnRH (usualmente prescritti nella PMA) protegge le pazienti dall'esaurimento follicolare e dal blocco biochimico ovarico (3, 4).

– La Melatonina è presente in tutto il Regno animale e per tutta la vita, anche se tende a diminuire notevolmente con l'avanzare dell'età (5).

La Melatonina regola la secrezione di GnRH ipotalamico [Asse Ipotalamo-Pi-neale-Gonadi (6)], innalza i livelli di LH nella fase luteale (7) e favorisce l'impianto della blastocisti (8).

Inoltre migliora la maturazione follicolare in quanto i follicoli di $\varnothing > 18$ mm sono progressivamente più ricchi in Mela-

tonina fino a raggiungere concentrazioni 3 volte superiori a quelle sieriche (9).

La Melatonina – inoltre – incrementa l'espressione dei recettori per LH a livello delle cellule della granulosa ovarica, promuovendo l'amplificazione del segnale, stimolando maggior secrezione di Progesterone e riducendo il danno ossidativo nel fluido follicolare (10).

Queste evidenze autorizzano la somministrazione di Melatonina anche in donne che hanno fallito il concepimento in precedenti cicli FIVET - PMA, in quanto migliora la qualità degli ovociti (2, 11).

Infine va ricordato che la Melatonina è l'antagonista naturale della Prolattina (ormone molto simile al GH), che si può innalzare a causa di distress con

conseguenze negative sulla maturazione follicolare e sull'ovulazione.

La Melatonina – inoltre – esercita azione di regolarizzazione non solo sui ritmi circadiani ma anche sull'omeostasi neuro-endocrina e sul comportamento (disturbi ciclici dell'umore e disturbi alimentari come bulimia notturna con *fa-me* di Carboidrati).

– Perché le Citochine? (12)

Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che il mancato concepimento sia imputabile ad un rigetto della blastocisti, equiparata a "corpo estraneo", a causa di disordini del Sistema Immunitario (13).

– Per questo motivo nei Centri PMA vengono prescritti l'Acido acetilsalicilico ed il Metilprednisolone a basso dosaggio nella fase pre- e peri-impianto.

Percentuale di gravidanza secondo le classi di età delle pazienti rispetto ai cicli iniziati, ai prelievi effettuati ed ai trasferimenti eseguiti per le sole tecniche a fresco FIVET e ICSI.

Di seguito viene riportata la Tabella 4.28 del rapporto dell'ISS relativo ai trattamenti cumulativi eseguiti in Italia nel 2016 (rapporto n° 12-2018) e la Tabella relativa ai trattamenti eseguiti presso il Centro PMA Valdera nel 2018.

TAB. 2

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

Classi di età delle pazienti anni	% di gravidanze su cicli iniziati	% di gravidanze su pick-up	% di gravidanze su transfer effettuati	Gravidanze ottenute
≤ 34	23,6	25,3	34,7	2.921
35-39	19,8	21,5	28,7	3.451
40-42	10,6	12,1	16,6	1.282
≥ 43	4,4	5,3	8,0	193
TOTALE	16,9	18,7	25,6	7.847

TAB. 3

Centro PMA Valdera

Classi di età delle pazienti anni	% di gravidanze su cicli iniziati	% di gravidanze su pick-up	% di gravidanze su transfer effettuati	Gravidanze ottenute
≤ 34	7 (28.5%)	7 (28.5%)	5 (40%)	2
35-39	11 (36.3%)	9 (44.4%)	6 (66.6%)	4
40-42	6 (33.3%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)	2
≥ 43	7 (0%)	6 (0%)	5 (0%)	0
TOTALE	31 (25.5%)	28 (28.5%)	22 (36.3%)	8

Legenda

PICK-UP - Prelievo ovocitario (eseguito in sala operatoria in anestesia generale o sedazione profonda)

TRANSFER - Trasferimento della blastocisti nell'utero

tragestazionali sovrapponibili a quelli fisiologici;

2. anche la morbidità peri-natale materna e fetale è simile a quella naturale, mentre è noto che gli eventi avversi nella gravidanza FIVET - ICSI siano maggiori del 15% rispetto alla gravidanza spontanee (dati: Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia);

3. nei 4 casi *Non Responder* inviati successivamente a FIVET (TAB. 1), è stata ottenuta la gravidanza in 3 casi (casi n° 1, 2 e 24) al 1° tentativo (75%).

– Solo “casualità”... oppure la preparazione del *terreno* con i medicinali BrSM e PRM ha favorito il successivo impianto?

Inoltre, confrontando questi dati con quelli dell'ISS – pur considerando che le numerosità **non** sono staticamente comparabili – si constata che le percentuali di gravidanza sono abbastanza sovrapponibili, ma con dispendio economico e temporale largamente inferiore.

Per classi di età ≤ a 42 anni compresi, l'ISS rileva un tasso medio di gravidanze su *transfer* effettuati pari al 26,6%, su un totale di 7.654 gravidanze ottenute in Italia con Tecniche FIVET - ICSI nel 2016 (dati pubblicati nel 2018) (TAB. 2).

La percentuale più elevata è del 34,7% in donne di età ≤ 34 anni.

Questi sono dati cumulativi a livello nazionale e sommano i risultati dei Centri pubblici e privati.

Se si considerano i numeri (molto più piccoli) relativi ad un Centro privato (PMA Valdera, TAB. 3) nell'anno 2018, risulta che per classi di età fino a 42 anni compresi, il tasso medio di gravidanze ottenute è circa il doppio di quello nazionale riferito dall'ISS all'anno 2016.

Ritengo che questa differenza sia in parte dovuta ai tempi più celeri, alla minore medicalizzazione ed al rapporto di fiducia che viene stabilito con un unico medico per tutta la durata del percorso PMA.

Con la PRM è possibile conseguire buoni risultati attraverso la somministrazione di Guna-IL 10, citochina Th2 che produce effetto di *down-regulation* del braccio Th1.

Conseguentemente IL 10 determina un abbassamento della citochina pro-infiammatoria IL 6 i cui livelli sono elevati in pazienti con infertilità inspiegabile (14, 15). Ciò suggerisce che la terapia debba prendere in considerazione ogni possibile mezzo in grado di modulare la reazione infiammatoria-immunitaria alla base dei meccanismi di rigetto dell'impianto embrionale (13, 16).

– Anche per questo è stata prescritta **Guna-Anti IL1** nei casi in cui era documentato un processo infiammatorio, per “spegnere” l'innescio flogistico nella fase follicolare a livello sia pelvico sia endometriale (2, 17).

RISULTATI

Sono stati valutati i risultati sulla base del concepimento ottenuto (*Responder*) o non ottenuto (*Non Responder*).

– Dei **25** casi trattati **11 (44%)** hanno raggiunto il concepimento, mentre **14 (56%)** non hanno esitato in una gravidanza nei 5 mesi previsti dal protocollo (TAB. 1).

Di questi, 1 donna ha abortito a 11 settimane di gravidanza e 10 hanno partorito a termine.

È interessante evidenziare che:

1. le gravidanze ottenute presentano le caratteristiche di insorgenza spontanea, con tassi di abortività e di morbidità in-

Per questo motivo i risultati ottenuti in donne infertili da oltre 18 mesi ci confortano e stimolano a proseguire nella ricerca in questa direzione.

DISCUSSIONE

I casi qui esposti e l'esperienza personale maturata nel campo della PMA consentono di formulare alcune considerazioni.

– Una delle lamentele più frequenti delle pazienti che afferiscono ad un Centro PMA pubblico è quella di sentirsi “un numero” e di essere seguite da medici diversi, in base ai turni, con trattamenti spesso poco rispettosi della dignità personale.

Questo produce un impatto fortemente negativo sulla percentuale delle gravidanze ottenute.

La terapia ambulatoriale dell'infertilità femminile con medicinali *low dose* SKA consente di avviare un percorso dolce alla procreazione perché regolarizza il *network* neuro-endocrino della paziente.

– Inoltre si ottiene un'alta *compliance*, perché non vi è alcuno stravolgimento della vita quotidiana della coppia, col vantaggio di avere un basso impatto biologico, psico-fisico e bassi costi in termini di tempo e di spesa.

Interessante è l'analisi delle percentuali di gravidanze ottenute per classi di età.

Mentre le fasce 35-39 aa e 40-42 aa mostrano un certo vantaggio a favore della PMA, sotto i 34 aa le percentuali dei successi sono del tutto sovrapponibili.

Ciò evidenzia che la PRM è più attiva ed efficace in *età giovanile*, in quanto la matrice extracellulare è più “pulita” ed i parenchimi organici più responsivi.

Se i dati qui esposti fossero confermati su una popolazione maggiore di donne infertili, si potrebbe concretizzare un

notevole risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale, e quindi per la collettività, proponendo la terapia PRM come prima scelta, anche solo per fasce di età ≤ 34 anni.

Resta il problema professionale ed umano della scelta da fare e quale offerta presentare alle pazienti *Non Responder* (NR).

Delle 14 pazienti NR, 7 (50%) hanno accettato il percorso PMA sia immediato sia da programmare nel tempo (TAB. 1).

Le rimanenti 7 pazienti lo hanno rifiutato per motivi personali e/o culturali.

– Abbiamo spiegato loro che i risultati avrebbero potuto essere migliorati introducendo in terapia farmaci quali **Hypothalamus suis-Injeel** e **Hypophysis suis-Injeel** che svolgono funzione di “carrier” degli ormoni gonadici.

Menaldo et Al. (15) propongono l'utilizzo di GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) *low dose* in quanto è provato che i livelli di questo Fattore di Crescita nel fluido follicolare siano un *marker* di qualità ovcitaria e di capacità di impianto successivo dell'embrione.

– Questa correlazione è altamente spe-

cifica, in quanto esisterebbero differenti quantità di GCSF nei diversi follicoli della stessa donna.

In una recente pubblicazione (18) l'utilizzo di **Guna-GCSF**, in associazione con **Guna-Interleukin 4**, ha avuto successo in tutti i 6 casi di abortività spontanea ricorrente, trattati anche in concomitanza con tecnica FIVET.

► I risultati di questo *trial* ristretto sono stati incoraggianti.

– Sarebbe auspicabile, in una visione integrata, la collaborazione di un medico agopuntore, dal momento che i Meridiani Vaso Governatore (*Du Mai*) e Vaso Concezione (*Ren Mai*) fanno parte di un unico circuito energetico passante per la Linea mediana, rispettivamente posteriore ed anteriore.

Una pubblicazione riporta come il riequilibrio energetico di questi due Meridiani favorisca il concepimento (19).

Per concludere, gli aiuti che possiamo fornire alle donne infertili sono molti.

Rimane centrale la conoscenza della Fisiologia femminile ed il rispetto della sua natura.



– Auspicio che tutti i Centri PMA possano ospitare un Ambulatorio di BrSM/PRM integrate, così da offrire una prima *chance*, dolce e non invasiva, alla coppia nel difficile percorso della ricerca di una gravidanza. ■

Bibliografia

1. Evers J.L. – Female Subfertility. The Lancet. **2002** Jul 13; 360(9327):151-9.
2. Passafaro M. – Infertilità femminile e Medicina Fisiologica di Regolazione – Trattamento ambulatoriale di 24 pazienti. La Med. Biol., **2017**/2; 15-22.
3. Reichman D.E. et Al. – Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. Fertility and Sterility, **2014** Jul;102(1):99-102.
4. Youssef M.A. et Al. – Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. **2011** Jan 19;(1):CD008046.
5. Broekmans F.J. et Al. – Ovarian aging: mechanism and clinical consequences. End Rev. **2009** Aug;30(5):465-93.
6. Shi L. et Al. – Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Curr Med Chem. **2013**; 20(15):2017-31.
7. Tang P.I. et Al. – Plasma melatonin profile and hormonal interaction in menstrual cycles of anovulatory infertile women treated with gonadotropins. Gyn Obst Invest. **1998**;45(4):247-52.
8. Eryilmaz O.G. et Al. – Melatonin improves the oocytes and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. J Assist Reprod Genet. **2011** Sep;28(9):815.
9. Tamura H. et Al. – Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. Fertility Steril. **2009** Jul;92(1):328-43.
10. Tamura H. et Al. – The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. J Ovarian Res. **2012** Jan 26;5:5.
11. Unfer V. et Al. – Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous *in vitro* fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study. Gynecol Endocrinol. **2011** Nov;27(11):857-61.
12. Del Prete M., Lozzi A. – *Low Dose Medicine* e infiammazione. **2017**; Nuova Ipsa Ed., Palermo.
13. Matthiesen L. et Al. – Multiple Pregnancy Failure: An immunological Paradigm. Am J Reprod Immunol. **2012** Apr; 67(4):334-40.
14. Demir B. et Al. – Serum IL-6 level may have a role in the pathophysiology of unexplained infertility. Am J Reprod Immunol. **2009** Oct;62(4):261-7.
15. Menaldo G. et Al. – Comparison of ICSI outcome using microdose of G-CSF and IL-10. 17th World Congress on Controversies on Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Lisbona: Z. Ben-Rafael; **2011**.
16. Oustanin A.A. et Al. – Role of cytokines in the regulation of reproductive function - Bull Exp Biol Med. **2007** Jan;143(1):75-9.
17. Kondera-Anasz Z. et Al. – Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1

Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. **2005** Dec. 1;123(2):198-203.

18. Passafaro M. – G-CSF *low dose* SKA nell'abortività spontanea ricorrente. La Med. Biol., **2019**/3; 11-18.
19. Valesi G.M. – Disordini endocrini in pazienti con problemi di fertilità, trattate con Omotossicologia, Medicina Fisiologica di Regolazione ed Agopuntura. La Med. Biol., **2013**/1; 39-46.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **2**, **18** e **19** sono consultabili in

www.medibio.it → **La Medicina Biologica**.

La Redazione ringrazia l'editor del sito web da cui è stata tratta l'immagine di:

Pag. 49

<https://cdn-b.medlife.com/2018/01/pregnant-woman-with-husband.png>

Riferimento bibliografico

TARANTINO G. – Trattamento *Physiological Regulating Medicine* in 25 donne infertili. Confronto con i dati dei Centri nazionali di Procreazione Medicalmente Assistita. La Med. Biol., **2020**/3; 45-50.

autore

Dr. Guglielmo Tarantino

– Specialista in Ostetricia e Ginecologia
– Dirigente emerito U.O.C. Ostetrico-Ginecologica
ASL N° 12 VERSILIA TOSCANA
NORD

Via Pacinotti, 60

I – 55049 Viareggio (LU)

IL MONDO DELLA MICROIMMUNOTERAPIA

A cura de Dott.ssa Tiziana Semplici, Dott. Marco Monzani, Dott. Nicola Frisia

MIT E VIROLOGIA

VIRUS

Il Virus è un'entità biologica costituita essenzialmente da proteine e da acidi nucleici che si replica parassitando una cellula ospite, animale o vegetale, sfruttandone i costituenti strutturali e il metabolismo.

– Quando i virus si trovano fuori dalla cellula ospite sono definiti *virioni*; questi sono costituiti da una capsula proteica (capside) che contiene un acido nucleico.

I *virioni* non possiedono metabolismo proprio; pertanto vengono trasportati passivamente finché non intercettano una cellula da infettare.

I virus non sono in grado di replicarsi attraverso la propria divisione, ma utilizzano gli *strumenti* ed il *metabolismo* della cellula ospite per riprodurre copie di sé all'interno della cellula stessa.

Il ciclo vitale varia molto nei diversi ceppi virali; in generale, si riconoscono sei fasi fondamentali: attacco, ingresso, *uncoating*, replicazione, assemblaggio e rilascio (Fig. 1).

– La replicazione virale all'interno di una cellula infetta, o ospite, è compiuta attraverso un'infezione litica, produttiva, in cui con l'entrata in una cellula suscettibile si attiva una cascata specifica d'espressione genica virale: il genoma viene replicato in moltissime copie ed i *virioni* infettivi vengono assemblati e rilasciati.

– In alcuni tipi cellulari le infezioni da Herpesvirus permettono ai genomi virali di stabilirsi nel nucleo, ma nessun ciclo replicativo produttivo viene completato.

In queste cellule viene espresso un diverso sottoinsieme di geni virali, significativamente più ridotto. È importante specificare che queste cellule, se ricevono lo stimolo ap-



propriato, mantengono il potenziale di andare incontro a replicazione produttiva in una fase successiva. Questo tipo di infezione viene definita infezione latente.

– La latenza è cellulo-specifica: i tipi di cellule che sup-

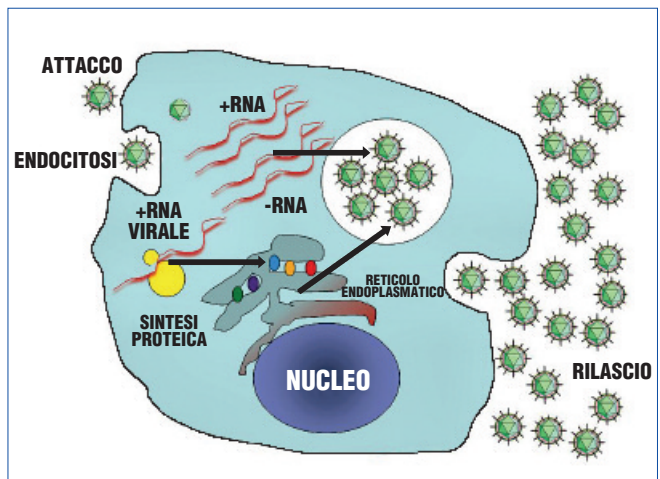


Fig. 1
Fasi della replicazione virale. Testo tradotto.

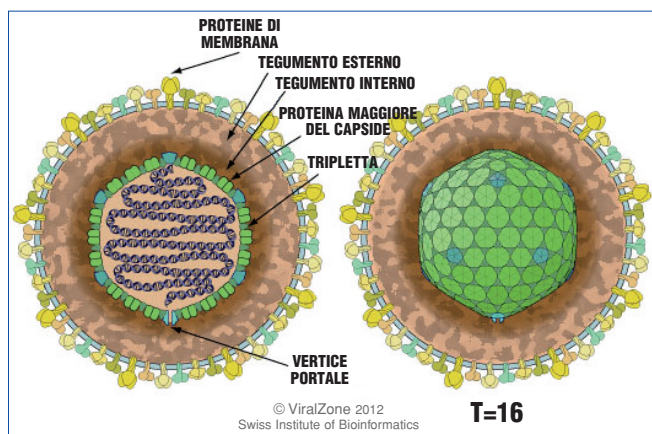


Fig. 2

Virus Herpetico. Da: ViralZone, 2012. Testo tradotto.

portano l'infezione latente con i diversi Herpesvirus sono altamente esclusivi e non si sovrappongono.

Gli Alphaherpesvirus, Herpes Simplex Virus di tipo 1 e 2 (HSV-1 e -2) e Varicella Zoster Virus (VZV) stabiliscono la latenza nei **neuroni**.

Betaherpesvirus, Citomegalovirus umano (HCMV) e Herpesvirus umano 6 e 7 (HHV-6 e -7) stabiliscono la latenza in sottoinsiemi differenti di **cellule ematopoietiche**; Gammaherpesvirus, Epstein-Barr Virus (EBV) e Herpesvirus associato a Sarcoma di Kaposi (KSHV) stabiliscono la latenza nelle **cellule B**.

– Nella Rubrica di questo numero ci occupiamo dei virus herpetici; la loro capacità di riattivarsi altera l'equilibrio del Sistema Immunitario interferendo – così – con patologie croniche, modificandone l'evoluzione (Fig. 2).

RIATTIVAZIONE VIRALE

La riattivazione virale è una condizione in cui un virus sfugge al controllo del Sistema Immunitario e si replica massivamente passando da una fase di latenza ad una fase litica.

Nella fase di latenza il virus non si replica, non dà luogo ad una malattia e non può essere eliminato perché non esistono peptidi virali legati al sistema MHC sulla membrana delle cellule infettate a rilevarne la presenza.

– Quando un virus entra nell'ospite può:

1. produrre un'infezione acuta che si risolve e non persiste;
2. passare ad una fase di persistenza e continuare a produrre particelle virali a livelli molto bassi per lungo tempo e compatibili con la sopravvivenza dell'ospite. I danni per l'ospite sono da accumulo, immunodepressione, autoimmunità, infiammazione cronica, oncogenesi (tipicamente: virus dell'Epatite B e C, Retrovirus umani HIV e HTLV e Papovavirus);

3. entrare in una fase di latenza e rimanere all'interno delle cellule senza replicarsi, non essere più rilevabile come infettante, rimanere sotto forma di acido nucleico integrato nel genoma cellulare o presente nel nucleo sotto forma di *episoma*.

– In alcune situazioni il virus può riattivarsi e produrre un nuovo virus che continua la fase di latenza (ad es.: Herpes virus, Papovavirus, Adenovirus, virus dell'Epatite B, e altri con intermedi di replicazione a DNA);

4. creare infezioni lente, caratterizzate da un lunghissimo periodo di incubazione che può durare alcuni anni, seguito da una malattia progressiva: non si verifica mai una fase acuta. Vi appartengono le infezioni da "agenti non convenzionali" definiti *prioni*, con progressiva degenerazione spongiforme del SNC ad esito letale.

DIAGNOSTICA

Per valutare la presenza di una riattivazione virale ci si può avvalere del dosaggio anticorpale delle **Immunoglobuline G** in dosaggio quantitativo che, per i virus herpetici che consideriamo (i *responsabili* in acuto di Mononucleosi, Citomegalovirus, Herpes 1 e 2, Herpes Zoster), sono:

- anticorpi anti-EBNA
- anticorpi anti-EA (*early antigen*)
- anticorpi anti-VCA IgG
- anticorpi anti-CMV IgG
- anticorpi anti-herpes 1 e 2 IgG
- anticorpi anti-varicella/zona IgG

Nella nostra esperienza clinica, se questi dosaggi superano il valore *cut-off* di **5-10 volte**, è possibile parlare di riattivazione virale.

In letteratura, anche se sono stati pubblicati migliaia di articoli sull'argomento, non è stato ancora definito un valore numerico specifico indicativo di riattivazione virale.

- Anche il Pannello linfocitario permette di evidenziare uno stato di riattivazione virale per la presenza del valore aumentato dei T8 citotossici in assenza di alti valori di T attivati che farebbero ipotizzare un evento acuto in atto.

– In seguito, la serologia conferma lo stato di riattivazione virale e definisce quale virus herpetico è implicato.

TERAPIA

Ciò che rende interessante il concetto di riattivazione virale è che, diversamente dalla Medicina convenzionale, la MIT è in grado di offrire medicinali che interferiscono

con la replicazione virale e di cambiare il corso delle patologie cronico-degenerative ad essa associate.

La “borsa degli attrezzi” della MIT comprende medicinali specifici in grado di “abbassare la voce” dei virus erpetici in modo da sostenere il Sistema Immunitario e renderlo più efficiente se attaccato da altri virus, batteri o cellule cancerogene.

- Le formulazioni MIT contengono, oltre ad Interleuchine in grado di pilotare l’infiammazione, anche RNA e DNA che regolano la capacità riparativa e modulano la risposta infiammatoria - **SNA® (Acidi Nucleici Specifici)** che ostacolano le sequenze geniche che codificano per proteine essenziali (sequenze proteiche) necessarie alla replicazione virale.

L’SNA® è un’alta diluizione di RNA anti-senso omologo ad un frammento di DNA anti-senso patogeno.

Nella cellula, le molecole di DNA e di RNA a singolo filamento possono formare coppie stabili.

– Quando l’RNA è associato ad una molecola complementare di DNA anti-senso, la sintesi proteica decodificata non può più essere effettuata.

– Questo è stato il principio ispiratore dei Dr. Jenaer e Marichal per sviluppare SNA® specifici allo scopo di inibire la replicazione e quindi l’espressione virale (Fig. 3).

CASI CLINICI

– Caso clinico 1: M, 76 anni.

Anamnesi – Pregressa Malattia cardiaca ischemica nel 2017 (*stent*); Sindrome allergica respiratoria stagionale. Giunge all’osservazione per Faringiti ricorrenti.

Il paziente riferisce di non poter osservare un’alimentazione corretta a motivo di un’intensa vita sociale (digestione difficoltosa ed alvo irregolare).

Effettua Pannello linfocitario e Serologia (Figg. 4,5).

Il Pannello linfocitario evidenzia un Sistema Immunitario in iper-reattività (T4, T8, B normali e T8c aumentati); nessun evento acuto (tripletta dei T attivati normali); T8 citotossici aumentati a segnalare una risposta ed una riattivazione virale supportata anche dall’aumento dei NK.

I T regolatori sono bassi perché la cellularità è adeguata; RslL2 è lievemente aumentato come nelle situazioni di riattivazione virale.

La Serologia evidenzia un aumento dei VCA IgG e degli EBNA rispettivamente a 750 e 600 a sottolineare l’impegno che l’EBV causa al Sistema Immunitario, ed un aumento significativo del CMV IgG.

– Valutata la situazione, è stata prescritta terapia con **2LXFS®** x 3 mesi.

L’alto valore di T4 e la sintomatologia hanno reso necessaria anche una terapia di correzione della Disbiosi intestinale con **Enterosgel®** (1 cucchiaino da tavola, 2 vv/die x 1 mese; a seguire, 1 somministrazione/die x 10 gg/mese); **SymbioLact** (1 bustina/die x 1 mese) e **Colostroni** (1 bustina/die x 1 mese).

Drenaggio della matrice extra-cellulare con **Galium-Heel®** e **Nux Vomica-Homaccord®**; alcalinizzazione; alimentazione priva di carboidrati raffinati e di zuccheri.

– Caso clinico 2: F, 46 anni.

Anamnesi – Mononucleosi infettiva a 22 anni, Faringo-tonilliti ricorrenti, Diabete gravidico a 35 anni.

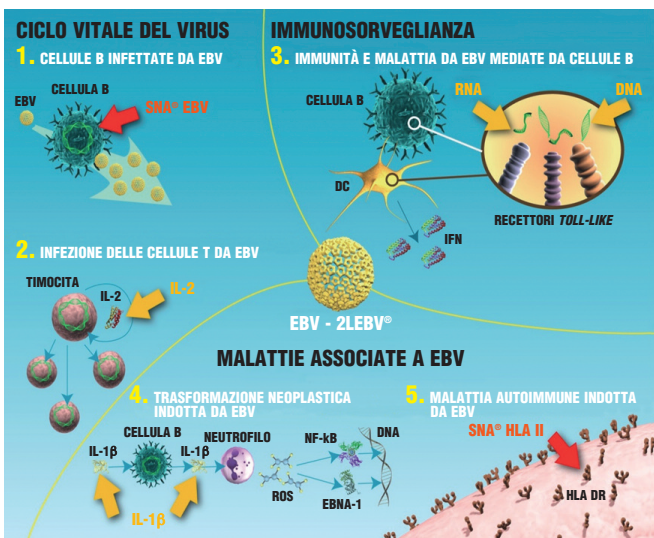


Fig. 3
2LEBV®. Testo tradotto.

1. Utilizzo dell’SNA® EBV al fine di bloccare la replicazione virale.
2. Modulazione dell’IL-2, coinvolta nell’infezione virale delle cellule T.
3. Utilizzo del DNA e RNA per modulare l’azione sui *Toll-like receptor* e loro azione pro-infiammatoria.
4. Azione dell’impatto dell’EBV su altre malattie attraverso l’azione modulatrice dell’IL-1.
5. SNA® HLA II sulla deriva autoimmune.

Da 1 anno circa Depressione psichica trattata con sedute psicoterapiche. Da qualche mese l'umore è peggiorato ed è comparsa *fatigue*.

Esami ematochimici di *routine* negativi.

Esegue Pannello linfocitario e Serologia: iporeattività immunitaria, T4 n bassi (scarse riserve di "giovani leve"), valore elevato di T8 citotossici e di NK ad evidenziare aumentata citotossicità del braccio Th1 (Fig. 6) come da riattivazione virale confermata dalla Serologia per EBV (Fig. 7).

– La terapia con 2LEBV® x 4 mesi al dosaggio di 1 compressa/die ha molto migliorato la sintomatologia della paziente sia sul fronte emozionale sia relativamente alla scomparsa della *fatigue*.

Fig. 4
Caso clinico 1
– Pannello linfocitario.

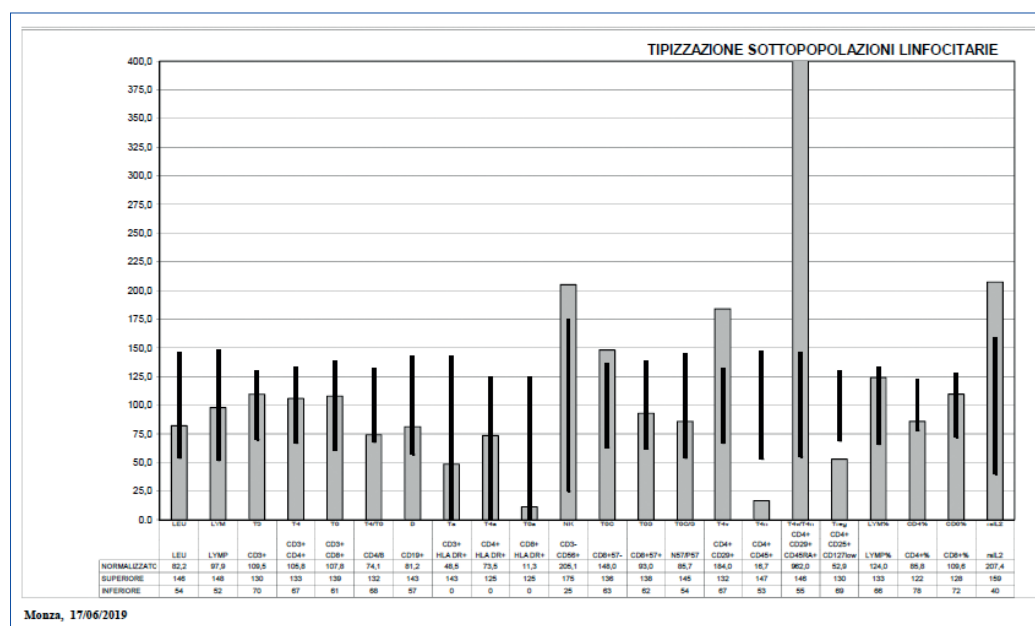


Fig. 5
Caso clinico 1
– Serologia.

Esame	Risultato	U.M.	Valori di riferimento
ANTICORPI ANTI-CITOMEGALOVIRUS IgG Metodo: chemiluminescenza	90,8	U/mL	< 12,0 Negativo 12,0 - 14,0 Dubbio > 14,0 Positivo
NOTA: Nel caso di valori positivi di IgG e IgM si consiglia l'approfondimento diagnostico mediante il test dell'AVIDITA' CMV IgG.			
ANTICORPI ANTI-HERPES TIPO 1 IgG Metodo: chemiluminescenza	34,9	Index	< 0,9 Negativo 0,9 - 1,1 Dubbio > 1,1 Positivo
ANTICORPI ANTI-HERPES TIPO 2 IgG Metodo: chemiluminescenza	0,7	Index	< 0,9 Negativo 0,9 - 1,1 Dubbio > 1,1 Positivo
ANTICORPI ANTI-EPSTEIN BARR (EBNA) IgG Metodo: chemiluminescenza	600,00	U.A.	< 5 Negativo 5 - 20 Dubbio > 20 Positivo
-Anticorpi Nucleari IgG-			
ANTICORPI ANTI-EPSTEIN BARR VCA IgG Metodo: chemiluminescenza	750,0	U.A.	< 20 U.A. = Negativo > 20 U.A. = Positivo
-Anticorpi Capsidici IgG-			
ANTICORPI ANTI-EPSTEIN BARR EA (Early) Metodo: chemiluminescenza	5,0	U/mL	< 10 = Negativo 10 - 40 = Dubbio > 40 = Positivo
ANTICORPI ANTI-VARICELLA IgG Metodo: chemiluminescenza	1664	mU/mL	< 135 Negativo 135 - 165 Dubbio > 165 Positivo

Fig. 6
Caso Clinico 2
– Pannello linfocitario.

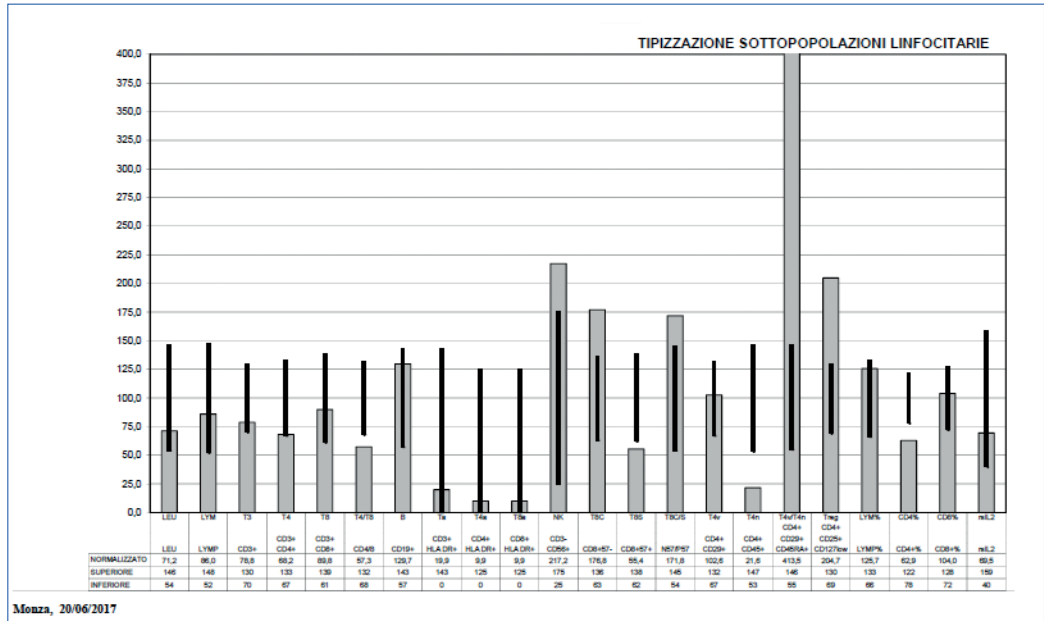


Fig. 7
Caso clinico 2
– Serologia.

Esame	Risultato	U.M.	Valori di riferimento
CYTOMEGALOVIRUS			
CHEMILUMINESCENZA			
IgG	Positivo 99,2	U/mL	Negativo < 12 Dubbio 12 - 14 Positivo > 14
ANTICORPI ANTI EPSTEIN-BARR VIRUS			
CHEMILUMINESCENZA			
VCA IgG	52	U/mL	Negativo < 20 Positivo >=20
ANTICORPI ANTI EPSTEIN-BARR VIRUS			
CHEMILUMINESCENZA			
EBNA IgG	556	U/mL	Negativo < 5 Dubbio 5 - 20 Positivo > 20
ANTICORPI ANTI EPSTEIN-BARR EA IgG			
CHEMILUMINESCENZA			
	<5.00	U/mL	Negativo < 10 Dubbio 10 - 40 Positivo > 40
ANTICORPI ANTI-HERPES TIPO 1 IgG			
ELISA (eseguito c/o SYNLAB ITALIA)			
	18,80	U.A.	Negativo < 8,5 Dubbio 8,5 - 11,5 Positivo > 11,5
ANTICORPI ANTI-HERPES TIPO 2 IgG			
ELISA (eseguito c/o SYNLAB ITALIA)			
	1,40	U.A.	Negativo < 8,5 Dubbio 8,5 - 11,5 Positivo > 11,5
ANTICORPI ANTI-VARICELLA IgG			
ELISA (eseguito c/o SYNLAB ITALIA)			
	1600	mU/mL	Negativo < 50 Dubbio 50 - 100 Positivo > 100

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Fagundes C.P et Al. – Attachment Anxiety Is Related to Epstein-Barr Virus Latency. *Brain Behav Immun.* 2014 Oct; 41:232-8. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.002. Epub 2014 Jun 16.

Prossin A.R. et Al. – Cytomegalovirus Antibody Elevation in Bipolar Disorder: Relation to Elevated Mood States. *Neural Plast.* 2015; 2015:939780. doi: 10.1155/2015/939780. Epub 2015 May 13.



RUBRICA A CURA
DELLA
PROF.SSA MARIA CORGNA

P.N.E.?. WORLD

Gentili Amici,

in questo numero di **P.N.E.?.** WORLD desidero condividere con voi alcune riflessioni su uno degli effetti più diffusi della quarantena da pandemia COVID-19, ossia l'aumento di peso, ed identificare una semplice strategia di valutazione che consenta di impostare al meglio la terapia.

Il periodo di quarantena da pandemia COVID-19 ha comportato una segregazione forzata (*lockdown*); con essa un numero elevatissimo di persone ha *preso peso*, molto spesso per contrastare noia, ansia e paure più o meno giustificate con il ricorso a comforti alimentari.

– Come gestire il fenomeno?

Sono anche gli ormoni, e non solo la forza di volontà, a controllare l'alimentazione umana.

– L'equilibrio di **Insulina** e **Glucagone** nel sangue determina la stabilità dei livelli ematici di Glucosio; se i livelli di Glucosio calano ne risulta un aumento del senso di fame, con desiderio di Carboidrati altamente glicemici.

Diversamente, se la glicemia è stabile, il bisogno di assumere cibo si riduce in modo sensibile.

I livelli proteici di un pasto sono fondamentali ai fini del rilascio di ormoni della sazietà quali **PYY** e **GLP-1**.

– Nel sangue l'Insulina funge da ormone della fame mentre – paradossalmente – nel cervello svolge il ruolo di ormone della sazietà.

In questo senso si comporta come la Leptina.

– Individui in sovrappeso presentano alti valori ematici di Insulina e di Leptina ma sono sempre affamati a causa dell'ormono-resistenza cerebrale. Il desiderio di mangiare è controllato dal Sistema di ricompensa della Dopamina adiacente all'Ipotalamo.

I topi nei quali tale Sistema è stato soppresso muoiono di fame dopo la nascita, in quanto non traggono appagamento dal nutrirsi.

Il Sistema edonico di ricompensa è molto legato a Grassi e Zuccheri; lo stato di insulino-resistenza riduce il rilascio di Dopamina in seguito a stimoli edonici; pertanto sono necessari ancora più Zuccheri e Grassi per suscitare un equivalente rilascio di Dopamina.

– Altri fattori, oltre a quello nutrizionale, contribuiscono all'aumento di peso e con esso all'infiammazione silenziosa (*silent killer*) caratteristica della *Low Grade Chronic Inflammation* correlata al sovrappeso post quarantena da COVID-19.

Tra questi ricordo la carenza/alterazione del ritmo sonno-veglia che genera ipercortisolemia ed insulino-resistenza, con accumulo di grasso, e la termoneutralità, soprattutto invernale (principio ben noto negli allevamenti industriali per far ingrassare il bestiame più velocemente).

Infatti, siamo tutti rimasti a casa al caldo.





Gli interferenti endocrini concorrono all'obesità mediante un'eccessiva stimolazione dei fattori di trascrizione come il **PPAR** (recettore della proliferazione perossisomiale) che genera nuovi adipociti.

- La quantità di adipociti è relativamente stabile dopo l'adolescenza, ma può aumentare per una stimolazione aggressiva dei PPAR nel Tessuto stesso.

Tra gli interferenti endocrini figurano il **Bisfenolo A (BPA)**, impiegato per rivestire i barattoli del cibo in scatola affinché il metallo non alteri i sapori, e i **Policlorobifenili (PCB)**, sostanze chimiche industriali a lunga durata che si trovano ormai in tutto il pesce; maggiore il contenuto di grasso nel pesce, maggiore l'accumulo di PCB.

- Un grandissimo numero di **medicinali di sintesi** provoca un aumento significativo di grasso mediante la stimolazione dei PPAR, mentre Estrogeni e Testosterone impediscono l'accumulo di grasso viscerale. La mancanza di fibre fermentabili nella dieta contribuisce ad una minore integrità della mucosa intestinale (*Leaky Gut Syndrome*). Frammenti microbici come i Lipopolisaccaridi producono un'inflammazio-ne di bassa intensità che determina insulino-resistenza ed accumulo di grasso corporeo in eccesso.

Il nodo centrale del Sistema Immunitario innato è **NF-kB**, l'*interruttore* principale in grado di attivare l'espressione di vari prodotti genici infiammatori come Ciclossigenasi, TNF- α , IL-6 e IL-1 β che amplificano la risposta infiammatoria iniziale.

Alcuni fattori alimentari attivano NF-kB; tra questi l'eccessivo apporto calorico e l'iperproduzione di Acido arachidonico.

Anche i prodotti di glicazione avanzata (AGE) *azionano* NF-kB mediante recettori specifici sulla superficie cellulare.

- La fase risolutiva dell'inflammazio-ne è controllata da un gruppo di ormoni (Resolvine, Protectine e Maresine) che derivano dagli Acidi grassi Omega 3.

- La **PCR** sintetizzata dal fegato in risposta ad alti livelli di IL-6 è tra i *marker* significativi di infiammazione cellulare.

Le citochine infiammatorie sarebbero potenzialmente *marker* migliori di valutazione dell'inflammazio-ne cellulare; tuttavia le loro concentrazioni nel sangue sono molto basse ed hanno emivita troppo breve.

Per tale ragione si sta facendo strada la misurazione del **rapporto Acido arachidonico (AA) Omega 6/Acido eicosapentaenoico (EPA) Omega 3**.

L'AA è l'elemento costitutivo degli eicosanoidi proinfiammatori; EPA non è solo un inibitore competitivo dell'AA per gli enzimi necessari alla produzione di eicosanoidi infiammatori, ma anche il costituente base dei mediatori prorisolutivi come le Resolvine.

Più il rapporto AA/EPA è alto, maggiore è il grado d'inflammazio-ne cellulare; il rapporto ideale è compreso tra **1,5 e 3**, ma – frequentemente – è superiore a 10.

La modulazione del rapporto AA/EPA è facile da conseguire con la dieta, diminuendo l'assunzione di Omega 6 e – quindi – in particolare di oli vegetali (Acidi grassi trans), presenti in grandi quantità nei prodotti da forno, tra gli alimenti preferiti in periodi di quarantena.

- Un altro utile indicatore di stato infiammatorio è il **rapporto TG/HDL**. È un *marker* d'insulino-resistenza, il cui valore ideale è **inferiore ad 1** (misurazione in mg/dl).

Se il rapporto TG/HDL è superiore all'intervallo ideale significa che si sta manifestando una condizione d'insulino-resistenza.

I prodotti di glicazione avanzata (AGE), infine, sono proteine glicate generate da un eccesso di glucosio nel sangue che compromettono la sintesi di enzimi antiossidanti volti a ridurre lo stress ossidativo responsabile del processo di glicazione.

L'**emoglobina glicata HbA1C** è un *marker* di regolazione a lungo termine della glicemia e delle concentrazioni di AGE nel sangue; come noto, la



concentrazione ottimale è del **5%**.

– Poiché gli eritrociti hanno una vita media di 4 mesi, le variazioni del dosaggio dei *marker* si evidenziano a distanza di qualche mese.

• In conclusione, come è possibile intervenire per evitare le nefaste conseguenze del sovrappeso generatesi in epoca di quarantena da COVID-19?

– È fondamentale seguire un regime moderatamente ipocalorico, ricordando che un regime di restrizione calorica (riduzione pari al **20-25%** del metabolismo basale) per periodi limitati rigenera la funzionalità del Ciclo di Krebs, risultato che può essere ottenuto dall'assunzione di 2 fiale di **Coenzyme compositum®**/settimana x 5-10 settimane.

La dieta deve essere preferibilmente iperproteica (ricordo che il fabbisogno proteico aumenta con l'età come dimostrato da studi internazionali che auspicano nell'anziano un'assunzione di proteine/*die* pari a 2g/kg di peso) e ricca in Glutamina ed Arginina, aminoacidi utilissimi nella cosiddetta immunonutrizione.

– La vitamina C contribuisce ad ottimizzare la sintesi di Collagene, mentre il cioccolato amaro ed un bicchiere di vino rosso forniscono un buon apporto di Polifenoli ad azione antiossidante.

L'integrazione con **Omegaformula**, 1-3 compresse/*die*, fornisce un equilibrato apporto di Omega 3, 6 e 9.

L'attività fisica all'aria aperta stimola il Sistema cannabinergico innescando contemporaneamente meccanismi di gratificazione ed anti-fame.

Con l'augurio di aver fornito, con la leggerezza di cui tutti abbiamo bisogno, qualche spunto utile ed immediatamente efficace per la gestione del post quarantena e per l'immunoprevenzione, rinnovo l'appuntamento alla prossima Rubrica.

– La Redazione ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:

Pag. 59:

https://apsimolisepsicologia.weebly.com/uploads/6/5/7/5/6575279/9931831_orig.jpg

Pag. 60 (in alto):

<https://d3hj9cj96qnces.cloudfront.net/wp-content/uploads/2018/07/19123710/carbs.jpg>

Pag. 60 (in basso):

https://www.genengnews.com/wp-content/uploads/2019/08/June26_2012_36770654_SleeplessWoman_SleepDisorders.jpg

P.N.E.I.
WORLD

– Per consultazione: www.medibio.it

→ **La Medicina Biologica**



Nutrizione e Benessere

a cura del Dott. Alberto Fiorito

Quorum Sensing: linguaggio specie-specifico o interspecie?

Per **Quorum Sensing (QS)** s'intende un Sistema di comunicazione basato sulla produzione di *molecole segnale* da parte delle diverse specie batteriche.

Questo segnale attraversa la membrana cellulare e, se in concentrazione adeguata, stimola o blocca la trascrizione di proteine da parte del DNA.

In questo modo si comprendono diverse azioni del microbiota intestinale, prima tra tutte quella del controllo della **dimensione** delle colonie.

Una volta raggiunta una certa grandezza, il segnale è ideale per stimolare una reazione da parte di altri ceppi batterici ad attivare meccanismi di controllo per fare in modo che la crescita dei "vicini" non sia eccessiva, a scapito della propria sopravvivenza.

Tutto questo fa comprendere quanto sia importante il dosaggio dei Probiotici che hanno efficacia solo se, oltre alla specificità, sono in **quantità** tale da raggiungere la dose sufficiente di informazione molecolare in grado di produrre effetti regolatori o terapeutici.

Vi sono diversi esempi che richiamano il concetto di comunicazione intercellulare basata sulla concentrazione delle molecole QS.

È ben conosciuto il ruolo della **Grelina** nell'ambito della fisiologia della nutrizione: la sua presenza stimola l'appetito e la ricerca di cibo, mentre la distensione dello stomaco sembra essere lo stimolo adeguato per inibirne la produzione.



Sono state individuate molecole strutturalmente simili alla Grelina e con funzione analoga in ceppi virali e batterici, ma anche in animali e piante; le funzioni svolte sono simili e parallele.

Secondo Aydin et Al.¹, per esempio, nei batteri Gram- queste molecole agiscono come QS per attivare la ricerca di cibo, ma anche per regolare l'apoptosi cellulare.

Un meccanismo simile è quello che si verifica in occasione della predominanza della *Candida albicans* a livello intestinale. Dopo trattamenti antibiotici prolungati o modelli nutrizionali incongrui la *C. albicans* diventa prevalente a livello intestinale e, se non rapidamente riportata ai valori normali, mantiene un disequilibrio stabile (disbiosi).

Nel tempo si verificano alcuni cambiamenti nell'ospite, tra i quali la preferenza alimentare per cibi zuccherati o lievitati, proprio per "soddisfare" le esigenze nutrizionali del ceppo dominante.

1. Aydin S. et Al. – Ghrelin in plants: what is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides*. 2006 Jul; 27(7):1597-602.

Si apprezza altresì una comorbidità dalle relazioni apparentemente poco comprensibili: i pazienti con questo tipo di disbiosi sono anche anemici.

La ragione risiede proprio nel QS, ed in particolare nella produzione di **Farnesolo** che consente la maturazione del lievito in micelio.

A causa della predominanza del ceppo, la produzione di questa molecola raggiunge il limite per l'informazione collaterale, quella di favorire la disruzione degli eritrociti, ovvero la loro distruzione per un potenziale rinnovo.

Ciò si verifica anche per cellule non ancora giunte al termine del loro periodo di attività; questo genera la tendenza anemica di alcuni pazienti.

Un terzo esempio introduce al mondo delle correlazioni tra specie diverse.

Lyte² è stato il primo ad ipotizzare e poi dimostrare che le Catecolamine ad attività ormonale (risposta allo stress) sono prodotti comuni del metabolismo umano, dei batteri, degli insetti e delle piante.

Questa compresenza possiede due aspetti che invitano alla riflessione.

Da un lato è possibile ipotizzare che la risposta allo stress preveda meccanismi comuni in specie diverse.

Il contatto tra le specie potrebbe amplificare il segnale QS e raggiungere un obiettivo specifico.

Ciò che intendiamo per "contatto" è l'interazione alimentare, ovvero il fatto che siamo abituati a consumare prodotti della natura che di per sé potrebbero essere portatori di molecole QS che amplificano un segnale fisiologico, trasformandolo in patologico.

Naturalmente il rischio non proviene dagli alimenti realmente naturali, piuttosto da quelli trattati o ultraprocesati.

Nella "**Sindrome sgombroide**" l'Istidina viene trasformata in Istamina ad opera di una decarbossilasi prodotta dall'eccessivo sviluppo del batterio *Morganella morganii*; colpisce sia in-

dividui sensibili, anche se presente in quantità moderate, sia altri meno sensibili, quando la presenza di Istamina è eccessiva (pesce mal conservato).

Nel 1988 Sterling e Eyer³ hanno introdotto il concetto di **allostasi**.

L'organismo è in grado di tollerare un certo quantitativo di tossine (carico allostatico) oltre al quale si passa ad uno stato definito "sovraccarico allostatico".

In una condizione di sovraccarico l'organismo umano va incontro ad un inevitabile processo di degenerazione o manifesta una maggiore vulnerabilità verso agenti patogeni altrimenti innocui o poco virulenti.

La recente scoperta, ben nota nel mondo animale, in cui si parla di **bioaccumulo**, non è altro che una revisione, forse inconsapevole, di quanto il Dr. Reckeweg affermava quando aveva introdotto il concetto di "omotosone" come risultato finale dell'incontro di una tossina con il Sistema di difesa.

In entrambi i casi l'intervento terapeutico imprescindibile, oltre quello specifico riferito alla patologia in atto, è il drenaggio tossinico, da effettuare progressivamente a partire dalla matrice extracellulare, con **Lymphomyosot®** e con **Galium-Heel®**.

Ora abbiamo una nuova finalità terapeutica, ovvero quella di ridurre il carico allostatico o prevenire il sovraccarico.

A questo punto occorre collegare tutte le considerazioni qui riportate.

Il microbiota intestinale costituisce un elemento fondamentale per la salute umana.

Non interviene solo nei processi digestivi e per la protezione dai germi potenzialmente patogeni, ma è implicato nel mantenimento della salute in generale ed agisce attivamente nella comunicazione tra intestino e cervello o, per dirla alla Gershon, tra *primo* e *secondo cervello*.

Le modalità di questa intermediazione non sono del tutto chiare e probabilmente ve ne è più d'una.

L'eubiosi – a questo punto – assume il significato di una produzione opportuna e condizionata di molecole QS in grado di far mantenere i rapporti reciproci ottimali alle colonie batteriche.

Tutto ciò riporta all'immagine di un sottobosco eccessivamente denso che, per regolarsi e riprodurre *humus* di crescita ideale, va incontro ad autocombustione.

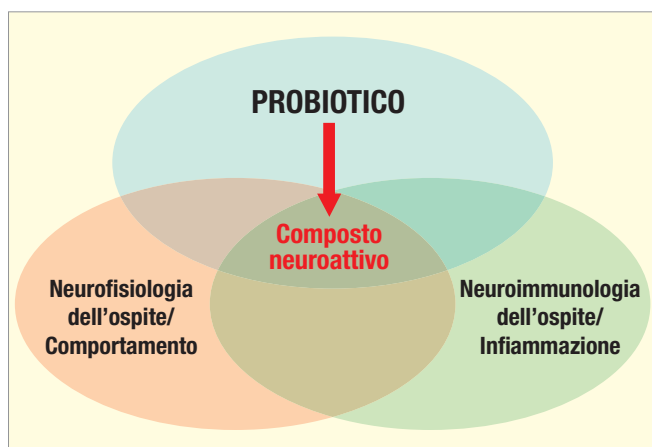


Fig. 1

Da: Lyte, 2011 (vedi Bibliografia 2).

2. Lyte M. – Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011 Aug; 33(8):574-81.

3. Sterling, P. and Eyer, J. – Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher S., & Reason J. (Eds.), *Handbook of life stress, cognition and health*. Pp. 629-649. New York: John Wiley & Sons; 1988.

Questi segnali di regolazione, solitamente ma non esclusivamente di natura proteica, non sono prodotti solo dal microbiota, ma appartengono anche all'uomo e possono essere amplificati da molecole omologhe contenute nel cibo di origine sia vegetale sia animale.

Richiamiamo l'esempio delle Catecolamine.

Una gestione ottimale dello stress potrebbe diventare patologica se aggiungessimo ulteriore carica ormonale dello stesso tipo attraverso alimenti che le contengano naturalmente o artificialmente.

Un eccessivo uso di farmaci chimici, in particolare di **cortisone** e di **antibiotici**, deve far "mettere in conto" la possibilità di generare un disequilibrio, disbiosi appunto, a livello intestinale, le cui conseguenze possono implicare sintomi apparentemente non collegati e distanti dagli Apparati sede di patologia.

Alcune considerazioni pratiche.

1. L'importanza di una nutrizione corretta non deve essere considerata solo nel quantitativo di calorie o nel rapporto ideale tra i macroalimenti, ma deve essere mirata ad una *pulizia* del cibo in modo da evitare molecole QS o similari inserite artificialmente nei processi di produzione.
2. L'eubiosi intestinale deve essere preservata. Deve essere un obiettivo costante delle terapie generali, ed uno scopo specifico in quelle che prevedono come effetto collaterale inevitabile un suo sovvertimento.
3. Come in **Fig. 1** (da Lyte, vedi riferimento bibliografico n.2), i sintomi che interessano uno specifico organo o funzione potrebbero non dipendere solo da un danno locale, ma anche da un sovvertimento dell'equilibrio eubiotico intestinale.

La conoscenza della comunicazione tra microbiota ed ospite è in continua evoluzione.

Potrebbe diventare un cardine PNEI, poiché la popolazione batterica simbiote potrebbe rappresentare il tramite tra ospite e mondo esterno e – così – coinvolgere tutte le funzioni di controllo ambientale, incluse quelle da stress.

Il primo obiettivo della struttura psicofisica è la sopravvivenza.

Per questo l'uomo ha sviluppato un Sistema di sensori integrati e coordinati prima dal Sistema Nervoso Autonomo e poi da quello Centrale.

Per buona parte delle funzioni di autoconservazione e di sicurezza, l'intestino si pone come intermediario.

Per questo motivo la funzionalità intestinale deve essere costantemente considerata in ogni percorso terapeutico.



Le 5 regole della guarigione

Partendo dall'ovvio presupposto che la salute vada conservata, e per questo motivo tutti dovrebbero conoscere le basi della prevenzione primaria, ci troviamo oggi di fronte ad un cambiamento importante delle aspettative del paziente circa la gestione della sua malattia.

La funzione "tempo" è stata *accorciata* in maniera importante dalla tecnologia:

la lettera ha lasciato spazio ai messaggi o alle *e-mail* che in qualche decimo di secondo raggiungono ogni angolo del globo.

La scoperta scientifica più recente fa il giro del mondo senza limiti di appartenenza culturale in pochi giorni; gli spostamenti sono rapidi ed economici.

L'inconscio collettivo si è trovato in un periodo estremamente breve a riformulare il concetto di tempo.

Parimenti, il malato pretende di andare dal medico e trovare la risposta immediata al proprio problema e riprendere i propri ritmi e la propria vita normale in tempi brevissimi.

Il concetto di "vita normale" è così radicato che anche all'atto della dimissione da un ospedale, persino dopo un doppio *bypass* coronarico, il consiglio di smettere di fumare viene accompagnato dalla frase "*ora può riprendere la sua vita normale*", destituendo la stessa di ogni tipo di responsabilità in ciò che ha portato il paziente a rischiare di perdere la vita.

Alla contrazione del tempo hanno fatto eco i cambiamenti culturali nel trattamento e preparazione del cibo (basti citare il termine *fast food*), nella gestione degli spostamenti, nelle comunicazioni.

In questa "rapida" evoluzione multifattoriale l'uomo non può non pretendere rapidità anche nel processo di guarigione.

Questo sta creando un doppio movimento sociale.

Da un lato il predominio dei farmaci e dei trattamenti sintomatici rispetto a quelli causali, tanto che il messaggio chiave per la raggiunta guarigione è la scomparsa del sintomo, indipendentemente dalla reale scomparsa della malattia e degli eventuali effetti collaterali della terapia utilizzata.

Dall'altro, il sintomo stesso genera un processo di ricerca della soluzione in tempi ancora più rapidi, senza passare dal consulto medico, ma attingendo al *mare* di informazioni fornite dal mondo virtuale dei *social*.

Processo, questo, non indenne da ulteriori effetti collaterali perché, se nel 5% dei casi si potrebbe incorrere nella risposta corretta, occorre valutare **come** questa venga interpretata dal paziente che generalmente non possiede una formazione medica.

Sembra paradossale, dunque, ma diventa inevitabile dover indicare non solo la strada, ma anche le modalità per guarire.

- Di seguito i 5 punti fondamentali che il medico dovrebbe far propri e comunicare al paziente con il linguaggio più opportuno.

1. La guarigione è un percorso attivo.

Nella gestione di una malattia occorre riposare, alimentarsi adeguatamente, idratarsi al meglio e ridurre i fattori stressogeni allo scopo di riservare energie per il processo di guarigione e non sprecarle per la *routine*. Questo cambiamento non viene dall'esterno ma dalla decisione propria del paziente e dal suo atteggiamento attivo e condiscendente.

2. La guarigione richiede tempo.

Dare dei tempi tecnici cercando riferimenti nella propria esperienza. Se l'aumento di temperatura serve al corpo per *ripulirsi*, la normalizzazione della stessa non è sufficiente per decretare la guarigione. È difficile convincere il paziente che il mondo "può andare avanti" anche senza di lui.

Non essere troppo bruschi e diretti in queste argomentazioni, scegliendo strategie dialettiche che lo rassicurino in merito alla sua importanza... nonostante l'assenza!

3. La guarigione richiede regole.

Il paziente deve essere aiutato a comprendere che la guarigione è un insieme di comportamenti e regole che vanno dall'adattamento dello stile di vita al rispetto del riposo, alla formulazione di scelte alimentari corrette, alla riduzione dello stress e degli elementi stressogeni.

Si ottengono questi risultati applicando regole e disciplina.

Un aspetto fondamentale di queste regole è rappresentato dalla capacità di aspettare il giusto tempo con la dovuta pazienza.

4. Lo stress rallenta la guarigione fino a renderla impossibile.

La malattia per sé è una condizione di stress.

È molto probabile che il paziente si trovi nella fase di adattamento.

Ciò implica che alcune funzioni ricevano meno energia ed importanza rispetto a quelle focalizzate sulla sopravvivenza.

Per questo motivo è importante, se non addirittura vitale, che le fonti di stress evitabile possano essere accantonate per tutta la durata della terapia e della convalescenza, anche se questo dovesse allontanare il paziente dalla *routine* lavorativa o dalle problematiche della vita sociale.

5. Non sprecare energie durante il processo di guarigione.

Nel processo di guarigione si assiste al dirottamento delle energie verso la lotta nei confronti dell'agente patogeno, al drenaggio delle tossine prodotte in questa lotta ed al recupero omeostatico della normalità.

Tutto questo richiede energia.

Ciò che obbliga ad un utilizzo superfluo dell'energia va a discapito della guarigione.

Se, per esempio, si sovraccaricano gli organi dell'Apparato digerente con un eccesso di tossine alimentari, il drenaggio di queste sottrarrà necessariamente energia alla reazione del corpo nei confronti della malattia.

Una strategia che si potrebbe prendere in considerazione è quella di *prescrivere*, ad esempio, la lettura di un libro durante il percorso terapeutico; per fare in modo che il paziente viva questo compito come imprescindibile occorre – ovviamente – selezionare un libro che sia adeguato al paziente; è necessario motivare il paziente con obiettivi specifici da estrapolare durante la lettura.

Per tutto questo sarebbe auspicabile selezionare alcuni libri di "riferimento" che tengano presente il tema in corso di trattamento, valutando le reali possibilità di comprensione del paziente.

Lo stesso valore potrebbe averlo la visione di un film o l'ascolto di un percorso musicale.

L'obiettivo principale è quello di mettere il paziente in condizione di dedicare tempo a se stesso ed al proprio percorso di guarigione. ■

– La Redazione ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:

Pag. 63: https://cdn-a.william-reed.com/var/wrbm_gb_food_pharma/storage/images/3/4/7/1/7301743-1-eng-GB/Mimicry-Gut-bacteria-metabolites-copy-human-signalling-molecules_wrbm_large.jpg

Pag. 65: <https://www.nexolution.it/wp-content/uploads/2018/04/salto.jpg>

*Nutrizione
Benessere*

– Per consultazione: www.medibio.it

→ [Medicina Biologica](#), dal 2013/2.