

PUBBLICAZIONE TRIMESTRALE RISERVATA AI MEDICI

la Medicina Biologica

RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA FISIOLÓGICA DI REGOLAZIONE

4/25

NUMERO 186

www.medibio.it



ANNO XLIII N° 4 OTTOBRE-DICEMBRE 2025

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

ISSN: 1125-6834 Prezzo: € 8,00



RIASSUNTO

Il dolore lombare (LBP, *Low Back Pain*) è una condizione clinica frequente e l'ernia del disco lombare (LDH, *Lumbar Disc Herniation*) ne è la causa più comune. Secondo le statistiche, nel 2020, 619 milioni di persone in tutto il mondo erano affette da LBP; si prevede che questo numero aumenterà a 843 milioni entro il 2050.

La diagnosi precoce e il trattamento efficace della LDH sono pertanto fondamentali per ridurre i tassi di disabilità ed i costi dell'assistenza sanitaria.

L'iniezione di collagene paraspinale ha dimostrato un'elevata efficacia nel ridurre i sintomi del dolore e di compressione delle radici nervose causata dalla LDH, terapia che può essere combinata con il trattamento medico o con la Fisioterapia, ottimizzando i risultati. Il presente studio è stato condotto presso l'Ospedale Centrale di Thái Nguyên (Vietnam) da agosto 2023 ad agosto 2024 con l'obiettivo di valutare i risultati della terapia conservativa combinata con l'iniezione di collagene paraspinale nei pazienti con LDH.

– Sono stati selezionati 61 pazienti con diagnosi di LDH e suddivisi in 2 Gruppi: il Gruppo di studio (30 pazienti) ha ricevuto un ciclo di iniezioni paraspinali di MD-Lumbar 2 ml + MD-Neural 2 ml a livello della colonna lombare (bilateralmente) corrispondente all'ernia del disco; il Gruppo controllo (31 pazienti) ha ricevuto 1 singola iniezione epidurale di 3 ml di Idrocortisone-Lidocaina Richter via iato sacrale.

Entrambi i Gruppi hanno ricevuto un trattamento medico di base durante la fase acuta in ospedale per 7-14 gg, secondo il protocollo. Le valutazioni cliniche e la RM sono state effettuate a T0, T4 e T12. Gli effetti avversi sono stati monitorati da 24 h a 1 settimana dopo ogni iniezione.

I risultati del trattamento sono stati valutati in base ai seguenti criteri: livello di dolore, flessibilità della colonna lombare, valutazione della Sindrome da compressione della radice nervosa, ampiezza di movimento della colonna lombare e attività funzionali quotidiane.

A T12, i risultati del trattamento nel Gruppo di studio sono stati significativamente migliori rispetto al Gruppo controllo ($p < 0,05$).

Il risultato complessivo del trattamento a T12 era molto buono per il 93,3% dei pazienti del Gruppo di studio (vs 22,6% nel Gruppo controllo). Nessun paziente del Gruppo di studio ha manifestato effetti avversi.

PAROLE CHIAVE

DOLORE LOMBARE, LOW BACK PAIN (LBP), ERNIA DEL DISCO LOMBARE, LUMBAR DISC HERNIATION (LDH), MD-LUMBAR, MD-NEURAL, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE, IDROCORTISONE-LIDOCAINA

SUMMARY: Low Back Pain (LBP) is a common clinical condition and lumbar disc herniation (LDH) is the most common cause. According to statistics, in 2020, 619 million people worldwide were affected by LBP, and this number is projected to increase to 843 million by 2050. Early diagnosis and effective treatment of LDH in the lumbar spine are therefore crucial to reducing disability rates and the healthcare economic burden.

L.T. Binh, D.M. Phuong,
N.T. Linh

RISULTATI DEL TRATTAMENTO CONSERVATIVO CON INIEZIONI PARASPINALI DI COLLAGENE IN PAZIENTI CON ERNIA DISCALE LOMBARE – ESPERIENZE C/O L'OSPEDALE CENTRALE DI THÁI NGUYỄN - VIETNAM

RESULTS OF THE CONSERVATIVE TREATMENT WITH PARASPINAL COLLAGEN INJECTIONS IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC HERNIATION

– EXPERIENCES AT THÁI NGUYỄN CENTRAL HOSPITAL - VIETNAM

INTRODUZIONE

Il dolore lombare (*Low Back Pain*, LBP)

è una condizione clinica frequente.

– Si stima che l'80% ≈ della popolazione

ne accusi il LBP in qualche momento della vita; l'ernia del disco lombare (*Lumbar Disc Herniation*, LDH) ne è la causa più comune (1).

Secondo le statistiche, nel 2020, 619 milioni di persone al mondo erano af-

Paraspinal collagen injection has demonstrated high effectiveness in reducing pain symptoms and nerve root compression caused by LDH, which can be combined with medical treatment or Physiotherapy, thereby optimizing the treatment outcomes.

This study was carried out at Thái Nguyên Central Hospital (Vietnam) from August 2023 to August 2024 with the aim of evaluating the treatment outcomes of conservative therapy combined with paraspinal collagen injection in patients with LDH. – A group of 61 patients diagnosed with LDH were divided into two Groups: Study group (30 patients), who received paraspinal injections of MD-Lumbar 2ml + MD-Neural 2ml at the lumbar spine level (bilaterally) corresponding to the herniated disc and Control group (31 patients), who received a single epidural injection of 3ml Hydrocortisone-Lidocaine Richter via the sacral hiatus.

Both groups received basic medical treatment during the acute phase at the hospital according

to the protocol for 7-14 days. Clinical and MRI evaluations were conducted at T0, at T4 and at T12. Adverse effects were monitored within 24 hours to 1 week after each injection.

Treatment outcomes were based on the following criteria: pain level, lumbar spine flexibility, assessment of nerve root compression syndrome, lumbar spine range of motion and functional activities in daily life.

At T12, the overall treatment outcomes in the Study group were significantly higher than in the Control group; 100% of patients in the Study group achieved good or very good results, compared to the Control group, where only 22.6% had very good results ($p < 0.05$). No patients experienced adverse effects after injection in the Study group.

KEY WORDS: LOW BACK PAIN, LBP, LUMBAR DISC HERNIATION, LDH, MD-LUMBAR, MD-NEURAL, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE, HYDROCORTISONE-LIDOCAINE

fette da LBP; si prevede che questo numero possa aumentare a 843 milioni entro il 2050 (2).

La LDH si verifica quando il nucleo polposo del disco intervertebrale oltrepassa i limiti fisiologici imposti dall'anello fibroso, causando la compressione delle strutture adiacenti, come le radici nervose e il midollo spinale.

– I sintomi principali sono dolore, limitazione dei movimenti spinali e segni di compressione delle radici nervose.

L'incidenza di LDH è riportata da 5 a 20 casi per 1.000 adulti/anno, con un rapporto M:F di 2:1, ed è più comunemente osservata in pazienti di età compresa tra 25 e 55 anni (3).

Attualmente, LBP rappresenta una delle cause principali di disabilità a livello mondiale (2).

A causa della sua elevata prevalenza e del suo significativo contributo alla disabilità, LBP determina un onere economico stimato in oltre 100 miliardi di dollari all'anno nei soli USA (1).

Negli ultimi anni, la spesa annuale di *Medicare* (Assicurazione sanitaria federale amministrata dal governo degli USA, NdR) per gli interventi di discectomia lombare è stata stimata in oltre 300 milioni di dollari (4).

In Giappone, nel 2011 le spese mediche totali relative alla lombalgia causata da attività lavorativa sono state pari a 82,14 miliardi di yen, di cui 26,48 miliardi di yen per i costi di degenza e 55,66 miliardi di yen per i costi ambulatoriali (5).

Pertanto, la diagnosi precoce e il trattamento efficace della LDH sono fondamentali per ridurre i tassi di disabilità ed alleviare l'onere economico dell'assistenza sanitaria.

– Il trattamento della LDH consiste in due approcci principali: trattamento conservativo e chirurgia.

Il trattamento conservativo comprende:

- terapia medica con analgesici, antinfiammatori non steroidei (FANS), miorilassanti e antidolorifici per il dolore neuropatico;

- iniezioni epidurali di corticosteroidi;
- terapia riabilitativa;
- Medicina tradizionale.

L'intervento chirurgico è indicato quando il trattamento conservativo fallisce o nei casi con gravi complicazioni neurologiche quali Sindrome della cauda equina, stenosi spinale, paralisi degli arti inferiori, ecc. (1).

Ciascun metodo di trattamento presenta vantaggi e limiti; conseguentemente la ricerca di strategie di trattamento ottimali per la LDH è di assoluta attualità.

Nelle ultime decadi, uno dei metodi di trattamento studiati e di cui si è pubblicato è l'iniezione di collagene in sede paraspinale; **il collagene ha evidenziato un'elevata efficacia nella riduzione dei sintomi del dolore e della compressione delle radici nervose causata da LDH.**

Questa terapia può essere associata al trattamento medico o a qualsiasi metodo fisioterapico, ottimizzando così i risultati.

– Il collagene svolge un ruolo di rinforzo della struttura della cartilagine, dei dischi intervertebrali, dei legamenti e dei Tessuti connettivi che circondano le vertebre, contribuendo a ridurre gli spasmi muscolari, a migliorare la funzione motoria e ad alleviare il dolore (6,7).

• Nel 2013, Raychev ha condotto uno studio su 25 pazienti con LDH che hanno ricevuto iniezioni paraspinali di collagene, riportando miglioramenti significativi dei sintomi algici e della mobilità, senza effetti collaterali registrati (8).

• Nel 2019, Pavelka *et Al.* hanno esaminato l'efficacia e la tollerabilità del collagene iniettabile vs Trimecaina in pazienti con dolore acuto da LBP.

– Lo studio ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi della mobilità e della qualità della vita, con un minor consumo di paracetamolo nel Gruppo trattato con collagene rispetto al Gruppo controllo (7).

Il collagene è stato molto apprezzato per le proprietà fisiologiche e il profilo

di sicurezza, superando i FANS, che presentano rischi di effetti collaterali su stomaco, fegato, cuore e reni.

Di conseguenza, l'iniezione di collagene paraspinale sta emergendo come un nuovo metodo sicuro ed efficace per il trattamento della LDH.

• Presso l'Ospedale Centrale di Thái Nguyên (Vietnam) i ricoveri dei pazienti con LDH sono relativamente alti; il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di valutare i risultati della terapia conservativa combinata con l'iniezione di collagene paraspinale nei pazienti con LDH.

MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati **61 pazienti** con diagnosi di LDH afferiti al Dipartimento di Reumatologia dell'Ospedale Centrale di Thái Nguyên (Vietnam) secondo specifici criteri di inclusione e di esclusione.

Criteri di inclusione:

- LDH confermata dalla Risonanza Magnetica (RM) della colonna lombare;
- sintomi di dolore e/o segni clinici da compressione delle radici nervose corrispondenti ai risultati della RM;
- accettazione da parte del paziente alla partecipazione allo studio.

Criteri di esclusione:

- controindicazioni all'iniezione paraspinale (es. infezioni o Micosi nella zona lombare);
- allergie ai componenti del dispositivo medico in studio;
- controindicazioni relative, comprese malattie croniche non controllate (es. Ipertensione arteriosa non controllata, iperglicemia).

Lo studio, interventistico controllato, è stato eseguito con campionamento di convenienza; sono stati selezionati per lo studio tutti i pazienti conformi ai criteri di inclusione e di esclusione durante il periodo di raccolta dei dati (agosto 2023-agosto 2024).

– Un totale di 61 pazienti affetti da LDH

ha soddisfatto i criteri di selezione.

I 61 pazienti sono stati suddivisi in **2 Gruppi**, in base all'età ed alla gravità della lesione confermata dalla RM.

– Il **Gruppo di studio (30 pazienti)** ha ricevuto iniezioni paraspinali di **MD-Lumbar 2 ml + MD-Neural 2 ml** a livello della colonna lombare (bilateralmente) corrispondente all'ernia del disco (nei casi di LDH multilivello, le iniezioni sono state somministrate al livello del disco sintomatico) secondo il seguente protocollo:

- prime 2 settimane: **2 vv/settimana**; intervallo di 3-4 gg tra le iniezioni;
- dalla 3^a all'8^a settimana: **1 v/settimana**

– Il **Gruppo controllo (31 pazienti)** ha ricevuto 1 singola iniezione epidurale via iato sacrale di 3 ml di Idrocortisone-Lidocaina Gedeon Richter (Ungheria).

Entrambi i Gruppi hanno ricevuto in Ospedale un trattamento medico di base durante la fase acuta secondo il protocollo per 7-14 gg, che comprendeva: Etoricoxib (60 mg/die), Tramadol (2-4 cps/die), Eperisone (50 mg, 3 vv/die), Pregabalin (75 mg/die).

Le valutazioni cliniche e la RM sono state condotte prima dell'intervento (T0), a 4 settimane dalla 1^a iniezione (T4) e a 12 settimane dalla 1^a iniezione (T12). Gli effetti avversi sono stati monitorati da 24 h a 1 settimana dopo ogni iniezione.

Tutti i pazienti partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad anamnesi, esame clinico e RM della colonna lombare e divisi in 4 Gruppi di età (< 30, ≥ 30-49, ≥ 50-69 e ≥ 70) e in 2 Gruppi per genere (M e F).

I pazienti inclusi presentavano le seguenti comorbidità: Ipertensione (HTN), Diabete mellito (DM), sia HTN sia DM, altre malattie o nessuna.

► ESITI DEL TRATTAMENTO

La **gravità del dolore** è stata valutata mediante la Scala analogica visiva (*Visual Analog Scale* -VAS), scala 1-10 do-

$$\text{Efficacia del trattamento (d)} = \frac{\text{Punteggio totale post-trattamento} - \text{Punteggio totale pre-trattamento}}{\text{Punteggio totale pre-trattamento}} \times 100\%$$

Criteri di valutazione:

Molto buono: d > 80%; Buono: d = 61 - 80%; Moderato: d = 40 - 60%; Scarso: d < 40%.

TAB. 1

ve 0 = nessun dolore; 1-2,5 punti, il paziente avverte un dolore lieve e disagio, ma non accusa disturbi del sonno o angoscia e può svolgere le normali attività (dolore lieve); > 2,5-5 punti, il paziente avverte un dolore moderato, con disturbi del sonno, irrequietezza, disagio, esitazione nei movimenti o lamenti (dolore moderato); > 5-7,5 punti, il paziente avverte un dolore intenso, continuo, che impedisce i movimenti e provoca continui lamenti (dolore grave); > 7,5 punti, il paziente avverte un dolore continuo, suda e potrebbe svenire (dolore molto forte).

La valutazione dell'**ampiezza di movimento** (*Range of Motion* - ROM) della colonna lombare è stata condotta mediante l'utilizzo di un goniometro a due bracci, con scala da 0° a 360°, secondo il seguente punteggio:

- Flessione: 4 punti: ≥ 70°; 3 punti: 60° - < 70°; 2 punti: 40° - < 60°; 1 punto: < 40° (movimento limitato: < 60°).
- Estensione: 4 punti: ≥ 25°; 3 punti: 20° - < 25°; 2 punti: 15° - < 20°; 1 punto: < 15° (movimento limitato: < 20°).
- Flessione laterale: 4 punti: ≥ 30°; 3 punti: 25° - < 30°; 2 punti: 20° - < 25°; 1 punto: < 20° (movimento limitato: < 25°).
- Rotazione: 4 punti: ≥ 25°; 3 punti: 20° - < 25°; 2 punti: 15° - < 20°; 1 punto: < 15° (movimento limitato: < 20°).

La **flessibilità della colonna lombare** è stata valutata con il Test di Schober, positivo (+) quando l'estensione della colonna lombare è < 13/10 cm.

I sintomi della **Sindrome da compressione della radice nervosa** sono stati valutati tramite il Test di Lasègue, positivo (+) se l'angolo misurato è < 80°, e Segno di Valleix, positivo (+) se il paziente accusa dolore alla digitopressione nei punti di Valleix.

Per la **valutazione delle attività funzionali quotidiane** è stato utilizzato il Questionario *Oswestry Disability Index* (ODI) (9) per l'intervista ai pazienti.

Sono state analizzate 4 attività (cura della persona, sollevare oggetti pesanti, camminare, stare in piedi).

Ogni domanda ha un punteggio massimo di 1 punto (per chi esegue normalmente un'attività); 0,75 punti se esecuzione normale ma con lieve dolore; 0,5 punti se esegue il movimento lentamente; 0,25 punti se necessita di assistenza e accusa fatica ad eseguire il movimento; 0 punti se il paziente non riesce ad eseguire il movimento.

Le 4 attività ricevono un punteggio totale: molto buono (4 punti), buono (3 punti), medio (2 punti), scarso (1 punto).

Valutazione dei risultati del trattamento in base ai criteri Amor (10) (TAB. 1).

L'efficacia del trattamento è stata valutata sulla base del punteggio totale dei seguenti criteri:

1. Livello di dolore nella Sindrome lombo-sciatalgica (punteggio VAS). Nessun dolore: 4 punti; dolore lieve: 3 punti; dolore moderato: 2 punti; dolore grave: 1 punto.
2. Flessibilità della colonna lombare (Test di Schober): 4 punti: ≥ 14/10 cm; 3 punti: ≥ 13/10 - 14/10 cm; 2 punti: ≥ 12/10 - 13/10 cm; 1 punto: < 12/10 cm;
3. Valutazione della Sindrome da compressione della radice nervosa (Test di Lasègue): 4 punti: > 80°; 3 punti: ≥ 60° - 80°; 2 punti: ≥ 30° - 60°; 1 punto: < 30°.

Il Test di Lasègue è considerato positivo se l'angolo è < 80°.

4. Ampiezza di movimento (ROM) della colonna lombare, include: Flessione, Estensione, Flessione laterale destra, Flessione laterale sinistra, Rotazione destra e Rotazione sinistra.

Caratteristiche	Gruppo di studio		Gruppo controllo		Totale		p-value
	n.	%	n.	%	n.	%	
Età aa							> 0,05
30 - 49	2	6,7	5	16,1	7	11,5	
50 - 69	12	40	12	38,7	24	39,3	
≥ 70	16	53,3	14	45,2	30	49,2	
Media ± SD	68,77 ± 11,1		64,81 ± 15,45		66,75 ± 13,5		> 0,05
Genere							> 0,05
M	11	36,7	15	48,4	26	42,6	
F	19	63,3	16	51,6	35	57,4	
Totale	30	100	31	100	61	100	

TAB. 2

Distribuzione dei pazienti per età e genere.

5. Attività funzionali della vita quotidiana: Molto buono: 4 punti; Buono: 3 punti; Medio: 2 punti; Scarso: 1 punto.

Gli **effetti avversi** sono stati monitorati entro le prime 24 ore dall'iniezione (aumento del dolore locale, reazioni allergiche, *shock* anafilattico) e da 24 ore a 7 giorni dopo l'iniezione (Sindrome gastrica, infezione e altri effetti collaterali).

► FARMACI/DISPOSITIVI MEDICI E PROCEDURE UTILIZZATI NELLO STUDIO

Il **Gruppo di studio** ha ricevuto iniezioni di **MD-Lumbar 2ml + MD-Neural 2ml** (Guna S.p.a. - Milano).

– Nelle prime 2 settimane: 2 fl/seduta (1 fl MD-Lumbar + 1 fl MD-Neural), 2 vv/settimana; successive 6 settimane: 2 fl/seduta, 1 v/settimana.

La sede di iniezione era lo spazio intervertebrale corrispondente alla localizzazione dell'ernia del disco (L3 - L4; L4 - L5; L5 - S1) oppure iniezione bilatera-

le, a 2-3 cm dalla Linea mediana della colonna vertebrale.

Il **Gruppo controllo** ha ricevuto iniezioni di Idrocortisone-Lidocaina (composizione per fiala da 5 ml: 125 mg di Idrocortisone acetato + 25 mg di Lidocaina - Gedeon Richter).
Dosaggio: 3ml/seduta, 1 v/settimana.

Tutti i dati sono stati elaborati e analizzati con il *software* statistico SPSS 25.0.

Lo studio è stato approvato dal Comitato etico dell'Ospedale Centrale di Thái Nguyên.

I protocolli di trattamento sono stati condotti previa autorizzazione del Ministero della Salute vietnamita e dell'Ospedale Centrale di Thái Nguyên.

RISULTATI DELLA RICERCA

► CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI DELLO STUDIO

L'età media dei pazienti di entrambi i Gruppi era di **66,75 ± 13,5 anni**, con la maggioranza di età ≥ 70 aa (49,2%).

La percentuale di pazienti F (57,4%) era superiore a quella dei pazienti M (42,6%).

Non vi erano differenze significative nella distribuzione dell'età e del genere tra il Gruppo di studio e quello controllo ($p > 0,05$) (TAB. 2).

L'82% dei pazienti presentava almeno una condizione di comorbidità; l'ipertensione era la comorbidità più frequente, interessando il 37,7% dei pazienti. Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nella prevalenza delle comorbidità tra il Gruppo di studio e quello controllo ($p > 0,05$) (TAB. 3).

► RISULTATI DEL TRATTAMENTO

Il punteggio medio VAS è diminuito significativamente a T4 e T12 rispetto a

TAB. 3

Comorbidità dei pazienti.

Comorbidità	Gruppo di studio		Gruppo controllo		Totale		p-value
	n.	%	n.	%	n.	%	
Iipertensione arteriosa	10	33,3	13	41,9	23	37,7	> 0,05
Diabete mellito	1	3,3	1	3,2	2	3,3	
Iipertensione + Diabete	4	13,3	1	3,2	5	8,2	
Altro	12	40	8	25,8	20	32,8	
Nessuna	3	10	8	25,8	11	18	
Totale	30	100	31	100	61	100	

Punteggio VAS	Gruppo di studio n. (%)			Gruppo controllo n. (%)			p-value
	T0	T4	T12	T0	T4	T12	
Livello del dolore							
Nessun dolore	0	3 (10)	6 (20)	0	1 (3,2)	1 (3,2)	pT0 > 0,05 - pT4 > 0,05 - pT12 < 0,05
Dolore lieve	0	22 (73,3)	24 (80)	0	20 (64,5)	24 (77,4)	
Dolore moderato	5 (16,7)	5 (16,7)	0	7 (22,6)	10 (32,3)	6 (19,4)	
Dolore grave	25 (83,3)	0	0	24 (77,4)	0	0	
Media $\pm$ SD	6,3 $\pm$ 0,83	1,7 $\pm$ 0,88	1,1 $\pm$ 0,73	6,2 $\pm$ 0,88	2,1 $\pm$ 0,76	1,9 $\pm$ 0,73	pT0 > 0,05 - pT4 < 0,05 - pT12 < 0,05

TAB. 4

Miglioramento dei livelli di dolore secondo VAS.

Test	Gruppo di studio n. (%)			Gruppo controllo n. (%)			p-value
	T0	T4	T12	T0	T4	T12	
Test di Lasègue							
Positivo	25 (83,3)	2 (6,7)	0	27 (87,1)	5 (16,1)	3 (9,7)	pT0 > 0,05 - pT4 > 0,05 - pT12 > 0,05
Negativo	5 (16,7)	28 (93,3)	30 (100)	4 (12,9)	26 (83,9)	28 (90,3)	
Test di Valleix							
Positivo	25 (83,3)	5 (16,7)	1 (3,3)	24 (77,4)	4 (12,9)	3 (9,7)	pT0 > 0,05 - pT4 > 0,05 - pT12 > 0,05
Negativo	5 (16,7)	25 (83,3)	29 (96,7)	7 (22,6)	27 (87,1)	28 (90,3)	

TAB. 5

Miglioramento dei sintomi da compressione della radice nervosa.

Punteggio Oswestry (ODI)	Gruppo di studio n. (%)			Gruppo controllo n. (%)			p-value
	T0	T4	T12	T0	T4	T12	
Livello							
Molto buono	0	7 (26,7)	26 (86,7)	0	6 (19,4)	8 (25,8)	pT0 > 0,05 - pT4 > 0,05 - pT12 < 0,05
Buono	0	23 (73,3)	4 (13,3)	0	23 (74,2)	22 (71)	
Medio	14 (46,7)	0	0	21 (67,7)	2 (6,4)	1 (3,2)	
Scarso	16 (53,3)	0	0	10 (32,3)	0	0	
Media $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,4	pT0 > 0,05 - pT4 < 0,05 - pT12 < 0,05

TAB. 6

Miglioramento delle attività di vita quotidiana sec. ODI.

T0 in entrambi i Gruppi ($p < 0,05$).

– Il Gruppo di studio (MD-Lumbar + MD-Neural) **ha evidenziato un miglioramento superiore nei punteggi VAS medi rispetto al Gruppo controllo sia a T4 sia a T12** ($p < 0,05$). A T4 è stato osservato un miglioramento del dolore in entrambi i Gruppi, ma la differenza non era statisticamente significativa ($p > 0,05$).

• **A T12, il 100% dei pazienti del Gruppo di studio ha dichiarato un dolore di intensità scarsa o lieve; il 20% ha riferito assenza di dolore.**

Al contrario, il Gruppo controllo presentava ancora il 19,4% dei pazienti

con dolore moderato e solo il 3,2% assenza di dolore, evidenziando una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) (TAB. 4).

Entrambi i Gruppi hanno evidenziato un miglioramento significativo dei Test di Lasègue e Valleix nel tempo.

La percentuale di risultati positivi è diminuita drasticamente, soprattutto nel Gruppo di studio (Lasègue: 0%, Valleix: 3,3% a T12).

Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due Gruppi ($p > 0,05$) (TAB. 5).

La percentuale di pazienti con uno stato

funzionale molto buono è aumentata nel tempo in entrambi i Gruppi.

• **A T12, l'86,7% dei pazienti del Gruppo di studio ha raggiunto una funzionalità molto buona rispetto a solo il 25,8% del Gruppo controllo**, evidenziando una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$). Il punteggio medio ODI è migliorato significativamente a T4 e T12 rispetto a T0 in entrambi i Gruppi ($p < 0,05$). A T4 e T12, il punteggio medio nel Gruppo di studio era significativamente superiore rispetto al Gruppo controllo ($p < 0,05$) (TAB. 6).

Ampiezza di movimento	Gruppo di studio n. (%)		Gruppo controllo n. (%)		p-value
	T0	T4	T0	T4	
Estensione					p > 0,05
Limitata	25 (83,3)	3 (10)	24 (77,4)	6 (19,4)	
Normale	5 (16,7)	27 (90)	7 (22,6)	25 (80,6)	
Flessione laterale destra					p > 0,05
Limitata	21 (70)	7 (23,3)	24 (77,4)	9 (29,0)	
Normale	9 (30)	23 (76,7)	7 (22,6)	22 (71,0)	
Flessione laterale sinistra					p > 0,05
Limitata	19 (63,3)	5 (16,7)	23 (74,2)	6 (19,4)	
Normale	11 (36,7)	25 (83,3)	8 (25,8)	25 (80,6)	
Rotazione destra					p > 0,05
Limitata	19 (63,3)	3 (10)	15 (48,4)	3 (9,7)	
Normale	11 (36,7)	27 (90)	16 (51,6)	28 (90,3)	
Rotazione sinistra					p > 0,05
Limitata	16 (53,3)	3 (10)	18 (58,1)	3 (9,7)	
Normale	14 (46,7)	27 (90)	13 (41,9)	28 (90,3)	
Test di Schober					p > 0,05
Positivo	25 (83,3)	0	27 (87,1)	2 (6,5)	
Negativo	5 (16,7)	30 (100)	4 (12,9)	29 (93,5)	

TAB. 7

Miglioramento dell'ampiezza di movimento della colonna lombare a T4.

Ampiezza di movimento	Gruppo di studio n. (%)		Gruppo controllo n. (%)		p-value
	T0	T12	T0	T12	
Estensione					p < 0,05
Limitata	25 (83,3)	0	24 (77,4)	4 (12,9)	
Normale	5 (16,7)	30 (100)	7 (22,6)	27 (87,1)	
Flessione laterale destra					p < 0,05
Limitata	21 (70)	0	24 (77,4)	6 (19,4)	
Normale	9 (30)	30 (100)	7 (22,6)	25 (80,6)	
Flessione laterale sinistra					p < 0,05
Limitata	19 (63,3)	0	23 (74,2)	5 (16,1)	
Normale	11 (36,7)	30 (100)	8 (25,8)	26 (83,9)	
Rotazione destra					p > 0,05
Limitata	19 (63,3)	0	15 (48,4)	2 (6,5)	
Normale	11 (36,7)	30 (100)	16 (51,6)	29 (93,5)	
Rotazione sinistra					p > 0,05
Limitata	16 (53,3)	0	18 (58,1)	2 (6,5)	
Normale	14 (46,7)	30 (100)	13 (41,9)	29 (93,5)	
Test di Schober					p > 0,05
Positivo	25 (83,3)	0	27 (87,1)	2 (6,5)	
Negativo	5 (16,7)	30 (100)	4 (12,9)	29 (93,5)	

TAB. 8

Miglioramento dell'ampiezza di movimento della colonna lombare a T12.

I valori relativi alla restrizione dell'ampiezza di movimento sono diminuiti significativamente in entrambi i Gruppi da T0 a T4. Per quanto riguarda il Test di Schober, il Gruppo di studio ha evidenziato un miglioramento completo (100% di negativi a T4), mentre il Gruppo controllo presentava ancora il 6,5% di casi positivi, senza comunque risulta-

re una differenza statisticamente significativa tra i due Gruppi ($p > 0,05$) (TAB. 7).

Il Gruppo di studio ha evidenziato un miglioramento superiore dell'ampiezza di movimento, soprattutto in estensione e flessione laterale, rispetto al Gruppo controllo a T12 ($p < 0,05$); infatti a T12 il 100% dei pazienti del Gruppo di stu-

dio ha raggiunto una mobilità normale in tutti i Test.

Anche il Gruppo controllo ha evidenziato un miglioramento significativo; tuttavia una piccola percentuale (6,5%) presentava ancora movimenti limitati in rotazione e nel Test di Schober. Il Test di Schober ha evidenziato un miglioramento significativo in entrambi i Grup-

Risultati	Gruppo di studio n. (%)		Gruppo controllo n. (%)		p-value
	T4	T12	T4	T12	
Scarsi (%)	0	0	0	0	pT4 > 0,05 - pT12 < 0,05
Medi (%)	0	0	3 (9,7)	2 (6,4)	
Buoni (%)	20 (66,7)	2 (6,7)	21 (67,7)	22 (71,0)	
Molto buoni (%)	10 (33,3)	28 (93,3)	7 (22,6)	7 (22,6)	

TAB. 9

Risultati complessivi del trattamento.

pi, senza però delineare alcuna differenza statisticamente significativa ($p > 0,05$) (TAB. 8).

La percentuale di risultati buoni e molto buoni è aumentata in modo importante in entrambi i Gruppi.

Dopo 12 settimane, i risultati complessivi del trattamento nel Gruppo di studio erano significativamente superiori rispetto al Gruppo controllo.

Il 100% dei pazienti del Gruppo di studio ha ottenuto risultati buoni o molto buoni, rispetto al Gruppo controllo, in cui solo il 22,6% ha ottenuto risultati molto buoni ($p < 0,05$) (TAB. 9).

Nessun paziente ha manifestato effetti collaterali gravi come reazioni allergiche, *shock* anafilattico, Sindrome gastrica o infezioni.

– Tuttavia, 6 pazienti (19,4%) del Gruppo controllo hanno riferito un aumento del dolore locale dopo l'iniezione, mentre nessun paziente del Gruppo di studio ha presentato questo effetto collaterale ($p < 0,05$) (TAB. 10).

DISCUSSIONE**CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE DI STUDIO**

L'età media della popolazione era di $66,75 \pm 13,5$ aa; le caratteristiche specifiche non mostravano differenze statisticamente significative ($p < 0,05$).

Le F rappresentavano il 57,4%, i M il 42,6%, con un rapporto F:M di 1,3:1; non vi era alcuna differenza tra i due Gruppi. Questo risultato è coerente con quello di altri Autori; nello studio di Yü-

ce et Al. (11) le F rappresentavano il 54,0%; nello studio di Pavelka et Al. (7) le F erano il 67,0%; nello studio di Chen et Al. (12) le F erano il 55,56%.

I risultati dello studio hanno evidenziato che l'Ipertensione era la comorbidità più frequente (33,3% nel Gruppo di studio e il 41,9% nel Gruppo controllo).

Il Diabete mellito da solo presentava una bassa incidenza ed era simile in entrambi i Gruppi (3,3% e 3,2%). Inoltre, la percentuale di pazienti con altre comorbidità in entrambi i Gruppi era del 32,8%, tra cui principalmente l'Osteoartrosi e la Gastrite; la differenza di comorbidità tra i due Gruppi non era statisticamente significativa ($p > 0,05$). L'Ipertensione, il Diabete mellito e LDH sono strettamente correlati attraverso meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio comuni. Le patologie cardiovascolari, in particolare le malattie cardiovascolari aterosclerotiche, sono associate all'ernia del disco (13).

Lo studio di Jhawar et Al. (14) riporta che l'Ipertensione e un pregresso infarto miocardico aumentano il rischio di ernia del disco di circa il 13%-25%. Sakellariadis (15) e Sun et Al. (16) riportano che i pazienti diabetici presenta-

no un rischio maggiore di ernia del disco e che avevano maggiori probabilità di essere sottoposti ad intervento chirurgico a causa dell'ernia.

– È possibile che l'Ipertensione e il Diabete mellito causino danni microvascolari e fibrosi dei piccoli vasi, riducendo il flusso sanguigno e l'apporto di nutrienti ai Tessuti connettivi, compresi i dischi intervertebrali, con conseguente rapida degenerazione.

Inoltre, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo, comunemente osservati in entrambe le condizioni, compromettono la capacità di rigenerare e mantenere la struttura dei dischi.

Anche la Sindrome metabolica, che include Obesità e insulino-resistenza, svolge un ruolo cruciale, non solo aumentando lo stress meccanico sulla colonna vertebrale, ma anche promuovendo la degenerazione attraverso l'infiammazione cronica sistemica.

– L'ernia del disco provoca dolore cronico, stimola il Sistema Nervoso Simpatico, aumenta potenzialmente la pressione arteriosa ed influisce sul controllo del glucosio nei pazienti diabetici.

Effetti avversi	Gruppo di studio n. (%)	Gruppo controllo n. (%)	p-value
Dolore locale aumentato	0	6 (19,4)	< 0,05
Reazioni allergiche	0	0	
Shock anafilattico	0	0	
Sindrome gastrica	0	0	
Infezione	0	0	
Altri effetti	0	0	

TAB. 10

Effetti avversi post-iniezione.

Pertanto, la gestione simultanea dell'Ipertensione, del Diabete e dell'ernia del disco lombare è necessaria non solo per rallentare la progressione della malattia, ma anche per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

RISULTATI

► Miglioramento della sintomatologia dolorosa

Il punteggio medio della VAS a T0 nel Gruppo di studio era di $6,27 \pm 0,83$, mentre nel Gruppo controllo era di $6,23 \pm 0,88$, senza differenze statisticamente significative tra i due Gruppi ($p > 0,05$). A T4 e a T12 il punteggio medio della VAS è diminuito significativamente in entrambi i Gruppi rispetto ai valori T0 ($p < 0,05$). A T4, il punteggio medio della VAS nel Gruppo di studio è sceso a $1,7 \pm 0,88$, inferiore a quello del Gruppo controllo ($2,13 \pm 0,76$), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$). Dopo 12 settimane, il punteggio VAS nel Gruppo di studio è ulteriormente sceso fino a $1,1 \pm 0,73$, mentre nel Gruppo controllo era di $1,94 \pm 0,73$ ($p < 0,05$).

I risultati del presente studio sono coerenti con quelli di altri Autori.

– Nel 2012, Pavelka et Al. (17) hanno studiato MD-Lumbar, MD-Muscle e MD-Neural nel trattamento del dolore vertebrale lombare.

I soggetti dello studio comprendevano pazienti di età compresa tra i 20 e i 70 aa con diagnosi di dolore acuto non specifico alla colonna vertebrale lombare della durata < 3 mesi. Il Gruppo di studio ha ricevuto MD-Muscle (1 ml) + MD-Lumbar (2 ml) + MD-Neural (1 ml) iniettati in 8 punti prefissati (0,5 ml/punto).

Al Gruppo controllo sono stati iniettati 4 ml di mesocaina 1% negli stessi 8 punti prefissati; le sessioni di trattamento sono state in totale 5 (2 vv/settimana + 1).

I pazienti potevano ricorrere al paracetamolo per alleviare il dolore (max 3 g/die). Non erano ammessi FANS, altri analgesici, glucocorticoidi locali e trattamenti fisioterapici.

I risultati hanno evidenziato che l'intensità del dolore durante il movimento e a riposo nel Gruppo di studio è diminuita in modo significativo ($p < 0,05$).

In particolare, il dolore durante il movimento è diminuito da un livello medio iniziale di $70,1 \pm 13,6$ mm a $36,6 \pm 23,5$; il dolore a riposo è diminuito da $59,6 \pm 16,9$ a $28,1 \pm 24,1$ entro la 5ª settimana.

Il miglioramento medio del dolore è stato di circa 30 mm - VAS, significativamente superiore alla soglia minima di miglioramento clinicamente importante (≈ 15 -20 mm); il sollievo dal dolore si è verificato in tempi relativamente brevi, entro 2 settimane.

Il consumo di farmaci antidolorifici (paracetamolo) nel Gruppo di studio è stato significativamente inferiore rispetto al Gruppo mesocaina ($14,4 \pm 16,2$ vs $20,4 \pm 27,0$).

– Nello studio di Raychev (8), su 25 pazienti LDH, MD-Lumbar + MD-Ischial sono stati iniettati a livello paraspinale con un ciclo di trattamento di 10 iniezioni. Il punteggio medio della VAS dei pazienti era di 6,6 alla prima iniezione ed è sceso a 1,6 ($p < 0,001$) alla fine del trattamento (il 52% ha raggiunto il punteggio di 0).

È stato osservato il miglioramento della sintomatologia dolorosa dalla 3ª alla 5ª seduta.

Valutando lo stato del dolore in base alla classificazione della scala VAS (nessun dolore, dolore lieve, dolore moderato e dolore grave), i risultati hanno mostrato che a T0 tutti i pazienti presentavano un dolore da moderato a grave. Dopo 4 settimane, entrambi i gruppi sono migliorati, ma non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due Gruppi ($p > 0,05$).

Dopo 12 settimane, il Gruppo di studio ha evidenziato un'efficacia significativamente superiore rispetto al Gruppo controllo ($p < 0,05$).

In particolare, il 100% dei pazienti del Gruppo di studio avvertiva un dolore lieve o nullo; il 20% di questi ha riferito di non avvertire dolore, mentre nel Gruppo controllo il 19,4% dei pazienti avvertiva ancora un dolore moderato e solo il 3,2% era privo di dolore.

Sulla base dei risultati del nostro studio, abbiamo riscontrato che le iniezioni di collagene paraspinale producono un sollievo dal dolore prolungato per almeno 12 settimane.

Rispetto alle iniezioni epidurali di idrocortisone, a T4 non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due Gruppi ($p > 0,05$).

Tuttavia, dopo 12 settimane, il Gruppo di studio ha evidenziato un'efficacia significativamente superiore rispetto al Gruppo controllo, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$).

► Miglioramento dei sintomi da compressione della radice del nervo lombare

I risultati del nostro studio hanno evidenziato che la percentuale di pazienti con Test di Lasègue e di Valleix positivi è diminuita significativamente a T4 e a T12 rispetto a T0 in entrambi i Gruppi.

– In particolare, la percentuale di pazienti positivi al Test di Lasègue nel Gruppo di studio è diminuita **dall'83,3% (T0) al 6,7% (T4) e allo 0% (T12)**, mentre nel Gruppo controllo è diminuita **dall'87,1% (T0) al 16,1% (T4) e al 9,7% (T12)**.

– Per il Test di Valleix, la percentuale di pazienti positivi nel Gruppo di studio è diminuita **dall'83,3% (T0) al 16,7% (T4) e al 3,3% (T12)**, mentre nel Gruppo controllo è diminuita **dal 77,4% (T0) al 12,9% (T4) e al 9,7% (T12)**.

Tuttavia, la differenza tra i due Gruppi a T0, T4 e T12 non era statisticamente significativa ($p > 0,05$).

– La marcata riduzione nel tempo dei casi Lasègue e Valleix positivi è un segnale positivo, a dimostrazione di un migliore recupero della funzione nervosa e una significativa riduzione del dolore.

Questo risultato è coerente con lo studio di Raychev (8), in cui le iniezioni di Guna Collagen Medical Device per i pazienti affetti da ernia discale lombare hanno portato a un miglioramento dei

sintomi da compressione delle radici nervose, come valutato dai Test di Lasègue, Neri e Bonnet.

► **Miglioramento dell'ampiezza di movimento del rachide lombare**

La funzionalità del rachide lombare nei pazienti è stata valutata attraverso la flessibilità lombare (Test di Schober) e l'ampiezza di movimento lombare (ROM) (movimenti: estensione, flessione laterale destra, flessione laterale sinistra, rotazione destra, rotazione sinistra).

Nei casi di LDH la limitazione della mobilità lombare è dovuta al dolore, accompagnato da contrazioni dei muscoli paraspinali, spostamento dell'articolazione vertebrale e fibrosi delle strutture connettive (tendini, legamenti, capsule articolari), con conseguente riduzione del ROM.

L'efficacia del miglioramento del ROM era simile in entrambi i Gruppi a T4; tuttavia, a T12, il Gruppo di studio ha evidenziato un miglioramento significativamente superiore, in particolare in estensione e flessione laterale con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Nel **Gruppo di studio**, la percentuale di pazienti con ROM limitato in estensione, flessione laterale destra e flessione laterale sinistra è diminuita **dal 63,3%-83,3% (T0) allo 0% (T12)**, il che significa che tutti i pazienti hanno riacquisito un ROM normale.

Nel **Gruppo controllo**, invece, la percentuale di ROM limitato è diminuita significativamente ma non completamente, con la restrizione in estensione che è passata **dal 77,4% (T0) al 12,9% (T12)**; la restrizione in flessione laterale destra è passata **dal 77,4% (T0) al 19,4% (T12)**; la restrizione in flessione laterale sinistra è passata **dal 74,2% (T0) al 16,1% (T12)**.

Per quanto riguarda i movimenti di rotazione, nel **Gruppo di studio** la percentuale di restrizione del ROM si è com-

pletamente risolta, passando **dal 53,3%-63,3% (T0) a 0% (T12)**.

Nel **Gruppo controllo** la percentuale di restrizione del ROM è diminuita ma non è stata completamente risolta, con la restrizione della rotazione destra che è passata **dal 48,4% (T0) al 6,5% (T12)** e la restrizione della rotazione sinistra **dal 58,1% (T0) al 6,5% (T12)**.

La differenza nel movimento di rotazione tra i due Gruppi a T12 non era statisticamente significativa ($p > 0,05$).

Analogamente, il Test di Schober ha mostrato un miglioramento significativo in entrambi i Gruppi: il **100%** dei pazienti del Gruppo di studio presentava un Test di Schober negativo a T12, mentre nel Gruppo controllo il **6,5%** dei pazienti presentava ancora un Test di Schober positivo; una differenza, comunque, non statisticamente significativa ($p > 0,05$).

Lo studio di Raychev (8) ha riportato risultati simili, dimostrando che le iniezioni di MD Guna hanno migliorato significativamente il ROM lombare, con una riduzione della distanza mano-pavimento **da 50-60 cm a 0-10 cm**.

Analogamente, lo studio di Pavelka et Al. (2019) ha rilevato che le iniezioni di collagene hanno migliorato la mobilità lombare nei pazienti affetti da lombalgia acuta, con una riduzione della distanza mano-pavimento **da 12,2 ± 10 cm a 8,07 ± 9,5 cm** ($p < 0,05$).

I risultati dello studio confermano che sia le iniezioni di collagene paraspinale sia le iniezioni epidurali di idrocortisone sono efficaci nel migliorare il ROM della colonna lombare nei pazienti con LDH.

Tuttavia, a T12, il Gruppo che ha effettuato l'iniezione di collagene ha superato il Gruppo che ha effettuato l'iniezione di idrocortisone nei movimenti di flessione laterale e di estensione, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$).

– Ciò suggerisce che il collagene non solo produce effetti antinfiammatori,

ma sostiene anche la rigenerazione dei Tessuti connettivi, migliorando l'elasticità e la flessibilità della colonna vertebrale, mentre l'idrocortisone riduce principalmente l'infiammazione senza contribuire al recupero strutturale.

► **Miglioramento delle attività di vita quotidiana**

Il dolore e la riduzione del ROM della colonna lombare nei pazienti con LDH causano spesso notevoli difficoltà durante il lavoro e le attività quotidiane.

Per valutare l'impatto della LDH sulle attività funzionali quotidiane, abbiamo utilizzato 4 delle 10 domande dell'*Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire*, in particolare le attività di cura personale, il sollevamento di oggetti pesanti, la deambulazione e la posizione seduta.

A T0 il punteggio medio di Oswestry (ODI) nel Gruppo di studio era di **1,23 ± 0,32**, mentre nel Gruppo controllo era di **1,24 ± 0,35** ($p_{T0} > 0,05$), confermando l'omogeneità della compromissione delle funzioni quotidiane tra i due Gruppi.

A T4, entrambi i Gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo delle attività quotidiane rispetto a T0 ($p < 0,05$), ma non vi era alcuna differenza significativa tra i due Gruppi ($p > 0,05$).

Ciò suggerisce che nella fase iniziale entrambi i trattamenti hanno prodotto effetti simili. A T12, l'ODI nel Gruppo di studio è aumentato a **3,52 ± 0,31**, superiore a quello del Gruppo controllo (**2,99 ± 0,42**, $p_{T12} < 0,05$).

Prima del trattamento, non vi era alcuna differenza significativa nella funzione delle attività quotidiane tra i due Gruppi ($p > 0,05$), con una percentuale di pazienti classificati come scarsi pari al **53,3%** nel Gruppo di studio e al **32,3%** nel Gruppo controllo, mentre il livello moderato era rispettivamente del **46,7%** e del **67,7%**.

Dopo il trattamento, le attività funzio-

nali quotidiane sono migliorate nel tempo; a T4, entrambi i Gruppi hanno mostrato miglioramenti simili, ma a T12 il Gruppo trattato con collagene ha mostrato un miglioramento superiore, con l'**86,7%** dei pazienti che ha raggiunto una funzione molto buona e il **13,3%** una funzione buona.

Nel Gruppo controllo solo il **19,4%** ha raggiunto una funzionalità molto buona, il **77,4%** una funzionalità buona e il **3,2%** dei pazienti presentava ancora un deficit moderato; questa differenza è statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Nel 2019, Pavelka *et Al.* hanno studiato l'efficacia e la tollerabilità dei Guna Collagen Medical Device vs Trimecaina in pazienti con LBP.

– I risultati hanno evidenziato che il punteggio medio di Oswestry (ODI) è migliorato in entrambi i Gruppi, con una tendenza a risultati migliori nel Gruppo di studio, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa ($p > 0,05$).

Inoltre, Godek (18) ha riportato che la terapia con iniezione di collagene per le condizioni degenerative della colonna vertebrale lombare ha portato a un miglioramento significativo, con il **56%** dei pazienti che ha raggiunto il minimo miglioramento clinicamente importante sulla scala ODI.

Pertanto, le iniezioni di collagene paraspinale non solo hanno un'efficacia a breve termine simile a quella dell'idrocortisone, ma evidenziano anche miglioramenti superiori a lungo termine.

RISULTATI COMPLESSIVI DEL TRATTAMENTO

In questo studio abbiamo valutato i risultati del trattamento in base ai seguenti criteri: **1)** livello di dolore; **2)** gravità della compressione delle radici nervose; **3)** flessibilità della colonna lombare; **4)** ROM lombare (movimenti: flessione, estensione, flessione laterale, rotazione) e **5)** attività funzionali quotidiane.

A T4, il Gruppo di studio ha registrato il **33,3%** dei pazienti che ha ottenuto risultati **molto buoni** e il **66,7%** che ha ottenuto risultati **buoni**, con **nessun paziente** con risultati **modesti**.

Il Gruppo controllo ha registrato il **22,6%** dei pazienti con risultati **molto buoni**, il **67,7%** con risultati **buoni** e il **9,7%** con risultati **modesti**.

La differenza tra i due Gruppi non era statisticamente significativa ($p > 0,05$).

A T12, i risultati del trattamento nel Gruppo di studio sono stati significativamente migliori rispetto al Gruppo controllo. In particolare, il 100% dei pazienti del Gruppo di studio ha ottenuto risultati buoni o molto buoni, mentre nel Gruppo controllo il 90,3% dei pazienti ha ottenuto risultati buoni o molto buoni e il 9,7% è rimasto a un valore modesto. Questa differenza è statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Questo risultato è coerente con lo studio di Vela and Folch Ibáñez (19), in cui è stata valutata l'efficacia delle iniezioni di Collagen MD in 124 pazienti affetti da dolore cronico, compresi quelli con lombalgia cronica, non rispondenti a farmaci, Fisioterapia, iniezioni di corticosteroidi o anestetici locali. Secondo la condizione, i pazienti hanno ricevuto iniezioni di Collagen MD in sede periarticolare o nei punti *trigger*. Dopo 10 settimane di trattamento, sono stati valutati i livelli di soddisfazione dei pazienti: l'8,8% ha valutato i risultati come eccellenti, il 42,4% come molto buoni, il 30% come discreti e il 18,6% non ha riportato alcun cambiamento.

EFFETTI AVVERSI

Nel nostro studio nessun paziente ha manifestato effetti avversi come reazioni allergiche, *shock* anafilattico, Sindrome gastrica, infezioni o altri effetti collaterali.

Nel Gruppo controllo, 6 pazienti (19,4%) hanno riferito un aumento del dolore locale dopo l'iniezione, risolti spontaneamente entro 24 ore senza richiedere alcun intervento.

– Questo risultato è coerente con lo studio di Pavelka *et Al.* (2012), in cui la tolleranza del Collagen MD è stata giudicata molto buona nel 66,7% dei pazienti, buona nel 25% e moderata nell'8,3%.

Gli Autori hanno anche sottolineato che il collagene ha un profilo fisiologico più favorevole per l'uso a lungo termine; gli anestetici locali, al contrario, forniscono solo un sollievo temporaneo dal dolore.

Analogamente, Raychev (8) ha riscontrato che le iniezioni di collagene sono state molto ben tollerate, senza effetti avversi o reazioni farmacologiche segnalate, a livello locale e sistemico.

Allo stesso modo, Pavelka *et Al.* (2019) hanno riferito che il 93,2% dei pazienti sottoposti a iniezioni di collagene ha valutato la propria tolleranza come buona, o migliore.

La terapia iniettiva con Collagen MD ha dimostrato essere un trattamento sicuro e ben tollerato per LDH.

CONCLUSIONI

I risultati successivi al trattamento nei 30 pazienti che hanno ricevuto le iniezioni di Guna Collagen MD vs un Gruppo controllo hanno evidenziato:

- 1) miglioramento** del dolore: il 20% dei pazienti non ha riportato alcun dolore dopo il trattamento, rispetto al 3,2% del Gruppo controllo;
- 2) miglioramento** dei sintomi da compressione delle radici nervose: Lasègue negativo nel 100% dei pazienti; Valleix negativo nel 96,7% vs 90,3% e 90,3% del Gruppo controllo, rispettivamente;
- 3) miglioramento** del *range* di movimento (ROM) della colonna lombare, miglioramento significativo dei movimenti di estensione e flessione laterale vs Gruppo controllo. Il Test di Schober positivo è diminuito dall'83,3% allo 0%, mentre nel Gruppo controllo è sceso dall'87,1% al 6,5%;
- 4) miglioramento** delle attività funzionali quotidiane: l'86,7% dei pazienti

ha ottenuto un ottimo recupero funzionale dopo il trattamento, rispetto al 25,8% del Gruppo controllo;

- 5) risultato complessivo del trattamento dopo 12 settimane: il **93,3%** dei pazienti del Gruppo di studio ha ottenuto risultati molto buoni, rispetto al **22,6%** del Gruppo controllo;
- 6) effetti avversi: nessun paziente del Gruppo di studio ha accusato effetti avversi dopo l'iniezione; nel Gruppo controllo il 19,4% dei pazienti ha avvertito un aumento del dolore post-iniezione, risoltosi spontaneamente entro 24 ore. ■

Bibliografia

- Amin R.M. *et Al.* – Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med.* **2017** Dec; 10(4):507-516. doi: 10.1007/s12178-017-9441-4.
- GBD 2021 Low Back Pain Collaborators – Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* **2023** May 22;5(6):e316-e329. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00098-X.
- Heo K.Y. *et Al.* – Database Analysis Comparing Incidence and Complication Rates Between Inpatient and Outpatient Laminotomies for Lumbar Disc Herniation. *N Am Spine Soc J.* **2024** May 7;18:100328. doi: 10.1016/j.xnsj.2024.100328.
- Schoenfeld A.J. & Weiner B.K. – Treatment of lumbar disc herniation: Evidence-based practice. *Int J Gen Med.* **2010**; 3, 209-214. doi:10.2147/ijgm.s12270.
- Itoh H. *et Al.* – Estimates of annual medical costs of work-related low back pain in Japan. *Industrial health.* **2013**; 51, 524-529. doi:10.2486/indhealth.2013-0042.
- Milani L. – A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. *Physiological Regulating Medicine* **2010**/1; 3-15.
- Pavelka K. *et Al.* – Efficacy and tolerability of injectable collagen-containing products in comparison to trimecaine in patients with acute lumbar spine pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiological research.* **2019**; 68, S65-S74. doi:10.33549/physiolres.934326.
- Raychev I. – Efficacy and safety of combined treatment with Guna MD-Lumbar and Guna MD-Ischial collagen injections in patients with lumbar disc herniation. *Dvigatelni Narusheniya (Movement Disorders Bulgaria).* **2013**/2; 28-32. Vedi: <https://collagenmd.guna.com/combined-treatment-with-guna-md-lumbar-and-guna-md-ischial/>
- Fairbank J.C. *et Al.* – The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* **1980**; 66, 271-273.
- Amor B. *et Al.* – Traitement des conflits disco-radicaux par injection intradiscal d'aprotinine. **1985**.
- Yüce I. *et Al.* – Analysis of clinical characteristics and surgical results of upper lumbar disc herniations. *Neuro-Chirurgie.* **2019**; 65, 158-163. doi:10.1016/j.neuchi.2019.04.002.
- Chen F. *et Al.* – Clinical Characteristics of Minimal Lumbar Disc Herniation and Efficacy of Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy via Transforaminal Approach: A Retrospective Study. *Journal of personalized medicine.* **2023**; 13. doi:10.3390/jpm13030552.
- Kaupilla L.I. – Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain-a systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* **2009**; 37, 661-670. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.02.006.
- Jhawar B.S. *et Al.* – Cardiovascular risk factors for physician-diagnosed lumbar disc herniation. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society.* **2006**; 6, 684-691. doi:10.1016/j.spinee.2006.04.016.
- Sakellari N. – The influence of diabetes mellitus on lumbar intervertebral disk herniation. *Surgical neurology.* **2006**; 66, 152-154. doi:10.1016/j.surneu.2006.01.019.
- Sun H.L. *et Al.* – Retrospective analysis of effect of type 2 diabetes mellitus on lumbar intervertebral disc herniation. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban. Journal of Peking University. Health sciences.* **2011**; 43, 696-698.
- Pavelka K. *et Al.* – MD-Lumbar, MD-Muscle and MD-Neural in the treatment of low back pain. *Physiological Regulating Medicine.* **2012**/1; 3-6.
- Godek P. – Collagen Therapy in Lumbar Spondylosis - a Pilot Study. Does the Route of Administration Matter? *Ortop Traumatol Rehabil.* **2019**; 21, 427-436. doi:10.5604/01.3001.0013.7400. Vedi: *Physiological Regulating Medicine.* 2020/1; 33-37.
- Guitart Vela J. & Folch Ibáñez J. – Collagen MDs for Chronic Pain. Efficacy and Tolerability in Chronic Treatment in 124 Patients. *Physiological Regulating Medicine.* **2016**/1; 9-12.

NOTA DI REDAZIONE

Articolo inedito tradotto dall'originale inglese.

– La Medicina Biologica ringrazia per la preferenza.

Riferimento bibliografico

BINH L.T. *et Al.* – Risultati del trattamento conservativo con iniezioni paraspinali di collagene in pazienti con ernia discale lombare. – Esperienze c/o l'Ospedale Centrale di Thái Nguyên - Vietnam. *La Med. Biol.*, **2025**/4; 3-13.

autori

Prof. Luu Thi Binh

– Ministero della Salute, Hanoi - Vietnam

Prof. Do Minh Phuong

– Ospedale Centrale, Thái Nguyên - Vietnam

Prof. Nong Thi Linh

– Università di Medicina e Farmacia, Thái Nguyên - Vietnam



L. Milani, P. Montenero

SARCOPENIA – L'ENIGMA DELLA SFINGE TEBANA

PRIMA PARTE – FISIOPATOLOGIA –

“E invece proprio io, che nulla sapevo, appena giunto a Tebe, ammutolii la Sfinge con la forza della mia intelligenza”

Sofocle, Edipo Re (430-420 a.C.)

DA DUE... A TRE PIEDI

Scaltramente Edipo aveva costretto la Sfinge a suicidarsi.
– La Sfinge, temuta da tutta Tebe per i suoi enigmi, chiedeva:
“Chi si regge su 4 piedi al mattino, su 2 al meriggio, su 3 al vespro?”

Studi su resti umani dell'età del Bronzo (2300-1200 a.C.) confermano inequivocabilmente che l'aspettativa di vita alla nascita fosse di soli 24 anni (MacLennan & Sellers, 1999).

– Questo valore – tuttavia – è fuorviante e scarsamente significativo in quanto fortemente condizionato dall'alto tasso di mortalità infantile per alimentazione insufficiente, infezioni, infestazioni, mancanza di igiene, rischi elevati, difficoltà ambientali, ecc. come, fino a pochi decenni fa, nelle tribù indigene Yanomami [Orinoco e Rio delle Amazzoni, Venezuela] (Bigoni & Dalmonego, 2023; de Carvalho et Al., 2024), Dayak [Borneo, Indonesia] (Sada et Al., 2019), Iatmul [Papua, Indonesia] (Moutu, 2013) ed altre che abitano aree remote, inaccessibili del Pianeta e che – potenzialmente – non avevano contatti con la civiltà globalizzata.



Michael Maier – Atalanta Fugiens (1618). De Secretis Naturae.

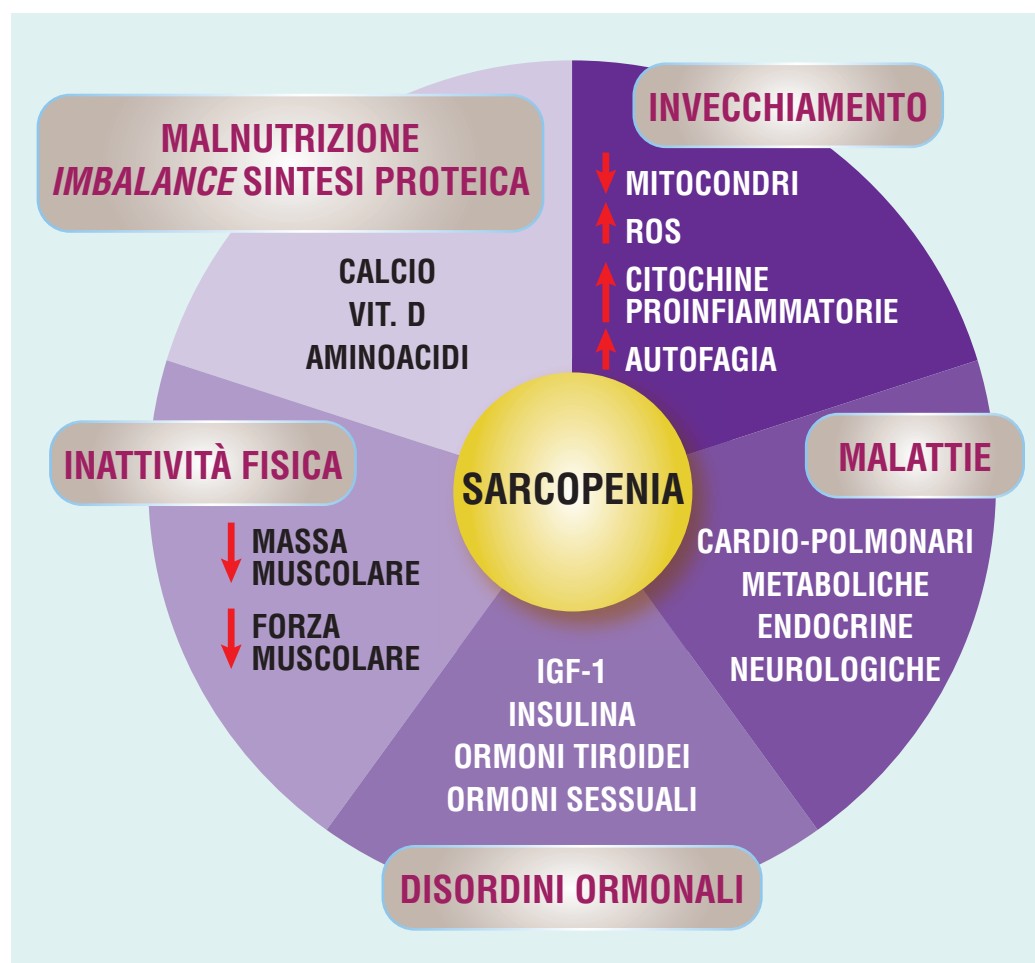
Emblema XXXIX. La soluzione dell'enigma della Sfinge.

– Sulla fronte del bambino, un quadrato (i 4 piedi), dell'adulto, un semicerchio (i 2 piedi), del vecchio, un triangolo (i 3 piedi).

TAB. 1

Principali fattori fisio-patologici che contribuiscono all'insorgenza, mantenimento e peggioramento della Sarcopenia.

– Tradotta e modificata da:
Huo F. et Al. – Contribution of muscle satellite cells to sarcopenia. Front Physiol. 2022 Aug 12;13:892749.



Le tribù ignorate, “incontattate” del mondo sarebbero ancora almeno 100 [fonte: *Survival International* (survival.it)].

– Grazie ai progressi tecnologici, sociali e sanitari più ampi e comprensivi a livello mondiale, la “speranza” di vita è aumentata esponenzialmente, anche solo rispetto a pochi decenni fa, raggiungendo mediamente i **73,3 aa** (WHO, 2023).

Secondo i dati più recenti dell’Istat (2024), in Italia l’aspettativa di vita alla nascita è di **83,4 aa** (81,4 aa nei M; 85,5 nelle F).

– L’Italia è la quinta nazione più longeva al mondo, dopo Hong Kong, Giappone, Svizzera e Singapore.

Questi dati sono scarsamente rilevanti poichè non specificativi di quanti siano effettivamente gli anni vissuti in buona salute.

– Questo “dettaglio” fa una notevole differenza...

Al 1° gennaio 2024 i centenari residenti in Italia erano 22.252 (81% di genere F). In 10 anni sono aumentati del 30% (Istat, Statistiche Today, 7 novembre 2024).

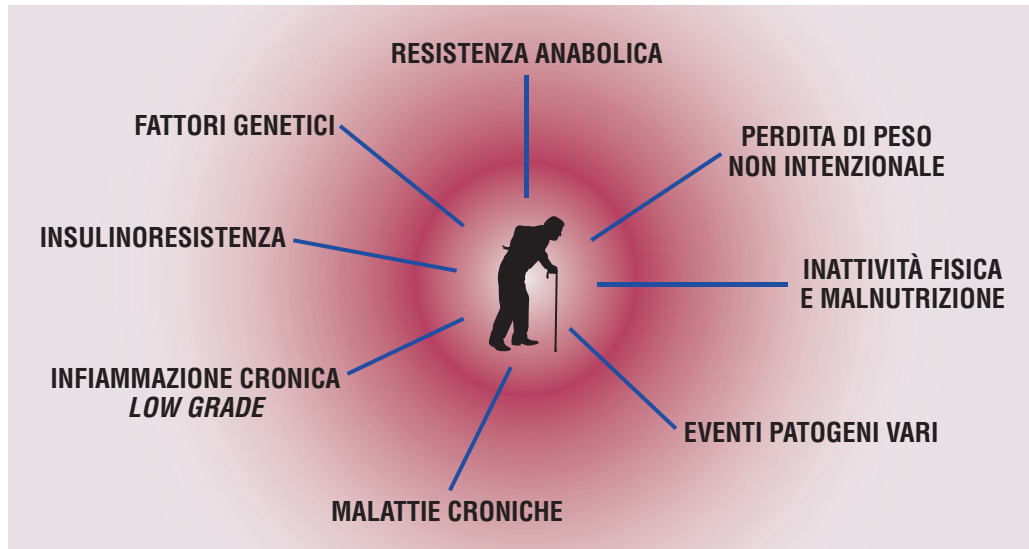
– Conseguentemente l’età media dell’uomo è e sarà sempre più gravata da una serie di complessità fortemente impattanti

e non sempre prevedibili, tra le quali le molte **comorbidità** e la possibile conseguente **riduzione** di **attività fisica**.

– Per ciascuna decade dopo i 40-45 aa, la massa muscolare scheletrica si impoverisce del **6%**, posizionandosi dall’**11** al **50%** negli individui *over 80* (Cruz-Jentoft et Al., 2014). Dai 60 ai 70 aa la perdita media è del **20%**; dai 70 agli 80 aa è del **25%**.

– Tutto ciò occorre per **1)** numero ridotto di unità motorie (denervazione) (Edström et Al., 2007); **2)** disfunzione mitocondriale (Huang & Hood, 2009); **3)** cambiamenti ormonali [es. resistenza insulinica (Fulop et Al., 2018)], soprattutto a carico degli androgeni e degli ormoni tiroidei; **4)** Infiammazione cronica sistemica di basso grado con accumulo di ROS, citochine pro-infiammatorie, ecc. (Milani, 2014); **5)** discrepanza tra processi anabolici e catabolici dei *pathway* proteici nel muscolo striato e **6)** diminuzione delle cellule muscolari satelliti (miosatelliti) (Mauro, 1961; Frontera et Al., 2012; Ciciliot et Al., 2013; Verdijk et Al., 2014) (TABB. 1.2).

– Le **cellule muscolari satelliti (SMC)** sono ubicate tra la membrana plasmatica della fibra muscolare e la lamina basale in uno spazio molto ristretto tra la fibra muscolare ed il suo rivestimento (endomisio) (FIG. 1).



TAB. 2

Fattori potenziali che concorrono all'eziologia della Sarcopenia.

La SMC è una cellula staminale adulta multipotente secernente – tra le altre – la proteina Cripto (Rodrigues Sousa et Al., 2020) che si attiva nell'infiammazione, riparazione tissutale e neoplasie (Kluzinska et Al., 2015).

– L'oncoproteina Cripto (Cripto-1) è un fattore di crescita simile all'EGF (*Epidermal Growth Factor*), normalmente espressa durante lo sviluppo di alcuni Tessuti embrionali dei Vertebrati e, nell'adulto umano, in molti tipi di neoplasia (mammella, colon, pancreas, polmone e fegato) (Zeng et Al., 2022), oltre che a livello delle SMC quando il **muscolo è danneggiato**.

Nel muscolo, la proteina Cripto coopera alla rigenerazione muscolare dopo traumatismo.

Il *turnover* delle SMC, in situazioni non traumatiche, è prossimo allo 0 (quiescenza mitotica).

– Le SMC sono stimulate da Testosterone, Insulina, Ormone somatotropo (GH) e Fattore di Crescita Insulino Simile (IGF-1).

Nel muscolo sarcopenico la funzione delle SMC è ridotta da alterazioni di fattori sistemici che regolano la loro attività e differenziazione come i "fattori di nicchia" delle cellule staminali muscolari, TGF- β e Miogenina, scoperta da Wright, Sasson & Lin (aut. cit., 1989), fattore di trascrizione che induce miogenesi in una varietà di tipi cellulari.

- TGF- β , **Miostatina**, proteina che **modula, regola e limita** la **crescita muscolare** per effetto inibitorio sulle SMC e le proteine osteo-morfogenetiche sono i ligandi più caratterizzati in termini di effetti sul muscolo scheletrico con **aumento controllato**, secondo le differenti specie, **del numero di unità motorie** (Edström et Al., 2007).

L'aumento della biosintesi di Miostatina, conosciuta anche come Fattore di differenziazione della crescita-8 (GDF8), è

dovuto all'**inibizione** da parte della **Follistatina** (Follistatina 344) (Cash et Al., 2012), un membro della Famiglia dei Fattori di crescita tissutale β (Lee & McPherron, 2001; Medeiros et Al., 2009), producendo – così – aumento ipertrofico generale della massa muscolare, come si riscontra, per alterazioni genetiche selezionate da alcuni allevatori di bestiame, per la produzione di maggiori e migliori quantità di carne, soprattutto nei bovini, suini e ovini (*Hulk beasts*) (FIG. 2).

La mutazione spontanea è – ovviamente – possibile, sebbene estremamente rara in Natura (documentati meno di 10 casi).

– Oltre allo sviluppo muscolare abnorme, questi animali presentano minor spessore di ossa e pelle, temperamento mansueto e riduzione della fertilità.

Per quanto è dato sapere, ad oggi nell'uomo è stato descritto

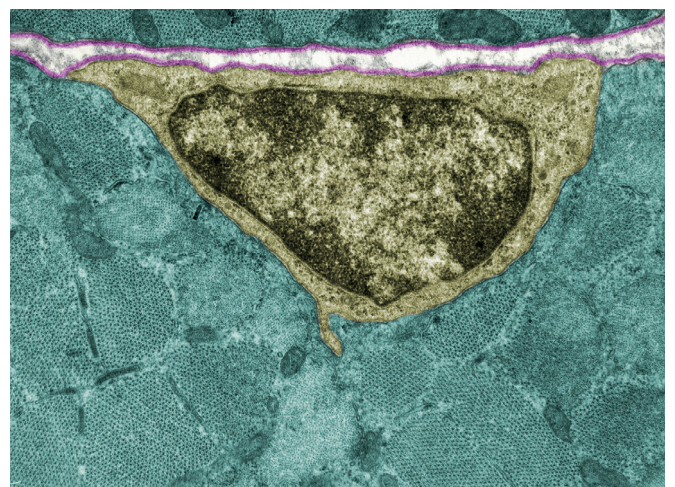


FIG. 1

Cellula muscolare satellite (fotografia al SEM).

– Le cellule muscolari satelliti hanno nucleo occupante la quasi totalità del volume cellulare e, tendenzialmente, forma triangolare o ovale.

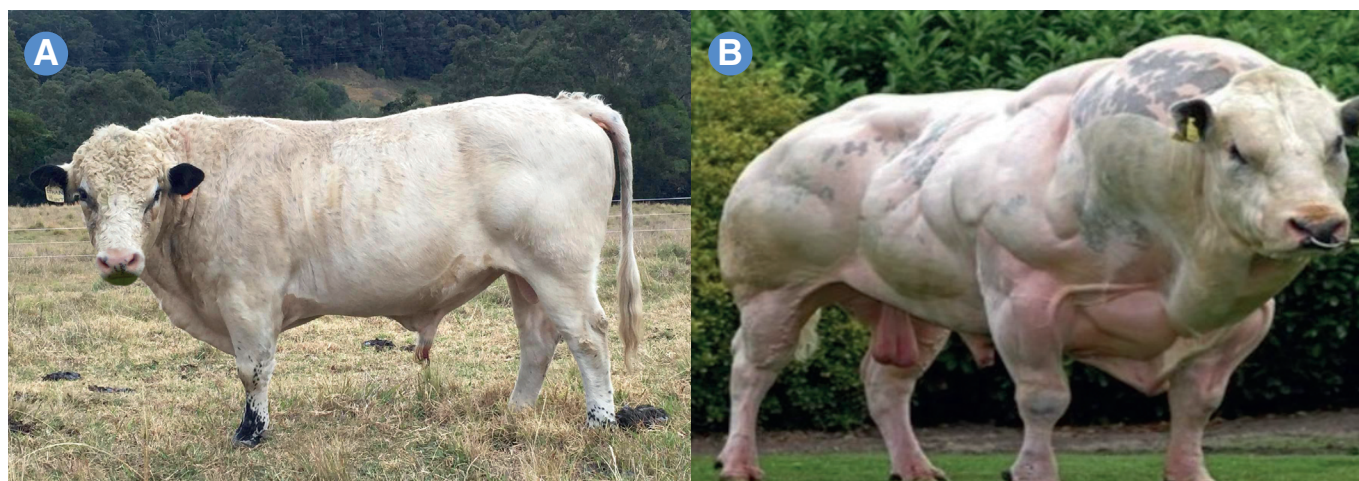


FIG. 2

La Follistatina 344, glicoproteina in grado di legare e stabilizzare l'azione di molti membri della famiglia proteica *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), stimola la crescita e la rigenerazione delle fibre muscolari. La sua azione, nel muscolo, si esercita grazie al legame e all'inibizione della Miostatina che modula e blocca la crescita muscolare. Alti livelli di Follistatina 344 si associano a cospicuo aumento delle miomasse.

– Grazie all'inibizione della Miostatina, la Follistatina 344 consente, soprattutto alle cellule staminali ed alle SMC, di aumentare il proprio calibro. In modelli animali, livelli elevati di Follistatina 344 hanno evidenziato l'aumento della fragilità ossea associata all'invecchiamento; è attualmente studiata per il trattamento di alcune Distrofie muscolari umane. Una buona fonte naturale di Follistatina 344 sono le uova di gallina fecondate crude.

A Toro di razza Bianca Blu del Belgio con sviluppo somatico normale.

B Toro di razza Bianca Blu del Belgio con alti livelli di Follistatina 344 determinati geneticamente naturalmente, selezionato per la maggior produzione di carne di alta qualità. In questo ed altri esemplari, la Follistatina 344 non ha inibito la Miostatina, portando – così – ad incremento muscolare ipertrofico anomalo.

– In Italia, esempi di questo tipo sono rappresentati da bovini di razza Fassona, Chianina e Marchigiana.

in letteratura solo 1 caso, un bambino di 5 anni (Schuelke et Al., 2004). Altri casi sono stati segnalati, ma non descritti in modo circostanziato. Sono perlopiù aneddotici (FIG. 3).

Negli animali, come nell'uomo, l'aumento della massa muscolare è stato storicamente (...e quindi scolasticamente) ascritto alle variazioni di ϕ delle miofibre (**ipertrofia**).

Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che anche l'aumento del numero delle fibre muscolari (**iperplasia**) potrebbe contribuire in ruolo minore all'aumento della massa muscolare in animali adulti sottoposti ad esercizi fisici intensi.

Conteggi diretti hanno suggerito un tasso di iperplasia muscolare molto variabile nei modelli sperimentali utilizzati che hanno evidenziato aumento delle SMC (Antonio & Gonyea, 1993; Tamaki, 1997).

FIG. 3



Nei modelli sperimentali animali (topo, ratto), il processo di iperplasia descritto è dovuto a fenomeni di scissione (*splitting*) e di ramificazione (*branching*) di parte delle miofibre (Murach et Al., 2019).

– L'argomento – tuttavia – è controverso e passibile di sviluppi ulteriori. Nell'uomo, ad oggi, l'iperplasia muscolare **non** è stata sufficientemente accertata.

SARCOPENIA

Come correttamente riportato da Evans & Campbell (1993), non da altri A.A. come Puggaard, 2003 e Lin et Al., 2022, il termine **Sarcopenia (SAR)** è stato coniato da Rosenberg (aut.cit., 1989; 1997) dalla crasi di due parole greche, *sarx* (carne, muscolo) e *penía* (scarsità, perdita).

Il termine SAR è stato largamente usato come equivalente di massa muscolare povera, fintantoché fu evidente che il predittore più affidabile di SAR fosse l'efficienza della funzione muscolare (Clark & Manini, 2008).

- La definizione unanime di SAR è ancora elusiva (Coletta & Phillips, 2023).

Ad oggi non è stato raggiunto un *Consensus* internazionale sulla definizione di SAR (Kirk et Al., 2024).

L'accordo è stato raggiunto tra i Partecipanti al *Consensus* solo per i seguenti 3 punti:

- 1) la prevalenza di SAR aumenta con l'età (98,3%);
 - 2) riduzione della massa muscolare (89,4%);
 - 3) riduzione della forza muscolare (81,7%).
- Le percentuali si riferiscono ai Partecipanti al *Consensus*.

Di fatto la SAR, una delle patologie/Sindromi più diffuse e socialmente invalidanti al mondo, che colpisce prevalentemente la popolazione più fragile, non è stata ancora definita esaustivamente e compresa appieno nella propria patogenesi e causalità.

– Nel 2014 il Gruppo di lavoro asiatico per la SAR [*Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS)] ha formulato alcuni criteri diagnostici (Chen et Al., 2014), rivisti da Cruz-Jentoft et Al., (aut. cit., 2019). A tal proposito è utile, per un ottimale inquadramento diagnostico, la distinzione tra:

SARCOPENIA

Ridotta funzione muscolare → Ridotta *performance* fisica.
– Massa muscolare povera.

MALNUTRIZIONE

Perdita di peso → Indice di Massa Corporea (BMI) basso.
– Alimentazione ridotta. Infiammazione.

CACHESSIA

Perdita di peso (BMI basso) → Forza muscolare ridotta.
– Astenia, anoressia, parametri emato-chimici alterati (PCR, albumina, emoglobina). La Cachessia è indotta sostanzialmente da uno stato ipercatabolico degli aminoacidi.

La SAR è uno dei più comuni problemi di salute delle persone anziane ospiti delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) [30% ≈; 51% F, 31% M (Cruz-Jentoft et Al., 2014)] e ospedalizzate [20% (Papadopoulou et Al., 2020)] e con prevalenza maggiore nei Paesi non asiatici rispetto a quelli asiatici (Lee et Al., 2019).

- La SAR [*Diagnosis code*: ICD-10-CM (M62.84), riportato in Anker et Al., 2016] è una Sindrome a *target* multipli, progressiva e generalizzata, caratterizzata dalla perdita della massa e della funzionalità muscolare scheletrica (Dinapenia) comunemente, ma non esclusivamente, associata fisiologicamente all'avanzamento dell'età (**SAR primaria**) o da altre condizioni, frequentemente compresenti nello stesso individuo, come nutrizione inadeguata (Calcaterra et Al., 2024), esercizio fisico insufficiente (Iolascon et Al., 2014; Tanner et Al., 2015), infiammazione (↑ TNFα, ↑ IL-6) e fattori iatrogeni (Cruz-Jentoft et Al., 2019) (**SAR secondaria**) e con una certa frequenza associata a Osteoporosi (Clynes et Al., 2021; Das et Al., 2023; Gielen et Al., 2023) [Osteo-Sarcopenia; l'osso

e il muscolo comunicano tra loro dal punto di vista biochimico, non solo biomeccanico...], aumento del grasso addominale (Gallagher et Al., 2000; Argilés et Al., 2015) e infiltrazione adiposa del muscolo [*muscular marbling* (Visser et Al., 2002)] che riduce ulteriormente la massa e la *performance* muscolare.

– Un circolo vizioso...

- A livello biochimico, molecolare, e strutturale, la SAR è caratterizzata da: presenza nel muscolo di aggregati proteici (Raynes et Al., 2016); perossidazione lipidica (Ayala et Al., 2014); danneggiamenti epigenetici del DNA nelle fibre muscolari di Tipo 2 (Aunan et Al., 2016), con infiltrazione grassa e fibrosa (Xie et Al., 2023).

- Il muscolo scheletrico è costituito da 3 citotipi (TAB. 3), non accorpati, bensì a distribuzione spaziale apparentemente casuale:

- 1) **Tipo 1 = fibre rosse**, contrazione lenta, potenza bassa, metabolismo ossidativo; es. marcia normale. Negli sportivi: es. corsa lunga distanza, ciclismo.
- 2) **Tipo 2a = fibre rosate**, contrazione rapida, potenza moderata, metabolismo ossidativo e glicolitico.
- 3) **Tipo 2b (o 2x) = fibre bianche**, contrazione molto rapida, potenza elevata, metabolismo solo glicolitico. Attivazione delle fibre 2a + 2b: es. corsa. Negli sportivi: es. corsa 100 m, 200 m, sollevamento pesi.

Attualmente non esistono evidenze sulla possibilità di conversione delle miofibre Tipo 1 in miofibre Tipo 2, e viceversa, mentre vi è evidenza di conversione tra i 2 citotipi 2 (2a ↔ 2b) attraverso l'esercizio fisico (Plotkin et Al., 2021).

L'alterazione genetica di ciascuno di questi 3 citotipi è responsabile di rare Distrofie muscolari congenite, istologicamente distinte tra esse e ben caratterizzate clinicamente.

La SAR, se non diagnosticata e controllata adeguatamente, porta a grave declino delle funzioni fisiche e della mobilità esitando nella diminuzione dell'indipendenza individuale, aumento del rischio di cadute (Barnes, 2018; Yeung et Al., 2019), fratture (Bischoff-Ferrari et Al., 2015), anche – come suddetto – per la eventuale compresenza di Osteoporosi (Greco et Al., 2019; Kalinkovich et Al., 2022) e mortalità prematura (Sayer et Al., 2024).

– Frequentemente la SAR è associata a rischio cardiovascolare (Bahat & Ilhan, 2016; Fahimfah et Al., 2020), patologie epatiche (Song et Al., 2018) e respiratorie cronico-ostruttive (Bone et Al., 2017; van de Bool et Al., 2017), Sindrome del colon irritabile (Ryan et Al., 2019) ed a *impairment* cognitivo (Chang et Al., 2016), tra le maggiori.

FIBRE MUSCOLARI – PRINCIPALI CARATTERISTICHE DISTINTIVE		
	TIPO 1	TIPO 2
DIAMETRO	↓	↑
MITOCONDRI	↑	↓
MIOGLOBINA	↑	↓
DENSITÀ CAPILLARE	↑	↓
FONTE ENERGETICA	AEROBICA	ANAEROBICA (AEROBICA NELLE FIBRE 2a)
VELOCITÀ DI CONTRAZIONE	BASSA	ALTA
RESISTENZA ALLA FATICA	↑	↓
FUNZIONE PRIMARIA	RESISTENZA	FORZA BREVE, ESPLOSIVA
COLORE	ROSSO (↑ MIOGLOBINA)	BIANCO (ROSA NELLE FIBRE 2a)

TAB. 3

Le fibre muscolari Tipo 2a, diversamente da quelle Tipo 1, utilizzano il metabolismo sia aerobico sia anaerobico e pertanto sono definite “ossidative veloci”. Sono localizzate soprattutto nei muscoli del tronco e degli arti superiori (forza e velocità); le fibre muscolari Tipo 2b utilizzano quasi esclusivamente il metabolismo anaerobico e sono definite “glicolitiche veloci”. Si localizzano prevalentemente nei muscoli che richiedono resistenza (arti inferiori).
– Nel processo fisiologico dell’invecchiamento si assiste alla diminuzione del numero delle cellule muscolari stellate (SMC) e conseguente perdita di Fibre Tipo 2 → perdita di massa muscolare → perdita di funzionalità muscolare.

La SAR compromette il recupero post-operatorio nei pazienti geriatrici (Hossain et Al., 2021).

– Il Tessuto muscolare rappresenta il **40-50%** dei Tessuti dei Mammiferi ed è uno dei *loci* determinanti il controllo metabolico (Sandri, 2010).
Questo razionalizza perché i pazienti SAR siano a maggior rischio di sviluppo di Sindrome metabolica (Umegaki, 2015).

– Il muscolo scheletrico sintetizza miochine a significato autocrino, paracrino ed endocrino; tra queste alcune citochine (IL-6, IL-8, IL-15), BDNF, LIF (*Leukemia Inhibitory Factor* = Fattore Inibitorio della Leucemia), proteina di supporto per le cellule staminali e per il Sistema Immunitario e Irisina che allaccia correlazioni con il metabolismo glicidico, lipidico e proteico.

L’Irisina, inoltre, frena la produzione di β-amiloide e la sua deposizione nel SNC (Lourenco, 2024; Minuti et Al., 2025). Questo dato non è confermato ed in disaccordo con quanto riportato da Kim et Al. (aut. cit., 2024).

- A tutti gli effetti il Tessuto muscolare può essere considerato un “organo” endocrino (Pratesi et Al., 2013).

Vi è necessità urgente di sviluppare ed ottimizzare strategie diagnostico-terapeutiche per la SAR.

– Queste verranno trattate nella Seconda ed ultima Parte di questo elaborato (prevista pubblicazione in La Med. Biol., 2026/1).

Bibliografia

A – Anker S.D. et Al. – Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. **2016** Dec;7(5):512-514.

– Antonio J. & Gonyea W.J. – Skeletal muscle fiber hyperplasia. Med Sci Sports Exerc. **1993** Dec;25(12):1333-45.

– Argilés J.M. et Al. – Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. Curr Opin Pharmacol. **2015** Jun; 22:100-6.

– Anan J.R. et Al. – Molecular and biological hallmarks of ageing. Br J Surg. **2016** Jan;103(2):e29-46.

– Ayala A. et Al. – Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. **2014**; 2014:360438.

B – Bahat G. & İlhan B. – Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review. European Geriatric Medicine **2016**; Volume 7, Issue 3, 220-223.

- Barnes K.S. *et Al.* – The prevalence of sarcopenia in fallers and those at risk of falls in a secondary care falls unit as measured by bio-impedance analysis. *J Frailty Sarcopenia Falls*. **2018** Sep 1;3(3):128-131.
 - Bigoni F. & Dalmonego C. – Early contacts with Yanomami: an ignored and little appreciated history of ethnographic reports. *Archivio Per l'Antropologia e La Etnologia*, 153, 3-19; **2023**.
 - Bischoff-Ferrari H.A. *et Al.* – Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int*. **2015** Dec;26(12):2793-802.
 - Bone A.E. *et Al.* – Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. **2017** Feb;14(1):85-99.
- C** – Calcaterra L. *et Al.* – Sarcopenia and poor nutritional status in older adults. *Clin Nutr*. **2024** Mar;43(3):701-707.
- Cash J.N. *et Al.* – Characterization of follistatin-type domains and their contribution to myostatin and activin A antagonism. *Mol Endocrinol*. **2012** Jul;26(7):1167-78.
 - Chang K.V. *et Al.* – Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. **2016** Dec 1;17(12): 1164.e7-1164.e15.
 - Chen L.-K. *et Al.* – Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. **2014**; Volume 15, Issue 2, Pages 95-101.
 - Ciciliot S. *et Al.* – Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*. **2013** Oct;45(10):2191-9.
 - Clark B.C. & Manini T.M. – Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2008** Aug;63(8):829-34.
 - Clynes M.A. *et Al.* – Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford)*. **2021** Feb 1;60(2):529-537.
 - Coletta G. & Phillips S.M. – An elusive consensus definition of sarcopenia impedes research and clinical treatment: A narrative review. *Ageing Res Rev*. **2023** Apr; 86:101883.
 - Cruz-Jentoft A.J. – Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. **2014** Nov;43(6):748-59.
 - Cruz-Jentoft A.J. *et Al.* – Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. **2019** Jan 1;48(1):16-31.
- D** – Das C. *et Al.* – Sarcopenia and Osteoporosis. *Indian J Orthop*. **2023** Nov 19;57(Suppl 1):33-41.
- de Carvalho R. *et Al.* – Framing the Yanomami: decolonial analysis of U.S coverage of Indigenous people in Brazil during COVID-19. *Ethnic and Racial Studies*. 48(2), 346-367; **2024**.
- E** – Edström E. *et Al.* – Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiol Behav*. **2007** Sep 10;92(1-2):129-35.
- Evans W.J. & Campbell W.W. – Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr*. **1993** Feb;123(2 Suppl):465-8.
- F** – Fahimfar N. *et Al.* – Prevalence of Osteosarcopenia and Its Association with Cardiovascular Risk Factors in Iranian Older People: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Calcif Tissue Int*. **2020** Apr;106(4):364-370.
- Frontera W.R. *et Al.* – Aging of human muscle: understanding sarcopenia at the single muscle cell level. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. **2012** Feb;23(1):201-7, xiii.
 - Fulop T. *et Al.* – Immunosenescence and Inflamm-Aging as Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol*. **2018** Jan 10; 8:1960.
- G** – Gallagher D. *et Al.* – Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **2000** Aug;279(2):E366-75.
- Gielen E. *et Al.* – Sarcopenia, osteoporosis and frailty. *Metabolism*. **2023** Aug; 145:155638.
 - Greco E.A. *et Al.* – Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2019** Apr 24;10:255. doi: 10.3389/fendo.2019.00255.
- H** – Hossain M. *et Al.* – Sarcopenia and Adverse Post-Surgical Outcomes in Geriatric Patients: A Scoping Review. *J Frailty Aging*. **2021**;10(1):63-69.
- Huang J.H. & Hood D.A. – Age-associated mitochondrial dysfunction in skeletal muscle: Contributing factors and suggestions for long-term interventions. *IUBMB Life*. **2009** Mar;61(3):201-14.
- I** – Iolascon G. *et Al.* – Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin Cases Miner Bone Metab*. **2014** Sep;11(3):215-21.
- K** – Kalinkovich A. *et Al.* – New Horizons in the Treatment of Age-Associated Obesity, Sarcopenia and Osteoporosis. *Drugs Aging*. **2022** Sep;39(9):673-683.
- Kim J. *et Al.* – Sarcopenia is a predictor for Alzheimer's continuum and related clinical outcomes. *Sci Rep*. **2024** Sep 10;14(1):21074.
 - Kirk B. *et Al.* – The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*. **2024** Mar 1;53(3):afae052.
 - Klauzinska M. *et Al.* – Cripto-1: an extracellular protein - connecting the sequestered biological dots. *Connect Tissue Res*. **2015**; 56(5):364-80.
- L** – Lee K. *et Al.* – Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. **2019** Feb;20(2):205-217.
- Lee S.J. & McPherron A.C. – Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2001** Jul 31; 98(16):9306-11.
 - Lin S. *et Al.* – Screening Potential Diagnostic Biomarkers for Age-Related Sarcopenia in the Elderly Population by WGCNA and LASSO. *Biomed Res Int*. **2022** Sep 13; 2022:7483911.
 - Lourenco M.V. – Irisin limits amyloid- β buildup in Alzheimer's disease. *Trends Endocrinol Metab*. **2024** Feb;35(2):94-96.
- M** – MacLennan W.J. & Sellers W.I. – Ageing through the ages. *Proc R Coll Physicians Edinb*. **1999** Jan;29(1):71-5.
- Maier M. – Atalanta fugiens. *Biblioteca Ermetica*. Ed. Mediterranee; **1984**.
 - Mauro A. – Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*. **1961** Feb;9(2):493-5.
 - Medeiros E.F. *et Al.* – Overexpression of follistatin in trout stimulates increased muscling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **2009** Jul;297(1): R235-42.
 - Milani L. – Dall'inflammatione cronica *low-grade* all'inflammatione acuta. *La cronobiologia del processo infiammatorio*. *La Med. Biol.*, **2014**;4; 3-15.
 - Minuti A. *et Al.* – Role and Functions of Irisin: A Perspective on Recent Developments and Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. **2025** May 7;14(5):554.
 - Moutu A. – Names are Thicker than Blood: Kinship and Ownership amongst the latmul, British Academy Postdoctoral Fellowship Monographs. London, **2013**.
<https://doi.org/10.5871/bacad/9780197264454.003.0001>
 - Murach K.A. *et Al.* – Muscle Fiber Splitting Is a Physiological Response to Extreme Loading in Animals. *Exerc Sport Sci Rev*. **2019** Apr;47(2):108-115.

- P** – Papadopoulou S.K. *et al.* – Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* **2020**;24(1):83-90.
- Plotkin D.L. *et al.* – Muscle Fiber Type Transitions with Exercise Training: Shifting Perspectives. *Sports (Basel).* **2021** Sep 10;9(9):127.
- Pratesi A. *et al.* – Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab.* **2013**;10(1):11-4.
- Puggaard L. Sarkopeni--aldersrelateret tab af muskelmasse og muskelstyrke [Sarcopenia--age-related loss of muscular mass and muscular strength]. *Ugeskr Laeger.* **2003** Aug 25;165(35):3305. Danish.
- R** – Raynes R. *et al.* – Degradation of oxidized proteins by the proteasome: Distinguishing between the 20S, 26S, and immunoproteasome proteolytic pathways. *Mol Aspects Med.* **2016** Aug; 50:41-55.
- Rodrigues Sousa E. *et al.* – A Multidisciplinary Review of the Roles of Cripto in the Scientific Literature Through a Bibliometric Analysis of its Biological Roles. *Cancers (Basel).* **2020** Jun 5;12(6):1480.
- Rosenberg I.H. – Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition.* Vol 50, Issue 5, Pages 1231-1233; **1989**.
- Rosenberg I.H. – Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* **1997** May;127(5 Suppl):990S-991S.
- Ryan E. *et al.* – Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* **2019** Jan 1;25(1):67-73.
- S** – Sada C. *et al.* – Indigenous people of Borneo (Dayak): Development, social cultural perspective and its challenges. *Cogent Arts & Humanities.* 6(1); **2019**.
- Sandri M. – Autophagy in skeletal muscle. *FEBS Lett.* **2010** Apr 2;584(7):1411-6.
- Sayer A.A. *et al.* – Sarcopenia. *Nat Rev Dis Primers.* **2024** Sep 19;10(1):68.
- Schuelke M. *et al.* – Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med.* **2004** Jun 24;350(26):2682-8.
- Song M. *et al.* – Sarcopenia in Liver Disease: Current Evidence and Issues to Be Resolved. In: Xiao, J. (eds) *Muscle Atrophy. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1088, 413-433; **2018**. Springer, Singapore.
- T** – Tamaki T. *et al.* – Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats. *Am J Physiol.* **1997** Jul;273(1 Pt 1):C246-56.
- Tanner R.E. *et al.* – Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation. *J Physiol.* **2015** Sep 15;593(18):4259-73.
- U** – Umegaki H. – Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. *J Diabetes Investig.* **2015** Nov;6(6):623-4.
- V** – van de Bool C. *et al.* – A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* **2017** Oct;8(5):748-758.
- Verdijk L.B. *et al.* – Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr).* **2014** Apr;36(2):545-7.
- Visser M. *et al.* – Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* **2002** May;50(5):897-904.
- W** – WHO Life expectancy at birth (years) [indicator]. **2023**.
- Wright W.E. *et al.* – Myogenin, a factor regulating myogenesis, has a domain homologous to MyoD. *Cell.* **1989** Feb 24;56(4):607-17.
- X** – Xie G. *et al.* – Autophagy in sarcopenia: Possible mechanisms and novel therapies. *Biomed Pharmacother.* **2023** Sep; 165:115147.
- Y** – Yeung S.S.Y. *et al.* – Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* **2019** Jun;10(3):485-500.
- Z** – Zeng Q. *et al.* – Understanding the role of Cripto-1 in cancer progression and therapeutic strategies. *Clinical and Translational Oncology.* Vol 25; 1135-1144, **2022**.

Gli autori ringraziano gli editor dei siti web da cui sono state tratte le immagini di:

Fig. a pag. 15

https://it.m.wikipedia.org/wiki/File:Michael_Maier_Atalanta_Fugiens_Emblem_39.jpeg

Fig. 2A

<https://rarebreedstrust.com.au/public/pages/sc-british-white>

Fig. 2B

<https://addpmp.slamjam.com/posts/myostatin-related-animal-hypertrophy>

Fig. 3

https://www.tiktok.com/login?redirect_url=https%3A%2F%2Fwww.tiktok.com%2F%40smallguy%2Fvideo%2F7503660745901542678&lang=en&enter_method=mandatory

– La Fig. 2 è stata assemblata dagli autori; le didascalie delle Figure e delle Tabelle sono degli autori.

Riferimento bibliografico

MILANI L., MONTENERO P. – Sarcopenia. L'enigma della Sfinge tebana.

– Prima Parte. Fisiopatologia

La Med. Biol., **2025**/4; 15-22.

primo autore

Prof. Leonello Milani

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

Via Palmanova, 71

I – 20132 Milano



P. Violi

RIASSUNTO

L'Asse Intestino-Fegato-Cervello è un Sistema bidirezionale di informazioni e di interazioni tra il Sistema Nervoso Centrale e il Tratto gastrointestinale, struttura complessa in cui il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'Asse Intestino-Fegato-Cervello sia fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi organica.

La recente ricerca scientifica ha estesamente documentato come l'alterazione del microbiota intestinale (Disbiosi intestinale) sia correlata allo sviluppo di numerose patologie non solo in ambito gastro-intestinale ed epato-bilio-pancreatico, ma anche di interesse sistemico.

In quest'ottica, l'alterazione del microbiota intestinale nei pazienti sottoposti a trapianto epatico e a chirurgia epato-bilio-pancreatica assume un ruolo di primaria importanza, in relazione allo sviluppo di complicanze post-trapianto e post-operatorie. Scopo di questo studio è valutare l'opportunità e l'efficacia dell'utilizzo del Programma 3R (Guna) come terapia integrata nel trattamento di pazienti sottoposti a trapianto epatico e a chirurgia epato-bilio-pancreatica.

– Lo studio è costituito dalla raccolta di casi clinici relativi a pazienti gestiti durante la pratica ospedaliera negli anni 2019-2024 e riguardante pazienti sottoposti a trapianto di fegato, pazienti sottoposti a chirurgia epato-bilio-pancreatica e pazienti in *follow-up* epatologico.

L'esperienza clinica descritta ha dimostrato l'efficacia del trattamento sequenziale 3R con Enterosgel®, Colostroni e Proflora nel miglioramento sintomatologico e funzionale in pazienti con quadri clinici complessi, affetti da patologie croniche del Tratto epato-bilio-pancreatico e gastrointestinale.

Il Programma 3R è efficace nel trattamento della Disbiosi intestinale; grazie anche al suo profilo di sicurezza e alla sua facile applicabilità, può essere integrato nella cura di pazienti con quadri clinici complessi come quelli sottoposti a trapianto epatico e a chirurgia epato-bilio-pancreatica.

PAROLE CHIAVE

ASSE INTES-

NO-FEGATO-CERVELLO, DISBIOSI INTESTINALE, CIRROSI EPATICA, EPATOCARCINOMA, ACIDI BILIARI, TRAPIANTO DI FEGATO, PROGRAMMA 3R

SUMMARY: The Gut-Liver-Brain Axis is a two-way system of information and interactions between the Central Nervous System and the Gastrointestinal Tract, a complex system in

IL PROGRAMMA 3R – APPROCCIO INTEGRATO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO E A CHIRURGIA EPATO-BILIO-PANCREATICA

THE 3R PROGRAM

– AN INTEGRATED APPROACH IN PATIENTS UNDERGOING LIVER
TRANSPLANT AND HEPATO-BILIO-PANCREATIC SURGERY

INTRODUZIONE

La mucosa del **Tratto gastrointestinale (TGI)** rappresenta la superficie più estesa dell'organismo umano ($\approx 400 \text{ mq}$) continuamente sottoposta a stimoli provenienti dagli antigeni alimentari e dai

batteri intestinali (Tilg et Al., 2022).

– Gli studi scientifici condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che il TGI nella sua interezza è colonizzato da un elevatissimo numero di microrganismi e batteri commensali che svolgono importanti funzioni in condizioni fisiolo-

which the gut microbiota plays a key role. Numerous studies have shown how the Gut-Liver-Brain Axis is fundamental in maintaining organic homeostasis.

Recent scientific research has extensively documented how alteration of the gut microbiota (intestinal Dysbiosis) is correlated with the development of numerous diseases not only in the gastrointestinal and hepato-biliary-pancreatic spheres, but also of systemic interest. In this perspective, the alteration of the gut microbiota in patients undergoing liver transplantation and hepato-biliary-pancreatic surgery assumes a role of primary importance, in relation to the development of post-transplantation and post-surgery complications. The aim of this study is to evaluate the appropriateness and efficacy of the 3R Program (Guna) as an integrated therapy in the treatment of patients undergoing liver transplantation and hepato-biliary-pancreatic surgery.

– The study consists of a collection of clinical cases related to patients managed during hospital clinical practice during the years 2019-

2024 and concerning patients undergoing liver transplantation, patients undergoing hepato-biliary-pancreatic surgery and patients in hepatological follow-up.

The clinical experience described demonstrated the efficacy of sequential 3R treatment with Enterosgel®, Colostroni and Proflora in symptomatic and functional improvement in patients with complex clinical pictures, suffering from chronic diseases of the hepato-biliary-Pancreatic and Gastrointestinal Tracts.

The 3R Program is effective in the treatment of intestinal Dysbiosis and, thanks also to its safety profile and easy applicability, can be integrated into the care of patients with complex clinical pictures such as those undergoing liver transplantation and hepato-biliary-pancreatic surgery.

KEY WORDS: GUT-LIVER-BRAIN AXIS, INTESTINAL DYSBIOSIS, LIVER CIRRHOSIS, HEPATOCARCINOMA, BILE ACIDS, LIVER TRANSPLANTATION, 3R PROGRAM

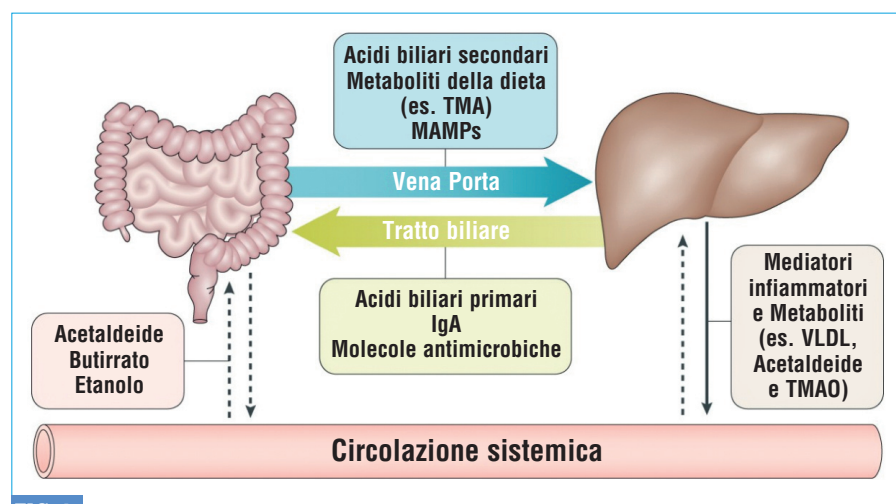


FIG. 1

Asse Intestino-Fegato (fonte tradotta: Tripathi A. et Al., 2018).

giche e patologiche (de Vos et Al., 2022; Lee et Al., 2022).

Lo stretto rapporto esistente tra microbiota intestinale e organismo umano si è evoluto ed ha comportato lo sviluppo, sia in senso filogenetico sia ontogenetico, di strutture e funzioni in grado di integrarsi nello sviluppo e regolazione del *network* definito “Asse Microbiota-Fegato-Intestino-Cervello” (Biffi, 2014).

► ASSE INTESTINO-FEGATO-CERVELLO

L’Asse Intestino-Fegato Cervello è un Sistema bidirezionale di informazioni e di interazioni esistenti tra il SNC ed il TGI, in cui il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale.

– Il microbiota intestinale forma una rete complessa con il Sistema Nervoso Enterico, il Sistema Nervoso Autonomo ed il Sistema Neuroendocrino ed Immunitario del SNC.

La rete che ne deriva consente al SNC, comprensivo del Sistema Limbico, di influenzare l’omeostasi gastrointestinale (regolazione “*up to down*”) e, viceversa, di regolare lo stato emotivo ed il Sistema Comportamentale in relazione allo stato del TGI (regolazione “*down to up*”) (Biffi, 2014; Ding et Al., 2020).

L’elemento funzionale di collegamento

dell’Asse Microbiota-Intestino-Cervello è costituito dal nervo Vago (Primo, 2015).

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha riconosciuto il ruolo dell’Asse Intestino-Fegato-Cervello nello sviluppo di diverse patologie (Ding et Al., 2020) tra cui:

- patologie del TGI (es. Sindrome del colon irritabile, Morbo di Crohn, Rettocolite ulcerosa);
- patologie del metabolismo (es. Obesità, Diabete mellito);
- patologie epatiche (es. NAFLD, NASH, Cirrosi epatica, Encefalopatia epatica);
- patologie di interesse neurologico e psichiatrico (es. Sindrome depressiva, Autismo, Sindrome ansiosa, Schizofrenia, Morbo di Parkinson e di Alzheimer).

Le numerose conoscenze scientifiche che si stanno accumulando negli ultimi anni offrono molteplici ed interessanti spunti di ricerca, anche ai fini dello sviluppo di terapie personalizzate.

► ASSE INTESTINO-FEGATO

Con la dicitura “Asse Intestino-Fegato” si intende la relazione bidirezionale esistente tra l’intestino, comprensivo del microbiota intestinale, ed il fegato, incentrata sull’integrazione tra i segnali provenienti da fattori genetici, dietetici e ambientali (Albillos et Al., 2020).

Gli elementi costitutivi su cui si basa questa relazione interdipendente sono il Sistema portale, che trasporta al fegato i prodotti assorbiti a livello intestinale, e il Sistema biliare, che veicola nell’intestino gli acidi biliari e gli anticorpi prodotti dal fegato (Tripathi et Al., 2018) (FIG. 1).

– L’elemento strutturale che consente l’interazione dei segnali tra intestino e fegato è costituito dalla barriera intestinale, la cui funzione principale è quella di proteggere l’organismo dai metaboliti potenzialmente tossici, dai batteri e loro prodotti, attraverso meccanismi fisici, chimici ed immunitari (Jakobsson et Al., 2015; Spadoni et Al., 2015, 2017; Martel et Al., 2022; Pellegrini et Al., 2023).

► MICROBIOTA INTESTINALE

Per microbiota intestinale s’intende l’insieme della popolazione di microrganismi (batteri, funghi, protozoi e virus) che colonizza l’intestino in un determinato tempo; per microbioma s’intende l’insieme del patrimonio genetico espresso dal microbiota.

– Il rapporto tra il numero di batteri residenti nell’organismo umano e le cellule dell’organismo è di circa 1:1 (Ding et Al., 2020). L’organismo umano è colonizzato da miliardi di batteri (10^{14}) appartenenti a oltre 100 specie. La maggior parte di essi risiede nel TGI; per la maggior parte si tratta di batteri anaerobi (Minemura & Shimizu, 2015).

La concentrazione della popolazione batterica aumenta progressivamente dalla bocca all’ano, mentre la sua composizione differisce nei vari livelli del TGI, in relazione alla funzione che i microrganismi devono svolgere (Geirnaert, 2015) (FIG. 2).

La composizione del microbiota intestinale è, inoltre, altamente variabile e dinamica in relazione alla dieta e ai fattori endogeni ed esogeni (Clarke et Al., 2019).

– Numerosi studi hanno evidenziato come il microbiota intestinale rivesta un

ruolo importante nella regolazione delle funzioni di base dell'organismo quali **metabolismo, immunità, funzione cardiovascolare e sviluppo neuronale** (Ding et Al., 2020).

– Uno studio su animali sterili ha dimostrato che il cervello è influenzato dall'assenza del microbiota intestinale; topi allevati in condizioni sterili, infatti, presentano una risposta fisiologica esagerata allo stress (Sudo et Al., 2004).

Il trapianto di microbiota intestinale da un animale all'altro può modificare la fisiopatologia cerebrale; ad esempio, il trasferimento di microrganismi provenienti dall'intestino di pazienti affetti da Morbo di Parkinson nel Tratto intestinale di topi affetti da Morbo di Parkinson, aggrava alcuni aspetti della malattia (Sampson et Al., 2016).

Numerosi studi, documentano che l'assunzione di probiotici può agire positivamente nei casi di stress, Depressione e Sindromi ansiose (Long-Smith et Al., 2020). La colonizzazione batterica dell'intestino rappresenta uno snodo importante nello sviluppo e nella maturazione di altri Sistemi, come il Sistema Immunitario, il Sistema Endocrino ed il SNC (Borre et Al., 2014).

► ASSE INTESTINO-FEGATO E PATOLOGIE EPATICHE

L'alterazione della barriera intestinale, in particolare l'aumentata permeabilità intestinale che ne consegue, è il fattore chiave nello sviluppo di patologie, in quanto favorisce l'ingresso nel Sistema portale di elementi in grado di scatenare una risposta pro-infiammatoria, come i PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), profili molecolari associati ai patogeni, le endotossine, il lipopolisaccaride (LPS) ed i metaboliti derivati dai batteri (FIG. 3).

– L'Asse Fegato-Intestino è coinvolto nella patogenesi di numerose patologie. In condizioni di alterazione dell'omeostasi intestinale, ossia nella Disbiosi intestinale, si assiste ad un disequilibrio tra i *Firmicutes*, popolazione autoctona, ed i *Bacteroides* e gli *Actinobacteria*, batteri colonizzanti.

In condizioni di Disbiosi intestinale la quota dei *Firmicutes* si riduce a favore di quella dei *Bacteroides* e degli *Actinobacteria*: maggiore è il disequilibrio, più grave è la patologia (es. Cirrosi epatica) (Acharya & Bajaj, 2017).

– I batteri autoctoni come i *Firmicutes* sono fondamentali per la produzione di acidi grassi a catena corta che nutrono la mucosa colica e riducono l'infiammazione locale.

Inoltre, producono sostanze ad attività antimicrobica, rafforzando le proprietà difensive della barriera intestinale.

In presenza di Disbiosi si evidenzia un aumento dell'infiammazione locale e si osserva lo sviluppo di endotossitemia, come accade in molte patologie gastrointestinali ed epatiche (Tilg, 2016; Acharya & Bajaj, 2017).

L'aumento della permeabilità intestinale favorisce la traslocazione batterica, con-

sentendo ai metaboliti batterici di raggiungere il fegato attraverso il Sistema portale senza un'adeguata processazione: questo determina un quadro di infiammazione epatica che, nel caso di danno cronico, può condurre alla fibrosi. In caso di funzione epatica compromessa si assiste ad un'alterata sintesi di acidi biliari, causando riduzione della motilità intestinale ed infiammazione sistemica. L'insieme di queste alterazioni ha come conseguenza il peggioramento della Disbiosi intestinale che, a propria volta, comporta un peggioramento del danno epatico (Schnabl & Brenner, 2014; Milosevic et Al., 2019; Jiang & Schnabl, 2020; Wang et Al., 2021).

– La recente ricerca sul microbiota intestinale umano ha evidenziato un suo ruolo centrale nella patogenesi, sviluppo e progressione delle patologie epatiche (Minemura & Shimizu, 2015; Milosevic et Al., 2019).

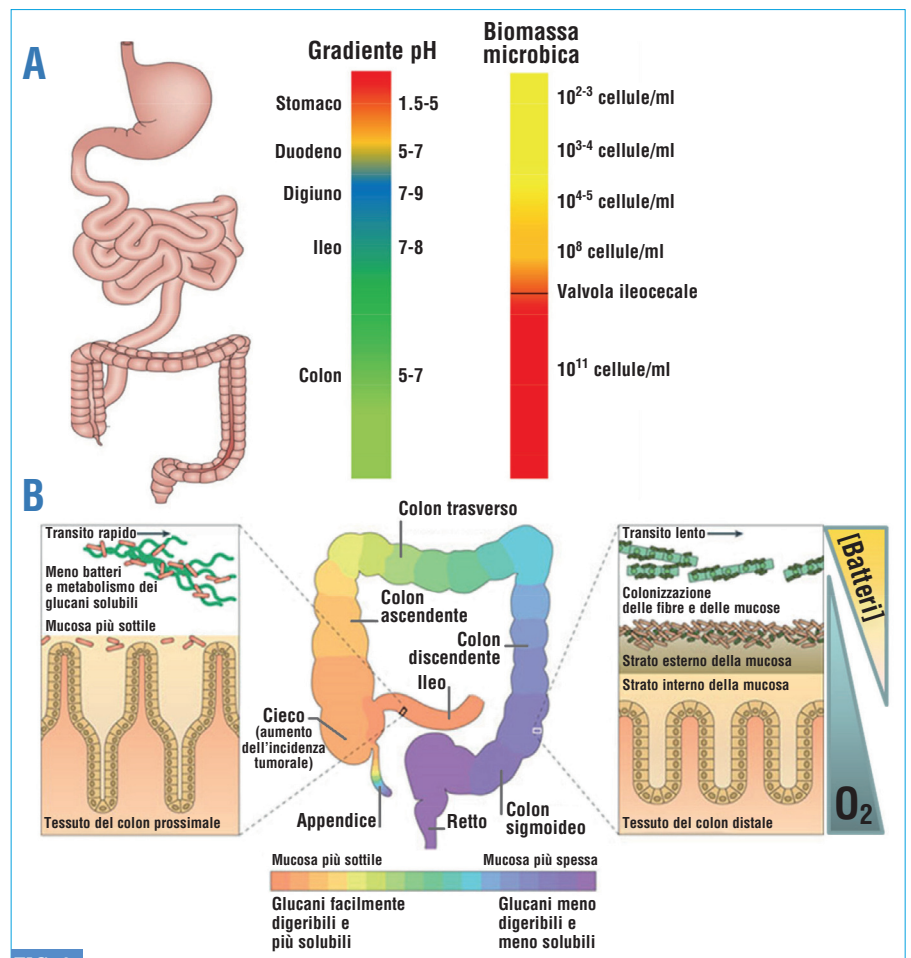


FIG. 2

Microbiota umano e Tratto Gastrointestinale (fonte tradotta: Geirnaert A., 2015).

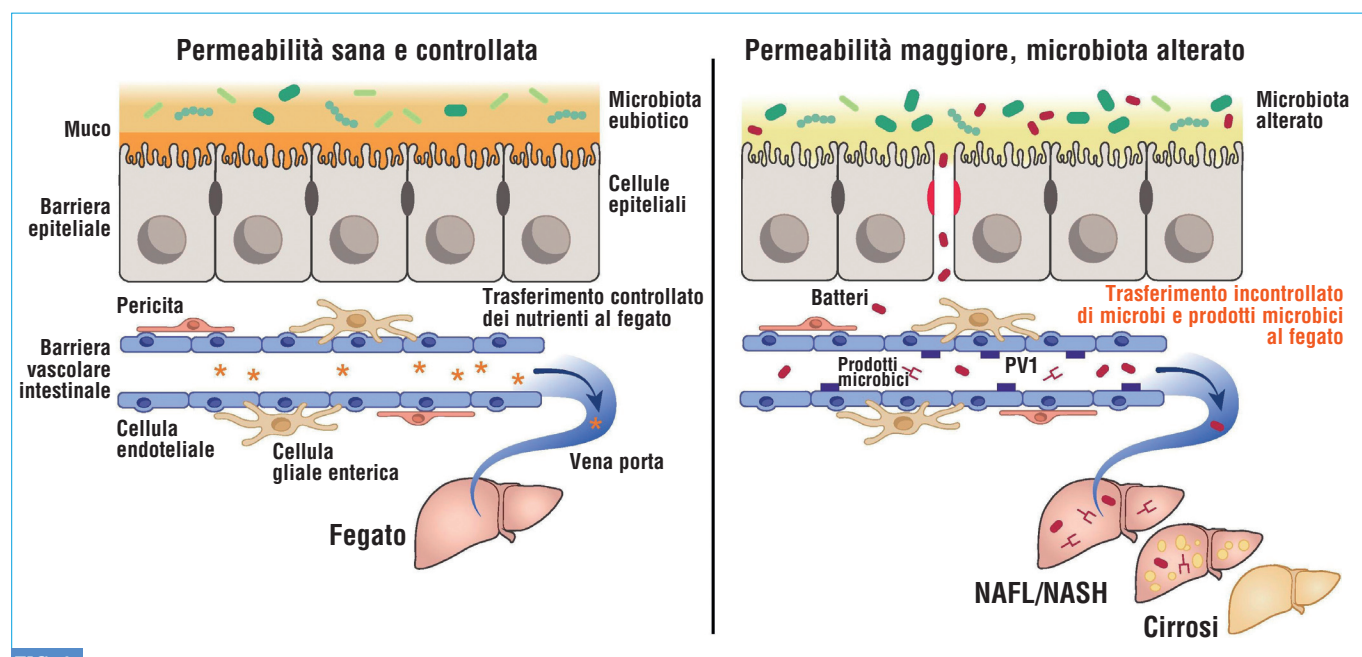


FIG. 3

Barriera intestinale in condizioni fisiologiche e patologiche (fonte tradotta: Albillos A. et Al., 2020).

Vi sono molteplici fattori che agiscono sull'alterazione della barriera intestinale con conseguente sviluppo di Disbiosi.

– Tra questi, oltre ai patogeni batterici, fungini o virali, vanno annoverate le sostanze tossiche provenienti dall'alimentazione, particolarmente occidentale (povera in fibre e ricca in cibi manipolati), da alcuni farmaci (es. inibitori di pompa protonica, antinfiammatori, antibiotici, ecc.) e dall'alcol.

– Oltre a questi fattori, che agiscono direttamente sulla barriera intestinale, vanno segnalati anche l'ambiente ester-

no, in particolar modo l'inquinamento ambientale e gli stress psichici.

► IL PROGRAMMA 3R

Il **Programma 3R** (Guna) è un protocollo di trattamento il cui scopo è di ripristinare l'omeostasi intestinale attraverso tre fasi sequenziali di terapia.

Il Programma 3R rappresenta la proposta di Nutraceutica fisiologica integrata con le conoscenze PNEI e basata su numerosi studi scientifici, che mira alla ricostituzione della funzionalità del TGI

e, conseguentemente, dell'intero organismo (Dossier Programma 3R per la salute dell'intestino e dell'intero organismo, Guna) (FIG. 4).

– Le tre fasi sequenziali sono costituite da:

Fase 1 - Rimuovere le tossine mediante utilizzo di **Enterosgel®**

Fase 2 - Riparare i danni della mucosa mediante l'utilizzo di **Colostroni**

Fase 3 - Ripopolare il microbiota intestinale mediante l'utilizzo di **Proflora**.

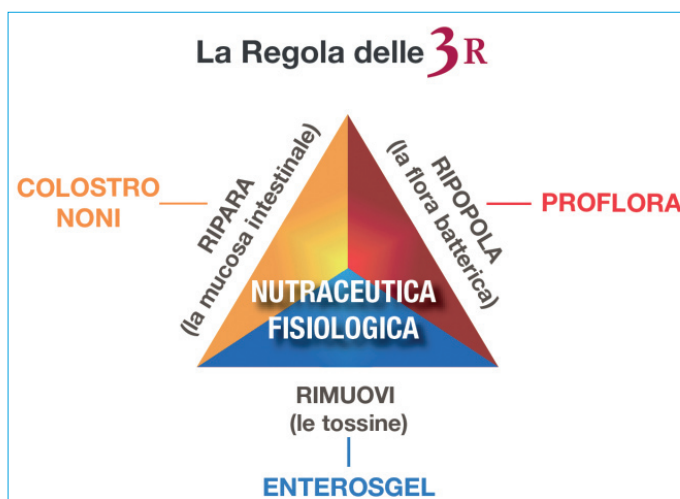
Le tre fasi del Programma 3R come le caratteristiche e peculiarità di ciascun prodotto sono state estensivamente trattate (Cardani, 2014) oltre che in alcuni articoli pubblicati in La Medicina Biologica, cui si rimanda: Kamenskaya et Al., 2012; Biffi, 2014; 2015; Bystroň et Al., 2015; Monzani, 2019; Brici, 2020. Frosi & Frosi, 2024.

► SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è stato valutare l'opportunità e l'efficacia dell'utilizzo del Programma 3R come terapia integrata in **casi complessi di pazienti sottoposti a trapianto epatico e a chirurgia epato-bilio-pancreatica**.

FIG. 4

Il Programma 3R.
(fonte: Brici S., 2020).



MATERIALI E METODI

Lo studio si basa sulla raccolta di casi clinici relativi a pazienti gestiti durante la pratica clinica ospedaliera nel corso degli ultimi anni e riguardante:

- pazienti sottoposti a trapianto di fegato c/o il Centro Trapianti di Fegato della Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- pazienti sottoposti a chirurgia epato-bilio-pancreatica c/o U.O. Chirurgia Generale Presidio Ospedaliero di Gavardo – A.S.S.T. Garda;
- pazienti in *follow-up* epatologico c/o S.S. *Liver Unit* – A.S.S.T. Garda.

Si tratta di casi clinici complessi in cui la terapia nutraceutica fisiologica è stata associata ed integrata con le terapie mediche convenzionali.

Tutti i pazienti sono stati informati circa la terapia proposta e sono stati ottenuti i consensi al trattamento.

– Vengono presentati **8 casi** selezionati sulla base dell'esperienza clinica ospedaliera, raccolti nel corso degli anni 2019-2024 ed esplicativi dell'utilizzo del Programma 3R in questo gruppo di pazienti, caratterizzati da quadri di Disbiosi intestinale, colonizzazioni intestinali da parte di Batteri MDR e spesso sottoposti a procedure chirurgiche e radiologiche interventistiche che esitavano in una diretta comunicazione tra lume intestinale e albero biliare (es. confezionamento di anastomosi dotto epatico-digiuno, posizionamento di drenaggi biliari transepatici percutanei).

Vengono presentati gli ambiti clinici in cui sono stati utilizzati e per ciascuno di essi uno o più casi esemplificativi.

– Sono stati selezionati i casi più rappresentativi che spesso coincidevano con i casi più gravi, complessi e con decorso post-operatorio complicato.

► CASI CLINICI - RISULTATI

CASO CLINICO 1

Raccordo anamnestico pre-trapianto

– Paziente F, 60 aa, affetta da Cirrosi epatica a eziopatogenesi mista HCV-relata (genotipo 1b) già sottoposta a terapia antivirale con eradicazione del virus HCV, pregressa infezione HBV, dismetabolica.

– Nel 2017 diagnosi di Epatocarcinoma (HCC) multifocale pluritrattato con trattamenti ablativi (chemioembolizzazione transarteriosa epatica; termoablazione con radiofrequenza).

All'anamnesi si segnala inoltre: ex tabagismo; sovrappeso, ipovitaminosi D, diverticolosi del sigma, Sindrome del colon irritabile.

Trapianto epatico

A settembre 2019 la paziente è stata sottoposta a trapianto ortotopico di fegato intero da donatore in morte cerebrale.

– Il decorso post-operatorio è stato regolare.

Raccordo anamnestico post-trapianto

La paziente ha presentato un decorso post-operatorio regolare; tuttavia, circa un mese dopo il trapianto, ha iniziato a lamentare un peggioramento dell'alvo caratterizzato da evacuazioni frequenti.

– La sintomatologia, già presente prima del trapianto e correlata ad un quadro funzionale di Sindrome dell'intestino irritabile, è stata verosimilmente peggiorata dall'assunzione di terapia immunosoppressiva, inizialmente caratterizzata da associazione tra steroidi, Tacrolimus e Mofetil MicoFenolato (MMF).

La comparsa di alvo frequente è complicanza molto comune del MMF, motivo per il quale si è provveduto a sospensione dello stesso e sua sostituzione con Everolimus (inibitore della proteina mTOR).

Terapia con Programma 3R

Per la persistenza di alvo frequente, nonostante la modifica della terapia immunosoppressiva (sospensione MMF e introduzione di Everolimus), al fine di

migliorare il quadro funzionale intestinale, è stato proposto alla paziente di associare alla terapia in atto il Programma 3R.

La paziente è stata sottoposta al Programma 3R mediante il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die x 15 gg totali;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

Durante la suddetta terapia la paziente è stata mantenuta con la stessa terapia immunosoppressiva (Tacrolimus, Everolimus, steroidi) senza episodi di rigetto acuto.

– La paziente ha evidenziato un progressivo miglioramento della sintomatologia addominale; in particolare riferiva miglioramento della sensazione di gonfiore addominale, riduzione della frequenza alvina e della sensazione di urgenza evacuativa.

Riferiva, inoltre, una generale sensazione di benessere.

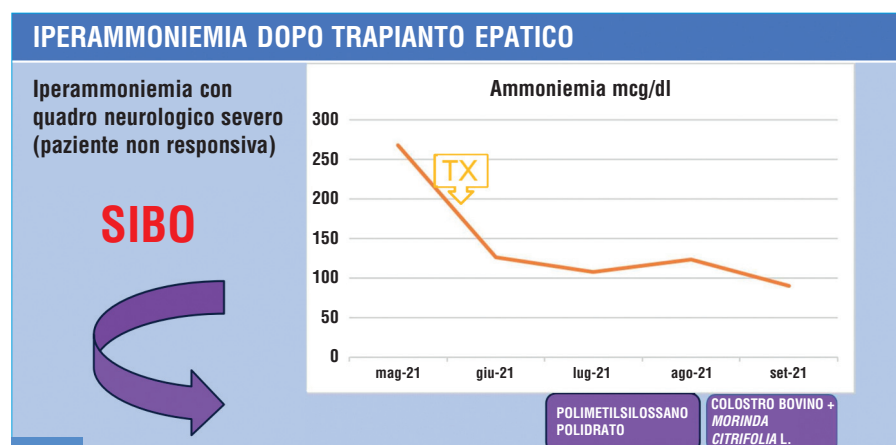
CASO CLINICO 2

Raccordo anamnestico pre-trapianto

– Paziente F, 54 aa, affetta da Insufficienza epatica terminale in Cirrosi dismetabolica e pregressa chirurgia bariatrica.

All'anamnesi si segnala: intervento chirurgico di *by-pass* digiuno-ileale per via laparotomica e colecistectomia (1989) per Obesità patologica con successivo recupero progressivo del peso fino a sviluppare quadro di Obesità patologica (BMI 40); fibrillo-*flutter* cronico con ritmo sinusale alternato a fasi di fibrillazione atriale prevalentemente notturne, in terapia di controllo della frequenza e terapia anticoagulante; dubbio TIA con episodio di amnesia (2015).

Prima diagnosi di Cirrosi epatica su Steatoepatite formulata durante il ricovero per episodio di Encefalopatia porto-sistemica (2018). Il quadro epatologico ha evidenziato un progressivo peg-



Caso clinico 2. Iperammoniemia dopo Trapianto epatico.

gioramento con necessità di plurimi ricoveri per Encefalopatia epatica severa.

– Da metà 2019 è stata sottoposta a cicli di terapia steroidea per peggioramento del quadro di scompenso epatico.

A ottobre 2019 ricovero per scompenso ascitico per cui iniziava valutazione clinico-strumentale per immissione in lista per trapianto epatico (MELD 22) in quadro di alterazione del profilo coagulativo con necessità di periodico supporto trasfusionale (emoderivati ed emocomponenti).

Da fine 2019 a inizio 2021 la paziente è stata persa al *follow-up* causa Pandemia COVID-19.

A maggio 2021 ricovero per Encefalopatia in Cirrosi e Insufficienza epatica terminale caratterizzato prevalentemente da un quadro di iperbilirubinemia e di alterazione del profilo coagulativo, fattori gravati, oltre che dalla scarsa capacità di sintesi epatica, anche da malassorbimento intestinale cronico.

Trapianto epatico

La paziente è stata sottoposta a trapianto ortotopico di fegato intero da donatore in morte cerebrale a giugno 2021. L'intervento chirurgico di trapianto epatico è stato complicato dallo sviluppo di turbe aritmiche e necessità di supporto trasfusionale con emocomponenti ed emoderivati considerato il quadro di severa alterazione del profilo coagulativo, meritevole di re-laparotomia con *toilette* chirurgica.

Raccordo anamnestico post-trapianto

Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da uno stato di coma persistente su base metabolica, nonostante capacità funzionale adeguata del fegato trapiantato. Dal punto di vista bioumorale si è osservata la persistenza di livelli elevati di ammoniemia non legati a deficit di *clearance* epatica o a scarsa ripresa funzionale del fegato trapiantato.

– Tale quadro è stato interpretato come espressione di Disbiosi intestinale, gravata da possibile SIBO - Sindrome dell'*Overgrowth* Batterico Ileale, in paziente in esiti di pregressa chirurgia bariatrica (*by-pass* digiuno-ileale).

La mancata responsività neurologica ha ritardato l'estubazione della paziente, eseguita solo in 11^a giornata post-operatoria. La paziente ha, inoltre, necessità di supporto dialitico mediante emultrafiltrazione continua dall'immediato post-operatorio fino al progressivo svezzamento. Si sono inoltre presentate alterazioni del ritmo cardiaco con plurimi episodi di fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare e, successivamente, sviluppo di edema polmonare acuto su base cardiogena aritmica con necessità di impianto di *pacemaker*. La paziente presentava inoltre persistente ipercalcemia come conseguenza di una prolungata immobilizzazione.

Terapia con Programma 3R

Dato il quadro di coma su base metabolica associata ad iperammoniemia, nonostante il *graft* epatico abbia presentato da subito una pronta ripresa funzio-

nale con ripristino della capacità sintetica entro le prime 48 h post-trapianto, l'attenzione è stata rivolta alla ricerca di altre cause che potessero giustificare l'iperammoniemia persistente, anche sulla scorta del fatto che l'Encefalopatia porto-sistemica aveva caratterizzato la storia clinica della paziente, anche in condizioni di relativo compenso epatico.

Inoltre, la paziente presentava, da tampone rettale, una colonizzazione intestinale da Enterococco Vancomicino Resistente (VRE).

– Questi elementi hanno condotto a valutare altre cause di produzione di ammonio, piuttosto che di scarsa *clearance*, prendendo in considerazione un quadro di Disbiosi epatica e di alterazione della permeabilità intestinale legata allo stato di infiammazione cronica indotta dalla patologia epatica e aggravata dall'esito del pregresso intervento di *by-pass* digiuno-ileale e sviluppo di Sindrome dell'*Overgrowth* Batterico (SIBO) (FIG. 5).

In questa ottica è stato deciso di integrare la terapia della paziente con il Programma 3R al fine di ripristinare la piena funzionalità intestinale.

La paziente è stata trattata secondo il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 30 gr attraverso il sondino naso gastrico x 30 gg la sera;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

– Alla dimissione la paziente presentava buone condizioni cliniche generali, con buona funzionalità del *graft* epatico e piena ripresa delle funzioni sintetiche. Si segnala, inoltre, la negativizzazione del tampone rettale MDR.

CASO CLINICO 3

Raccordo anamnestico pre-trapianto

– Paziente M, 54 aa, affetto da Obesità e Ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico.

Ad aprile 2017 ricovero per Anemia secondaria ad Ulcera della parete antero-

re del duodeno, trattata con sclerosi per via endoscopica: durante il ricovero veniva posta diagnosi di Epatopatia cronica alcol-relata con consiglio di astensione alcolica assoluta. Nel corso del 2017- 2020, plurimi accessi al Pronto Soccorso per abuso alcolico e stato di agitazione psico-motoria.

– A settembre 2020 accesso presso il Pronto Soccorso per intensa astenia, ipotensione marcata, contrazione della diuresi ed edemi declivi bilaterali ingravescenti da circa due settimane.

Gli esami diagnostici eseguiti in urgenza (ecografia addominale ed esami ematochimici) portavano a diagnosi di Insufficienza epatica acuta su cronica in Cirrosi epatica su base verosimilmente esotossica in fase di scompenso.

Nonostante la terapia medica massimale, si è assistito alla progressione dell'Insufficienza epatica caratterizzato da incremento della bilirubinemia, scarsamente responsiva a trattamento. In considerazione del decorso clinico non favorevole, in accordo con il paziente e dopo valutazione psicologica e multidisciplinare, è stato avviato l'iter di valutazione clinico-strumentale ai fini della iscrizione in lista di attesa per trapianto epatico, senza riscontrare controindicazioni assolute. Il paziente è stato informato circa la necessità di intraprendere un percorso di astensione alcolica asso-

luta. Per il progressivo peggioramento del quadro clinico con aggravamento dell'Insufficienza epatica sostenuta da incremento della bilirubinemia totale (48 mg/dl) e peggioramento della funzione renale (*clearance* creatinina 28 ml/min; creatininemia 1,4 mg /dl), il paziente veniva trasferito presso il Reparto di Degenza Semi-intensiva del Centro Trapianti Epatici e iscritto in lista di attesa per trapianto epatico con MELD 42. A scopo detossicante è stata avviata terapia con emodiafiltrazione continua. Si segnala colonizzazione intestinale da Enterococco Vancomicina Resistente (VRE).

Trapianto epatico

Il paziente è stato sottoposto a trapianto ortotopico di fegato intero da donatore in morte cerebrale. L'immediato decorso post-operatorio è stato regolare.

Raccordo anamnestico post-trapianto

Durante la degenza si è assistito a pronta e completa ripresa della funzionalità del *graft* epatico associato a stabilità delle condizioni cliniche generali; tuttavia, il paziente ha sviluppato una iponatremia marcata (123-125 mmol/l) non responsiva alla terapia.

– Gli approfondimenti diagnostici eseguiti hanno consentito di porre diagnosi di Sindrome da inappropriata secrezio-

ne di ormone antiduretico (SIADH) per cui è stata introdotta terapia con Vaptano, con progressiva normalizzazione della sodiemia.

Terapia con Programma 3R

Sin dall'ingresso, il paziente ha presentato una colonizzazione intestinale da parte di Enterococco Vancomicina Resistente (tampone rettale), elemento interpretato come segno di Disbiosi intestinale. Al fine di migliorare il quadro intestinale, rafforzarne le difese e prevenire eventi di traslocazione batterica intestinale e di diffusione della colonizzazione batterica ad altri siti in paziente con Insufficienza epatica terminale è stato deciso di trattare il paziente con il Programma 3R, secondo il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die. La durata della terapia (≈ 30 gg) è stata iniziata nel momento in cui il paziente è stato trasferito presso la Degenza Semi-intensiva del Centro Trapianti Epatici ed è proseguita sino a dopo il trapianto epatico;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

– Durante l'intera degenza, nonostante l'Insufficienza epatica terminale, la necessità di terapia di emodiafiltrazione, il trapianto epatico, i multipli interventi

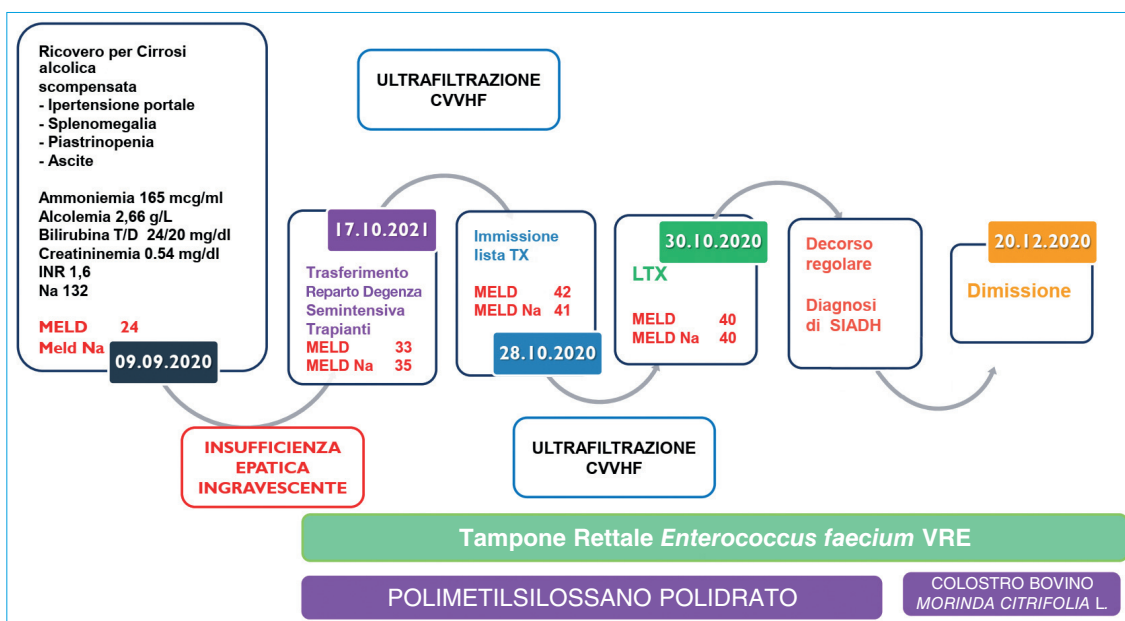


FIG. 6

Caso clinico 3.

– Decorso clinico e terapia con Programma 3R.

terapeutici, la complessa terapia farmacologica ed immunosoppressiva e la colonizzazione intestinale da VRE, il paziente non ha sviluppato infezioni locali né sistemiche.

Il paziente è stato dimesso in buone condizioni cliniche generali, asintomatico e con una buona funzionalità del graft epatico (FIG. 6).

CASO CLINICO 4

Raccordo anamnestico pre-trapianto

– Paziente M, 64 aa, affetto da Epatopatia HCV-relata (genotipo 4c/4d) nota dal 1999, sottoposto a terapia antivirale con eradicazione virale. A febbraio 2017 epatectomia destra e colecistectomia per Epatocarcinoma scarsamente differenziato (G3 - diametro max 12 cm) parzialmente capsulato, con *pattern* solido trabecolare con aree necrotiche e reperto di angioinvasione pericapsulare. Nel 2021 recidiva di Epatocarcinoma con indicazione a trapianto epatico. All'anamnesi si segnala: Psoriasi, appendicectomia (1983), intervento ORL per Sinusite; intervento per Discopatia L4-L5 e L5-S1 (1992); infezione da Herpes Zoster emitorace sinistro (2015); infezione SARS COV 2 (2020) con necessità di ricovero per Insufficienza respiratoria, senza necessità di assistenza ventilatoria invasiva.

Trapianto epatico

Il paziente è stato sottoposto a trapianto ortotopico di fegato intero da donatore in morte cerebrale complicato da sviluppo di importante edema intestinale con necessità di confezionamento di laparostomia con sintesi della parte addominale a 24 h. Il successivo decorso post-trapianto è stato sostanzialmente regolare con buona ripresa della funzionalità del graft epatico.

Raccordo anamnestico post-trapianto

A circa quattro mesi dal trapianto il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico in regime di urgenza di lisi aderenziale e derotazione dell'intestino tenue per quadro occlusivo.

Il decorso post-operatorio è stato com-

plicato da sviluppo di Fistola biliare per cui il paziente è stato sottoposto a re-laparotomia con riscontro di Fistola biliare e Malacia intestinale con necessità di colectomia destra e confezionamento di anastomosi ileo-colica termino-laterale e, successivamente, esecuzione di colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) con sfinterotomia e posizionamento di endoprotesi biliare per trattamento della Fistola biliare.

– Per la persistenza di Fistola biliare a livello anastomotico non passibile di trattamento endoscopico, il paziente è stato sottoposto a posizionamento di drenaggio biliare percutaneo trans-epatico interno-esterno. Il successivo decorso è stato complicato da Colangite trattata con terapia antibiotica ad ampio spettro (Vancomicina e Ceftazidime).

Nei sei mesi successivi al posizionamento del drenaggio biliare percutaneo il paziente si è mantenuto apiretico e in buone condizioni cliniche generali, senza presentare episodi infettivi e mantenendo buona funzionalità del graft epatico.

Si segnala colonizzazione intestinale da parte di Enterococco Vancomicina Resistente (VRE).

Al fine di rendere definitivo il trattamento della Fistola biliare il paziente è stato sottoposto a nuova colangiopancreatografia retrograda endoscopica con rimozione del drenaggio biliare esterno e posizionamento di endoprotesi ricoperta autoespansibile a livello della stenosi biliare.

La procedura è stata complicata da stato settico per cui è stata avviata terapia antibiotica ad ampio spettro con Piperacilina/Tazobactam, successivamente sostituito con Meropenem e Amikacina dopo isolamento da emocoltura di *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia coli*. Nonostante la terapia antibiotica, si assisteva a persistenza di pirolessia e alterazione degli indici infiammatori; pertanto il paziente è stato sottoposto a TC Addome Completo con MDC iodato che ha documentato la presenza di multiple aree focali ipodense con orletto ipervascularizzato compatibili con la presenza di ascessi intraepatici, il maggiore al lobo sinistro di 23 mm. Alla lu-

ce del referto TC è stata eseguita nuova valutazione infettivologica che consigliava la sostituzione della terapia antibiotica con Ceftolozano/Tazobactam.

Terapia integrativa con Programma 3R

Il paziente presentava Disbiosi intestinale, in relazione al decorso post-trapianto complicato, agli interventi chirurgici addominali eseguiti, allo stato di infiammazione cronica e alla complessa terapia in atto, tra cui terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina, terapia steroidea ed inibitori della pompa protonica. Dopo lo sviluppo di Colangite e di Ascessi epatici è stato deciso di trattare il paziente con il Programma 3R allo scopo di migliorare il quadro intestinale, rafforzarne le difese, prevenire eventi di traslocazione batterica intestinale e di diffusione della colonizzazione batterica, data la diretta comunicazione tra albero biliare e lume intestinale (protesi biliare).

Il paziente è stato trattato con il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die per os. La durata della terapia con Enterosgel® è stata contestuale alla terapia antibiotica (ca. 40 gg).

Il decorso è stato caratterizzato da miglioramento clinico, bioumorale e radiologico con riduzione della dimensione degli ascessi epatici multipli;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane (iniziato alla dimissione);

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

CASO CLINICO 5

Raccordo anamnestico pre-trapianto

– Paziente F, 59 aa, affetta da Epatocarcinoma multifocale su cirrosi HBV-HDV-relata, sottoposta a due interventi di chemioembolizzazione transarteriosa epatica non efficaci (2020-2021), candidata a trapianto epatico.

All'anamnesi si segnala: Aneurisma della arteria cerebrale anteriore sinistra in *follow-up* radiologico e neurochirurgico e Poliallergie farmacologiche (penicillina, MDC iodato ciprofloxacina).

Trapianto epatico

La paziente è stata sottoposta a trapianto ortotopico di fegato intero da donatore in morte cerebrale. Il decorso post-operatorio è stato regolare.

Raccordo anamnestico post-trapianto

Il decorso post-trapianto è stato caratterizzato dallo sviluppo di stenosi biliare a tre mesi post-trapianto trattata inizialmente con posizionamento di endoprotesi biliare nel dotto epatico destro per via endoscopica. La paziente è successivamente andata incontro a frequenti episodi colangitici e sviluppo di stenosi serrata della via biliare, con necessità di multiple revisioni della via biliare, inizialmente endoscopiche e successivamente, a causa della mancata approccio endoscopica delle stenosi biliari, mediante il posizionamento di drenaggi biliari percutanei. Data la natura e la localizzazione intra-epatica delle stenosi non passibili di trattamento chirurgico e per la frequenza degli episodi colangitici, è stata posta indicazione di ritrapianto epatico.

Terapia con Programma 3R

La paziente presentava Disbiosi intestinale, in relazione al decorso post-trapianto complicato, alle procedure interventistiche eseguite, ai multipli cicli di terapia antibiotica, allo stato di infiammazione cronica e alla complessa terapia in atto, tra cui terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina, terapia steroidea ed inibitori della pompa protonica.

Dopo lo sviluppo di episodi frequenti di Colangite è stato deciso di trattare la paziente con il Programma 3R allo scopo di migliorare il quadro intestinale, rafforzare le difese, prevenire eventi di traslocazione batterica intestinale e ulteriori episodi colangitici, considerata la diretta comunicazione tra albero biliare e lume intestinale (protesi biliare).

La paziente è stata trattata con il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die x 3 settimane;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

Durante i mesi di terapia con il Programma 3R la paziente ha mantenuto i drenaggi biliari percutanei trans-epatici chiusi e non ha presentato né episodi colangitici né nuovi ricoveri.

La paziente è stata nuovamente iscritta in lista di attesa per trapianto epatico e successivamente sottoposta a trapianto epatico con successo.

CASO CLINICO 6

Raccordo anamnestico

– Paziente M, 65 aa, sottoposto a trapianto epatico da 20 anni per Cirrosi epatica HCV-relata con successiva reinfezione HCV trattata con terapia eradicante con risposta virologica completa. All'anamnesi si segnala: Cardiopatia ipertensiva con funzione di eiezione conservata, Insufficienza renale cronica, Iperuricemia, Dislipidemia, Obesità, Sindrome metabolica, Gozzo multinodulare, Bronchiectasie, Linfedema bilaterale cronico agli arti inferiori.

Iter clinico

Il paziente presentava un quadro clinico e bioumorale compatibile con Epatopatia cronica in esiti di trapianto epatico, sviluppatasi in relazione sia alla recidiva virale HCV post-trapianto sia allo sviluppo di Sindrome metabolica associato a progressivo incremento ponderale.

Terapia con Programma 3R

A settembre 2023 riscontro di iperammoniemia per cui si intraprendeva terapia con lattulosio a dosaggio di 20 ml x 3 (*standard of care*).

Successivamente, persistenza dei livelli elevati di ammoniemia, nonostante incremento del lattulosio a dosaggio massimale; si decideva pertanto di intraprendere terapia con il Programma 3R secondo il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die x 3 settimane.

Al termine del trattamento con Enterosgel® si assisteva alla normalizzazione dei livelli di ammoniemia con miglioramento dell'alvo;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

CASO CLINICO 7

Raccordo anamnestico

– Paziente M, 40 aa, affetto da Epatite virale cronica HBV in terapia con Entecavir con buon controllo della replicazione virale (HBV DNA stabilmente soppresso) in ottimo compenso funzionale epatico.

Ad aprile 2023 diagnosi di Epatocarcinoma al segmento VII-VIII epatico in rapido accrescimento volumetrico (da 2 cm a 8 cm in due mesi) con Trombosi neoplastica del ramo portale (S7-S8).

La presenza di invasione macro-vascolare neoplastica controindicava l'opzione trapiantologica.

A giugno 2023 il paziente è stato sottoposto a intervento di epatectomia destra. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da iniziali alterazioni della funzionalità epatica e comparsa di ascite da drenaggio con successiva risoluzione del quadro clinico e bioumorale.

Iter clinico

Il successivo *follow-up* epatologico è stato caratterizzato da buon compenso funzionale epatico, persistenza di HBV DNA al di sotto dei limiti di quantificazione e assenza di recidiva neoplastica.

Terapia con Programma 3R

Al controllo epatologico di giugno 2024, buon compenso funzionale epatico; tuttavia, si evidenziava un elevato livello di ammoniemia, associato a sonnolenza e facile affaticabilità che impattava negativamente sull'attività lavorativa.

Il paziente lamentava, inoltre, pirosi epigastrica ricorrente, in quadro noto di Gastrite antrale.

Considerati i suddetti rilievi si decideva di intraprendere terapia con il Programma 3R associandolo a terapia BrSM mirata al drenaggio sistemico e al supporto della funzione gastrointestinale.

1^a Fase – Enterosgel®, 15 gr x 3 vv/die x 21 gg.

TAB. 1

Caso clinico 7.
Livelli di
Ammoniemia.

	v.n.	13.06.2024	30.07.2024
Ammonio	16 – 70 umol/l	71.3	57.6

Al termine del trattamento si assisteva a normalizzazione dei livelli di ammoniemia (TAB. 1);

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

Al Programma 3R, durante tutta la durata del trattamento, è stata associata terapia BrSM con **Galium-Heel**[®] (20 gtt x 2/die), **Lymphomyosot**[®] (20 gtt x 2/die), **Nux Vomica-Homaccord**[®] (20 gtt x 2/die) e **Nux Vomica-Heel** (1 cp x 2/die). – Al termine del trattamento il paziente riferiva miglioramento della sintomatologia con risoluzione della sonnolenza e miglioramento della pirosi epigastrica.

CASO CLINICO 8

Raccordo anamnestico

– Paziente F, 51 aa, con quadro di Pancreatite acuta della coda del pancreas (aprile 2023) con successivi numerosi episodi ricorrenti di Pancreatite acuta, sempre localizzati alla coda del pancreas e sviluppo di Pseudocisti pancreatiche. Data la frequenza degli episodi di Pancreatite acuta con necessità di rico-

vero, a settembre 2023 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico di splenopancreasectomia distale e colecistectomia.

Si segnala colonizzazione intestinale da *Enterococcus faecium* VRE.

Nei mesi successivi all'intervento la paziente ha presentato altri tre episodi di Pancreatite acuta con necessità di ricovero, trattati con terapia medica.

All'anamnesi: appendicectomia e tonsillectomia in età giovanile; posizionamento di bendaggio gastrico nel 2008, rimosso nel 2016 per migrazione; Steatosi epatica; Gastropatia antrale; Duodenite bulbare.

Iter clinico

Dopo l'ultimo episodio di Pancreatite la paziente riferiva miglioramento progressivo delle condizioni cliniche; tuttavia, lamentava persistenza di dolenzia addominale in mesogastrio, sensazione di precoce ripienezza post-prandiale e alcuni rari episodi di dolore epigastrico acuto.

Terapia con Programma 3R

Data la sintomatologia gastrointestinale e la complessa storia clinica, si decideva di proporre terapia con Programma

3R, associata a terapia BrSM secondo il seguente schema:

1^a Fase – Enterosgel[®], 15 gr x 3 vv/die x 3 settimane;

2^a Fase – Colostroni, 1 bustina/die x circa 3 settimane;

3^a Fase – Proflora, 1 bustina/die x circa 3 settimane.

Alla terapia mediante Programma 3R, durante tutta la durata del trattamento, è stata associata terapia BrSM con **Galium-Heel**[®] (20 gtt x 2/die), **Lymphomyosot**[®] (20 gtt x 2/die), **Nux Vomica-Homaccord**[®] (20 gtt x 2/die) e **Nux Vomica-Heel** (1 cp x 2/die).

Durante i mesi di terapia, la paziente non ha presentato disturbi/dolori addominali né nuovi episodi di Pancreatite acuta; ha tollerato la terapia molto bene. Al termine del ciclo riferiva benessere soggettivo e miglioramento della sintomatologia gastrointestinale, soprattutto della sintomatologia dolorosa in epimesogastrio e della sensazione di precoce ripienezza post-prandiale.

DISCUSSIONE

Numerosi studi hanno dimostrato come l'Asse Intestino-Fegato-Cervello sia fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi organica.

– Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha approfondito lo studio del microbiota intestinale ed il suo ruolo nel mantenimento dello stato di benessere e di salute. L'alterazione del microbiota intestinale è correlata allo sviluppo di numerose patologie di interesse gastrointestinale, epato-bilio-pancreatico e sistemico.

In questa ottica la Disbiosi intestinale nei pazienti sottoposti a trapianto epatico assume un ruolo di rilievo nello sviluppo di complicanze post-trapianto (Sivaraj et Al., 2020).

Nella popolazione sottoposta a trapianto di organo solido, in particolare di fegato, l'alterazione del microbiota intestinale nella fase pre-trapianto è influenzata da molteplici fattori come malnu-

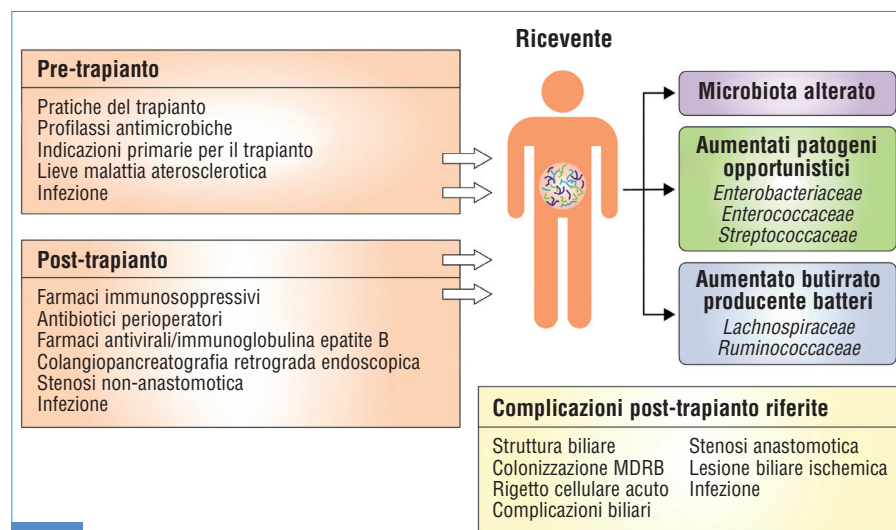


FIG. 7

Disbiosi nel paziente sottoposto a trapianto epatico (fonte tradotta: Sivaraj S. et Al., 2020).

trizione, patologie croniche epatobiliari, patologie croniche gastroenterali, infezioni virali e batteriche e terapie farmacologiche (es. steroidi, inibitori di pompa protonica, lattulosio).

– La procedura chirurgica stessa, ossia l'intervento di trapianto epatico, determina una alterazione dell'eubiosi intestinale, rappresentando anche un forte evento stressogeno.

Nella fase post-trapianto, inoltre, diversi fattori agiscono sull'alterazione della flora microbica intestinale, come ad esempio i farmaci immunosoppressori, gli antibiotici, gli inibitori di pompa protonica.

È importante sottolineare come la perdita della eubiosi intestinale aumenti il rischio di complicanze infettive e di rigetto acuto.

Inoltre, i soggetti sottoposti a trapianto di fegato presentano livelli di endotossemia più elevati rispetto ai controlli sani, in relazione all'assunzione di Tacrolimus (Sivaraj et Al., 2020) (FIG. 7).

– La raccolta di casi presentata in questa sede ha lo scopo di descrivere l'esperienza clinica di utilizzo del Programma 3R come terapia integrata e di supporto nei casi complessi e nella gestione delle complicanze in pazienti con patologie epato-biliari croniche, pazienti sottoposti a trapianto epatico e a chirurgia epato-bilio-pancreatica.

L'esperienza clinica maturata sul campo ha evidenziato l'efficacia del trattamento sequenziale con **Enterosgel®**, **Colostro-ni** e **Proflora** nel miglioramento sintomatologico, funzionale e bioumorale in questo gruppo di pazienti con quadri clinici complessi e decorsi complicati.

Durante l'utilizzo della terapia 3R non si sono verificati episodi di reazioni allergiche alle terapie proposte; inoltre, la terapia è stata sempre ben tollerata.

La terapia 3R si è dimostrata efficace nel miglioramento dell'alvo frequente e diarroico che spesso questi pazienti lamentano, come conseguenza di altera-

zioni funzionali (Disbiosi intestinale, Sindrome dell'intestino irritabile) e come conseguenza dell'irritazione della mucosa del TGI da parte degli acidi biliari.

Inoltre, è stato notevole il supporto della terapia integrata con il Programma 3R nella riduzione degli episodi infettivi a partenza intestinale, in pazienti con comunicazioni dirette tra l'albero biliare e l'intestino (es. anastomosi epatico-digiuno, drenaggi biliari percutanei, *stent* biliari).

– In particolare, l'utilizzo di Enterosgel® si è dimostrato efficace nell'adsorbimento di sostanze tossiche a livello gastroenterale, come gli acidi biliari, batteri patogeni (batteri MDR) e metaboliti tossici (ammonio), in alcuni casi in maniera più efficace rispetto alle terapie standard (antibiotici, lattulosio), come documentato dalla riduzione dei livelli di ammoniemia, della frequenza dell'alvo e degli episodi di Encefalopatia portosistemica.

Quando la terapia nutraceutica sequenziale del Programma 3R è stata associata alla terapia BrSM mediante l'utilizzo di Nux Vomica-Heel e Nux Vomica-Homaccord®, i risultati sono stati ancora più evidenti, soprattutto in termini di miglioramento della sintomatologia riferita dal paziente.

CONCLUSIONI

Il Programma 3R è una valida opzione nutraceutica nel trattamento della Disbiosi intestinale in pazienti con quadri clinici complessi come quelli sottoposti a trapianto epatico e ad interventi di chirurgia epato-bilio-pancreatica. ■

Bibliografia

- AA.VV. – Dossier Programma 3R per la salute dell'intestino e dell'intero organismo. Guna.
- Acharya C., Bajaj J.S. – Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* **2017** Mar; 46(1):155-169.
- Albillos A. et Al. – The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* **2020** Mar; 72(3):558-577.
- Biffi E. – Dalla Disbiosi alla Low Grade Chronic Inflammation. Effetti del Colostroni sul turnover delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 77-83.
- Borre Y.E. et Al. – The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol.* **2014**; 817:373-403.
- Brici S. – Efficacia della terapia biologica nella gestione della Disbiosi intestinale. La "Regola delle 3R". *La Med. Biol.*, **2020**/3; 27-31.
- Bystroň J. et Al. – Efficacia clinica dell'enteroadsorbente Enterosgel®. *La Med. Biol.*, **2015**/2; 31-39.
- Cardani D. – Effetti di Colostroni sul turnover delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, Vol. 60 N.1; **2014**; 71-8.
- Clarke G. et Al. – Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions. *Pharmacol Rev.* **2019** Apr;71(2):198-224.
- de Vos W.M. et Al. – Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* **2022** May;71(5):1020-1032.
- Ding J.H. et Al. – Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* **2020** Oct 28;26(40):6141-6162.
- Frosi A., Frosi G. – Enterosgel® nel trattamento della Diarrea da acidi biliari. *La Med. Biol.*, **2024**/1; 17-24.
- Geirnaert A. – Probiotic potency of butyrate-producing bacteria for modulating the microbiome and epithelial barrier in inflammatory bowel disease. PhD thesis, Ghent University, Belgium; **2015**.
- Jakobsson H.E. et Al. – The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* **2015** Feb;16(2):164-77.
- Jiang L., Schnabl B. – Gut Microbiota in Liver Disease: What Do We Know and What Do We Not Know? *Physiology (Bethesda).* **2020** Jul 1;35(4):261-274.

- Kamenskaya O.V. *et Al.* – Efficacia di Enterosgel® nell'enteroadsorbimento. *La Med. Biol.*, **2012**/2; 31-37.
- Lee J.Y. *et Al.* – The microbiome and gut homeostasis. *Science* **2022** Jul;377(6601).
- Long-Smith C. *et Al.* – Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **2020**; 60:477-502.
- Martel J. *et Al.* – Gut barrier disruption and chronic disease. *Trends Endocrinol Metab.* **2022** Apr;33(4):247-265.
- Milosevic I. *et Al.* – Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* **2019** Jan 17;20(2):395.
- Minemura M., Shimizu Y. – Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol.* **2015** Feb 14;21(6):1691-702.
- Monzani M. – Monitoraggio degli effetti del trattamento "3R" nel controllo della calprotectina fecale in pazienti con patologia gastrointestinale funzionale. *La Med. Biol.*, **2019**/4; 29-37.
- Pellegrini C. *et Al.* – The intestinal barrier in disorders of the central nervous system. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2023** Jan; 8(1):66-80.
- Primo L.M. – The Gut Brain Microbe Axis: il cervello viscerale. - *Neurologia e Neurobiopatologia dell'Apparato Digerente. Seconda Parte.* *La Medicina Biologica*, **2015**/2; 19-30.
- Sampson T.R. *et Al.* – Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* **2016**; 167:1469-1480.e12.
- Schnabl B., Brenner D.A. – Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* **2014** May; 146(6):1513-24.
- Sivaraj S. *et Al.* – Enteric dysbiosis in liver and kidney transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int.* **2020**; 33: 1163-1176.
- Spadoni I. *et Al.* – A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* **2015** Nov 13;350(6262):830-4.
- Spadoni I. *et Al.* – Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* **2017** Dec;17(12):761-773.
- Sudo N. *et Al.* – Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* **2004**; 558:263-275.
- Tilg H. *et Al.* – Gut microbiome and liver diseases. *Gut.* **2016** Dec ;65(12):2035-2044.
- Tilg H. *et Al.* – Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell*

Metab. **2022** Nov 1;34(11):1700-1718.

- Tripathi A. *et Al.* – The gut–liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15, 397-41; **2018**.
- Wang R. *et Al.* – Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol.* **2021** Jan; 18(1):4-17.

N.d.R.

Le voci bibliografiche Biffi E., 2014; Brici S., 2020; Bystroň J. *et Al.*, 2015; Frosi A. & Frosi G., 2024; Kamenskaya O.V. *et Al.*, 2012; Monzani M., 2019 e Primo L.M., 2015 sono consultabili in www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

Riferimento bibliografico

VIOLI P. – Il Programma 3R
– Approccio integrato nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e a chirurgia epato-bilio-pancreatica.
La Med. Biol., **2025**/4; 25-36.

Autore

Dott.ssa Paola Violi, MD, PhD FEBS

- Specialista in Chirurgia Generale
- Specialista in Medicina Interna
- Dirigente Medico - UO Chirurgia Generale - Polo Ospedaliero Gavardo - ASST Garda,
- Collaboratrice SS Liver Unit - Polo Ospedaliero Gavardo - ASST Garda
- Già Dirigente Medico c/o Unità Semplice Dipartimentale Trapianti Epatici - DAI di Chirurgia e Odon-toiatria - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Ospedale Civile "La Memoria" ASST Garda
Via A. Giosa, 74

I - 25085 Gavardo (BS)



C. Castellani

RIASSUNTO

La Sindrome Fibromialgica (FMS) è una condizione patologica cronica caratterizzata da dolore diffuso, astenia, disturbi del sonno e deficit cognitivi, a cui si associano altri sintomi sistemici aspecifici. La diagnosi è clinica e non vi è un trattamento mirato; l'approccio terapeutico è multidisciplinare e sintomatico.

Lo scopo di questo studio clinico prospettico e randomizzato è confrontare l'efficacia del trattamento con la sola Agopuntura *versus* Agopuntura + BrSM + Omeosiniatria in pazienti affetti da FMS.

20 pz (2 M, 18 F) sono stati divisi in modo randomizzato in 2 Gruppi di 10 pz: il Gruppo A è stato trattato con 10 sedute di Agopuntura (1/settimana); i pz del Gruppo B in aggiunta hanno assunto Galium-Heel® 40 gtt/die x 2 mesi, Cuprum-Heel 1 cps x 3 vv/die x 1 mese, poi 1 cps x 2 vv/die per un altro mese; 4 o 6 sedute di Omeosiniatria nei *trigger points* principali e negli Agozonidi lungo la colonna vertebrale con MD-Tissue 1 fl + Arnica Heel Complex 1 fl, miscelati e somministrati tramite un'unica siringa, 1/settimana.

All'inizio e alla fine del trattamento, in entrambi i Gruppi, sono state valutate le seguenti variabili: dolore generalizzato (attraverso la Scala VAS numerica soggettiva - NRS), Depressione (con una Scala simile alla VAS), il numero di aree interessate dal dolore e la presenza o meno di insonnia.

Alla fine dei trattamenti (10 settimane), è emersa una riduzione significativa dell'impatto della FMS, in tutte le variabili considerate in entrambi i Gruppi analizzati separatamente. Il confronto delle variazioni (delta) per ciascuna voce analizzata ha evidenziato una riduzione maggiore e statisticamente significativa (p 0,009) solo per il dolore generalizzato nel Gruppo B. I delta riferiti alle variazioni delle aree dolorose, alla severità della Depressione e all'insonnia sono risultati simili nei 2 Gruppi e non statisticamente significativi.

In nessun paziente dei 2 Gruppi sono stati rilevati effetti collaterali significativi.

Agopuntura, BrSM e Omeosiniatria si confermano buone e sicure opzioni terapeutiche per la FMS, soprattutto se associate.

PAROLE CHIAVE

FIBROMIALGIA, DOLORE, AGOPUNTURA, BrSM, OMEOSINIATRIA, GALIUM-HEEL®, CUPRUM-HEEL, ARNICA HEEL COMPLEX, MD-TISSUE

SUMMARY: Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a chronic pathological clinical condition characterized by widespread pain, asthenia, sleep disorders and cognitive deficits, often associated with many other non-specific systemic symptoms. Diagnosis is purely clinical and there is no targeted treatment; the therapeutic approach is usually multidisciplinary and symptomatic.

BrSM E AGOPUNTURA, DUE VALIDE OPZIONI COMPLEMENTARI NELLA TERAPIA DELLA FIBROMIALGIA – UNA CASISTICA PERSONALE

BrSM AND ACUPUNCTURE, TWO VALID COMPLEMENTARY OPTIONS IN FIBROMYALGIA THERAPY – PERSONAL CLINICAL RECORDS

INTRODUZIONE

La Fibromialgia è una Sindrome algica cronica debilitante molto complessa, sempre più diagnosticata nel mondo occidentale; tuttavia, ancora attualmente, questa patologia rappresenta sotto

molto aspetti una sfida terapeutica per la Medicina convenzionale.

– Il termine “Fibromialgia” ha radici classiche; indica dolore (*algos*) proveniente dai muscoli (*myo*) e dai Tessuti fibrosi (*fibro*), come tendini e legamenti.

The aim of this prospective, randomized clinical study is to compare the efficacy of treatment with Acupuncture alone versus Acupuncture combined with BrSM + Homeomesotherapy in patients with FMS.

Twenty patients (2 M, 18 F) were randomly divided into 2 groups of 10 patients: Group A was treated with 10 Acupuncture sessions (1/week); the patients in Group B, in addition, took Galium-Heel® 40 drops/day for 2 months, Cuprum-Heel 1 cps 3 times/day for 1 month, then 2 cps/day for another month + 4 or 6 Homeomesotherapy sessions in the main trigger points and acupuncture points along the spine, with MD-Tissue 1 vial + Arnica Heel Complex 1 vial, mixed and administered via a single syringe, 1/week.

At the beginning and end of treatment, the following variables were assessed in both groups: generalized pain (using a subjective numerical VAS scale - NRS), Depression (using a scale similar to VAS), the number of areas affected by pain and the presence or absence of insomnia.

At the end of treatment (10 weeks), there was a significant reduction in the impact of FMS on patients in all variables examined in both Groups analyzed separately. Comparison of the changes (delta) for each item analyzed showed a greater and statistically significant reduction (p 0.009) only for generalized pain in Group B.

The deltas referring to changes in painful areas, severity of Depression and insomnia were very similar in the 2 Groups and not statistically significant.

No significant side effects were detected in either group.

Acupuncture, BrSM and Homeosiniatria are confirmed as good and safe non-pharmacological treatment options for FMS, especially when used in combination.

KEY WORDS: FIBROMYALGIA, PAIN, ACUPUNCTURE, BrSM, HOMEOSINIATRY, GALIUM-HEEL®, CUPRUM-HEEL, ARNICA HEEL COMPLEX, MD-TISSUE

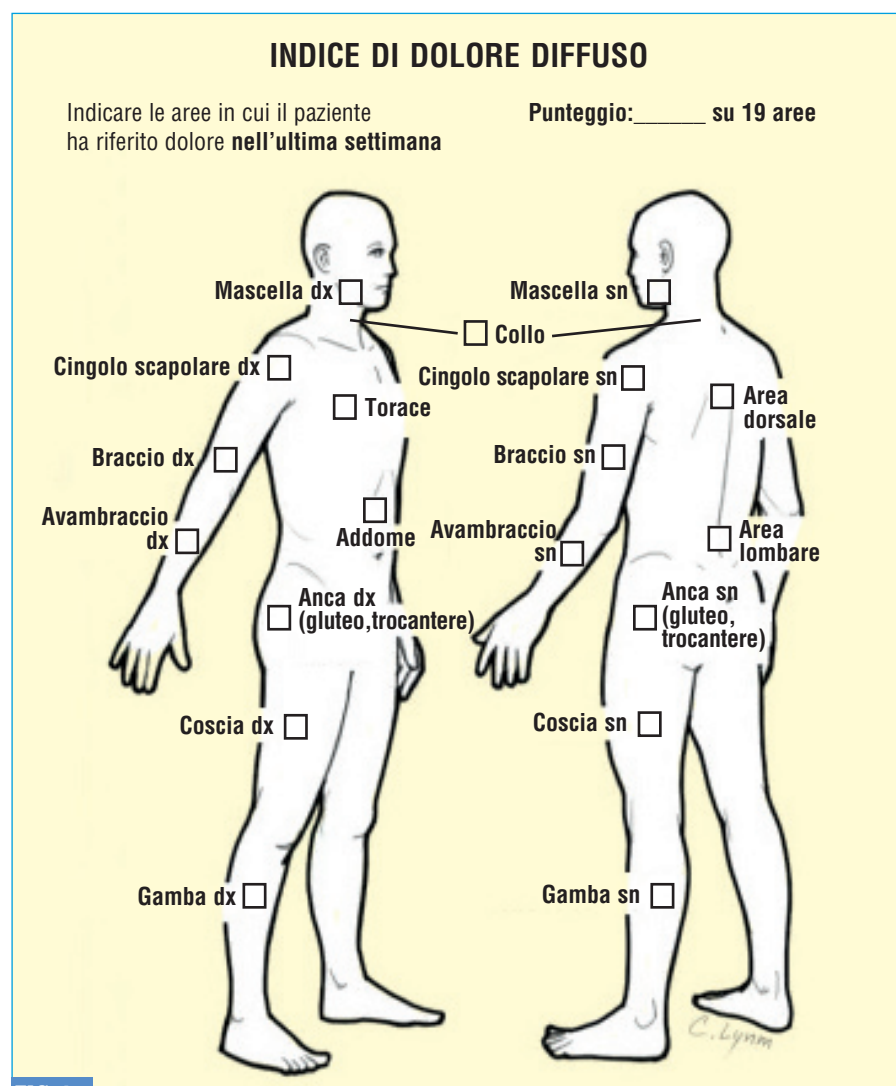


FIG. 1

Widespread Pain Index (WPI), Indice di diffusione del dolore.

La clinica di questa patologia è molto eterogenea ed articolata, contraddistinta, oltre che da uno stato di **iperalgisia**, da molteplici **sintomi somatici sistemici, neurovegetativi, cognitivi e psico-emozionali**.

I più frequenti sono astenia, disturbi del sonno, Depressione, Ansia, disturbi della memoria o dell'attenzione, Cefalea, parestesie, disturbi gastrointestinali, ginecologici e urologici (1-3); conseguentemente si parla di **Sindrome fibromialgica (FMS)**.

A motivo della complessità della patologia, la diagnosi è generalmente tardiva (2-3 anni $\approx$ rispetto all'insorgenza dei primi sintomi) (4).

Esiste tuttora incertezza in merito all'e-

ziologia e al meccanismo fisiopatologico che sottende lo sviluppo della FMS; si ritiene improbabile che la FMS possa essere provocata da una singola causa.

– Inoltre, molti pazienti non sono in grado di identificare un evento determinante relativo all'insorgenza dei sintomi, che appaiono gradualmente senza causa apparente.

Verosimilmente più fattori, di natura genetica, fisica, emozionale ed ambientale, interagiscono e promuovono uno stato di ipersensibilità a livello centrale e periferico, scatenando o aggravando i sintomi della FMS.

– La FMS è considerata un disturbo funzionale del Sistema di modulazione del dolore, con ipersensibilizzazione centrale associata a deficit del Sistema ini-

bitorio discendente del dolore.

Diversi studi sembrano suggerire una predisposizione genetica allo sviluppo della FMS per coinvolgimento di geni implicati nel metabolismo e nella cascata di segnalazione della Serotonina e delle Catecolamine (5).

– La disregolazione nella Via di modulazione del dolore nei pazienti fibromialgici sembra essere dovuta anche a ridotta capacità legante da parte dei recettori oppioidi a livello centrale (6), all'aumento dei livelli di glutammato e di altri neurotrasmettitori eccitatori (tra cui la sostanza P), alla diminuzione dei livelli di acido gamma aminobutirrico (GABA) e di amine biogene (7), ed infine alla disregolazione dell'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, con iperreattività di risposta allo stress.

Altri studi hanno evidenziato la presenza di anomalie della perfusione cerebrale, con attività elevata nella corteccia somatosensoriale e ridotta nella corteccia frontale, nel cingolo, nella corteccia temporale e cerebellare (8).

Anche i disturbi del sonno, in particolare un'attività fasica delle onde alfa, e i sintomi depressivi, entrambi frequenti in corso di FMS, sembrano predisporre all'insorgenza del dolore cronico, poiché inducono uno stato pro-infiammatorio ed una sensibilizzazione (9).

Sono state documentate anche disfunzioni del Sistema Nervoso Autonomo e alterazioni nel Sistema Immunitario, con riscontro di valori plasmatici più elevati di citochine proinfiammatorie (principalmente $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8), che sembrano attivare le cellule gliali e partecipare alla mediazione del dolore, incluso quello neuropatico (10).

Secondo altri studi la FMS è sostenuta da un'inflammation delle piccole fibre periferiche e da anomalie tessutali focali a livello muscolare/legamentoso/osseo-articolare come generatori (*trigger points*) (11).

– I **trigger points** muscolari (**TP**) sono stati descritti per la prima volta nel 1952 da Travell e Rinzler come "aree localiz-

zate estremamente irritabili e dolorose in un nodulo presente in un fascio teso di Tessuto muscolare” (12).

La percezione dolorosa in questi punti induce la persistenza della contrattura di tipo protettivo e spasmi muscolari, che portano ad un decremento della vascolarizzazione del Tessuto muscolare e ad una ridotta capacità di rimuovere i metaboliti, con il perpetuarsi della contrattura muscolare.

Studi termografici hanno evidenziato, come ogni TP sia un'area ischemica “fredda” circondata da una zona cutanea “calda”, sede di una sofferenza tissutale, con irritazione dei recettori nervosi ed eccitazione delle fibre afferenti, a propria volta responsabili dei fenomeni autonomi riflessi locali e proiettati (13).

Molti TP miofasciali corrispondono alla localizzazione di Zonidi di Agopuntura, con cui condividono una comune localizzazione anatomica (frequentemente una giunzione muscolo-tendinea) (14,15), un'aumentata densità recettoriale con polimorfismo strutturale (16) e una brusca caduta della resistenza elettrica (17).

– Fino al 2010 la diagnosi di FMS era basata essenzialmente sui criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990, che prevedevano la presenza da almeno 3 mesi di un dolore muscoloscheletrico diffuso ed il riscontro di almeno 11 su 18 TP's dolorosi (18).

Tuttavia, spesso nei pazienti fibromialgici si riscontrano molte altre aree dolorabili oltre ai TP; i TP possono avere una variabilità della positività nello stesso paziente, anche nell'arco della stessa giornata; non è stato trovato un accordo univoco sulla modalità di valutazione degli stessi; infine, nella FMS sono presenti altri sintomi di accompagnamento extra-scheletrici, non considerati in questo contesto (19).

– Per superare queste criticità, nel tempo sono state effettuate alcune revisioni dei criteri ACR; nel 2010 sono state identificate 19 aree dolorose possibili,

Indice di gravità dei sintomi

Punteggio: ____ su 12.
Indicare il livello di gravità dei 3 sintomi (A, B, C) nell'ultima settimana

	Nessun problema 0	Problema lieve 1	Problema moderato 2	Problema grave 3
A. Astenia	☐	☐	☐	☐
B. Sonno non ristoratore	☐	☐	☐	☐
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	☐	☐	☐	☐

Indicare la presenza o la assenza dei 3 sintomi (D, E, F) negli ultimi 6 mesi

	Assente 0	Presente 1
D. Emicrania	☐	☐
E. Dolore o crampi addominali	☐	☐
F. Depressione	☐	☐

FIG. 2

Symptom Severity Score (SSS), Indice di gravità dei sintomi.

indicate dal paziente su un'immagine corporea (*Widespread Pain Index* – WPI, Indice di diffusione del dolore) (FIG. 1) e alcuni sintomi associati ricorrenti (*Symptom Severity Score* – SSS): astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi, Emicrania, dolore o crampi addominali e Depressione (FIG. 2).

La diagnosi di FMS era definita dalla somma di queste due Scale (WPI ≥ 7 e SSS ≥ 5 o WPI 3-6 e SSS > 9), escludendo qualsiasi altra causa di dolore cronico, ma non escludendo la possibile coesistenza con altre patologie (2,20).

Nel 2017, oltre alla sommatoria di queste Scale, è stata aggiunta la persistenza dei sintomi da almeno 3 mesi e la diffu-

sione del dolore in almeno 4 regioni corporee su 5 (4 arti + scheletro assiale; mandibole, torace e addome non inclusi) (21).

– Nel 2019 i criteri diagnostici sono stati semplificati e riassunti come segue (22):

- riscontro di almeno 6 aree dolorose (AD) su 9 possibili (FIG. 3);
- presenza di astenia o disturbi del sonno di entità da moderata a severa;
- presenza di dolore e astenia o disturbi del sonno da almeno 3 mesi.

La diagnosi di FMS è, dunque, essenzialmente anamnestica e clinica, in assenza di alterazioni evidenti all'esame

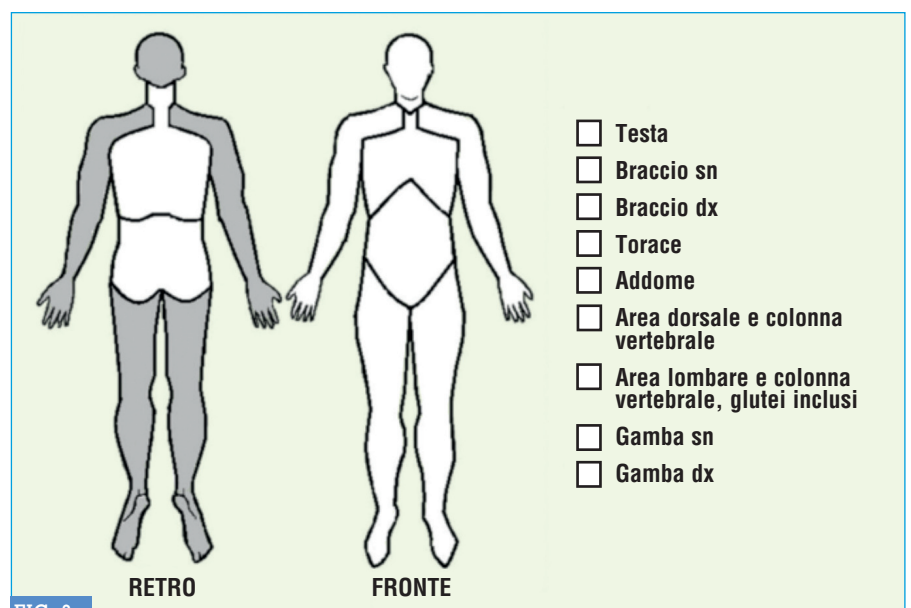


FIG. 3

Diagnosi di Fibromialgia sec. i criteri rivisitati nel 2019. Numero di aree dolorose (AD) da considerare.

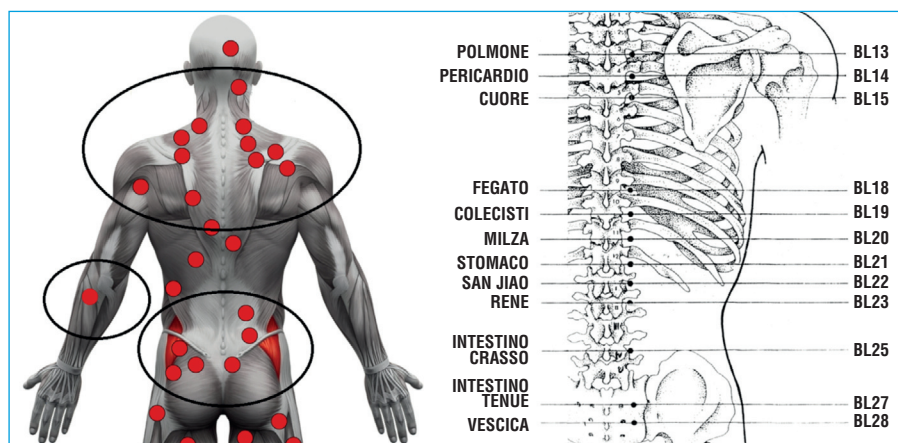


FIG. 4

Trigger points e Agozonidi selezionati per le terapie omeosiniatriche.

obiettivo, alle indagini laboratoristiche e radiografiche.

– Il trattamento della FMS è multidisciplinare; secondo le ultime raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism (EULAR 2017), l'approccio dovrebbe essere graduale (21). Dapprima l'educazione del paziente alla patologia, in seguito l'integrazione con trattamenti non farmacologici (attività fisica regolare sotto la soglia dolorifica, terapia iperbarica, Agopuntura, TENS, derivati dei cannabinoidi, nutraceutica, adeguata supplementazione con vitamina D) (23,24) e, solo se necessari, quelli farmacologici (antidepressivi triciclici, SSRI/SNRI, antiepilettici), come utilizzo *off-label*.

Per quanto concerne l'Agopuntura, in letteratura sono disponibili evidenze di efficacia nel potenziamento dell'effetto del trattamento farmacologico e dell'esercizio fisico sulla riduzione del dolore in caso di FMS, con scarsi, pressoché nulli, effetti avversi (25).

– L'Agopuntura è una tecnica terapeutica basata sull'infissione di aghi metallici, di vari diametri e lunghezze, in punti specifici del corpo.

Questo comporta la stimolazione di recettori sensoriali, con variazione del rilascio di vari neuromediatrici del dolore (Serotonina, Sostanza P, Neuropeptide Y, Endorfine) (26,27) e l'attivazione di un effetto antinfiammatorio locale e sistemico (28) con ulteriori proprietà sedative sul dolore.

Anche le terapie omeopatiche e BrSM, sia orali sia infiltrative, sono state prese in considerazione come trattamento complementare nei pazienti FMS, come risulta in diversi studi (17, 29,30).

L'iniezione intramuscolare, intradermica o sottocutanea di farmaci BrSM (iniettabili, sterili, apirogeni), nelle aree *trigger* e/o nei punti di Agopuntura loco-regionali e distali dolenti prende il nome di Omeosiniatria.

Questa sfrutta l'avvio di una neuroinformazione riflessa per stimolazione delle terminazioni nervose cutanee: le fibre Aδ e c, responsabili della sensibilità termo-dolorifica (protopatica), come anche le Aβ e γ, per la sensibilità tattile/pressoria (epicritica).

L'azione analgesica dell'Omeosiniatria si sviluppa, pertanto, soprattutto a livello spinale, ma anche a livello del tronco encefalico, in quanto le fibre Aδ, Aβ e γ attivate rilasciano collaterali ai Nuclei del raphe, con liberazione di Serotonina, inibendo – così – la trasmissione del dolore ed impedendo la risalita dell'impulso (Via raphe-spinale).

L'attivazione dei Nuclei del raphe influenza anche la Corteccia cerebrale, soprattutto frontale, determinando anche un'azione sedativa centrale.

Infine, la Proiezione serotoninergica ascendente raphe-ipotalamica esercita un'azione immunomodulatoria, stimolando la liberazione ipofisaria e linfocitaria di Endorfine, che, agendo sui Na-

tural Killer, potenziano la risposta immunitaria non antigene-mediata, oltre che del CTRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), che modula l'immunità antigene-mediata e la flogosi (13).

Dato il notevole impatto clinico della FMS sulla vita dei pazienti e la difficoltà nell'individuare un trattamento adeguato ed efficace con la sola terapia convenzionale, è stato approntato questo studio allo scopo di valutare gli effetti della sola Agopuntura, confrontati con quelli ottenuti anche dall'associazione con un approccio BrSM e omeosiniatrico in pazienti FMS non responsivi ad altri trattamenti medici e riabilitativi.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato progettato e svolto in sede ambulatoriale; è – questo – uno studio osservazionale, esplorativo, prospettico, iniziato a gennaio 2025 e tuttora in corso.

La casistica considerata è di **20 pazienti** (M/F: 2/18; età media 52,6 aa, DS ±9,9) con diagnosi di FMS da circa 20,45 mesi di media (DS ±35,9).

Secondo i criteri di inclusione veniva richiesto come segue:

- la diagnosi di FMS doveva rispettare i criteri del 2019;
- i pazienti non dovevano essere agofobici;
- il dolore cronico riferito era già risultato resistente ai comuni trattamenti convenzionali;
- i pazienti dovevano firmare il consenso informato scritto all'inizio dello studio;
- la terapia farmacologica in atto al momento della presa in carico veniva mantenuta invariata;
- i livelli di vitamina D dovevano essere nella norma oppure adeguatamente supplementati, quando necessario.

I pazienti sono stati divisi in modo randomizzato in **2 Gruppi**, entrambi composti da 10 pazienti: il **Gruppo A** è sta-

to trattato con 10 sedute di Agopuntura (1/settimana); il **Gruppo B**, oltre alle 10 sedute di Agopuntura (1/settimana), ha seguito la seguente terapia:

- **Galium-Heel®**: 40 gtt/die, da diluire in mezzo litro d'acqua; assumere a piccoli sorsi nel corso della giornata, x 2 mesi;
- **Cuprum-Heel**: 1 cps sublinguale x 3 vv/die x 1 mese; in seguito 1 cps x 2 vv/die per un altro mese;
- 4 o 6 sedute di Omeosiniatria nei TP a livello del collo, del cingolo scapolare e del bacino, ai lati della colonna vertebrale (punti *bei shu* principali) e a livello di gomiti e ginocchia, con **MD-Tissue 1 fl + Arnica Heel Complex 1 fl**, miscelati e somministrati insieme, 1/settimana (FIG. 4).

Considerata la variabilità della presentazione clinica della FMS, per creare un trattamento il più possibile personalizzato ed efficace, sono stati adattati, in base al singolo paziente, sia i punti scelti per il trattamento con Agopuntura, sia eventuali altri farmaci BrSM assunti a domicilio per os, in aggiunta allo schema base.

– I farmaci somministrati sono stati selezionati, secondo la sintomatologia prevalente, tra i seguenti: **Arnica Heel Complex**, **Ignatia-Heel**, **Gelsemium-Homaccord**, **Colocynthis-Homaccord**, **Nux vomica-Homaccord®**, **Ubichinon**

compositum, **Coenzyme compositum®** e **Guna-BDNF**.

In alcuni pazienti è stata consigliata anche la terapia di disintossicazione e ripristino delle normali funzioni di barriera del Tratto gastrointestinale (Regola delle 3R: Rimuovi, Ripara, Ripopola) con **Enterosgel®**, **Colostroni** e **Proflora**.

I punti di Agopuntura più frequentemente utilizzati per il trattamento sono stati scelti, in base alla Sindrome individuata secondo la Medicina Tradizionale Cinese, tra quelli indicati in **TAB. 1**.

► Per determinare l'efficacia dei due approcci terapeutici esaminati è stata valutata la variazione del dolore generalizzato con una Scala VAS numerica soggettiva (NRS), in cui 0 = assenza di dolore e 10 = dolore di massima intensità sopportato in vita.

– Tale stima è stata registrata alla prima visita, prima e dopo ogni singolo trattamento, e alla fine di tutto il ciclo terapeutico (10 settimane).

Per l'analisi statistica e per semplificare i dati, sono state considerate due valutazioni, la prima e l'ultima.

– Anche la severità della Depressione è stata valutata mediante una Scala simile alla VAS, in cui 0 = assenza del disturbo e 10 = Depressione grave.

Sono state inoltre valutate le AD (vedi Linee guida 2019) e la presenza o meno di insonnia, all'inizio e alla fine del trattamento.

– Di seguito le caratteristiche riassunte dei 2 Gruppi al momento dell'arruolamento:

- **Gruppo A: 10 pz F**; età media ($\pm$ D.S.) pari a circa 48,2 ($\pm$ 9,1) aa; diagnosi di FMS da 13,3 ($\pm$ 16,5) mesi; quasi tutte in trattamento farmacologico con antidepressivi o antiepilettici (9 pazienti su 10); VAS = 9,2 ($\pm$ 0,9)/10; numero di aree corporee coinvolte dal dolore pari a 7,5 ($\pm$ 0,7)/9; grado di Depressione = 9,1 ($\pm$ 1,6)/10; tutte affette da insonnia; trattamento con 10 sedute di Agopuntura.

- **Gruppo B: 10 pz, 8 F e 2 M**; età media ($\pm$ D.S.) pari a circa 57 ($\pm$ 8,9) anni; diagnosi di FMS da 27,6 ($\pm$ 48,3) mesi; 6 pazienti su 10 in trattamento farmacologico con antidepressivi o antiepilettici; VAS = 9,8 ($\pm$ 0,4)/10; numero di aree corporee coinvolte dal dolore pari a 7,1 ($\pm$ 0,9)/9; grado di Depressione = 8,8 ($\pm$ 2)/10; tutti/e affetti/e da insonnia; trattamento con 10 sedute di Agopuntura, terapia orale domiciliare BrSM e dalle 4 alle 6 sedute di Omeosiniatria, secondo la severità dei sintomi muscolo-scheletrici.

Yintang (Casa dell'impressione) GV-24 Shenting (Cortile dello Shen) GV-20 Bahui (Cento incontri) CV-17 Shanzhong (Centro del petto) CV-12 Zhongwan (Cavità centrale) CV-6 Qihai (Mare del Qi) CV-4 Gaunyuan (Cancello dell'origine) BL-20 Pishu (Shu di Milza) BL-23 Shenshu (Shu di Rene) BL-60 Kunlun (Montagna Kunlun) BL-62 Shenmai (Ampliamento del vaso)	LU-7 Lieque (Sequenza interrotta) HT-7 Shenmen (Porta dello Spirito) LI-11 Quchi (Stagno sulla curva) LI-4 Hegu (Riunione della valle) TE-5 Waiguan (Passaggio esterno) TE-6 Zhigou (Fossa dei rami) SI-3 Houxi (Ruscello posteriore) SP-9 Yinlingquan (Sorgente della collina Yin) SP-6 Sanyinjiao (Incontro degli Yin) SP-3 Taibai (Bianco supremo)	ST-25 Tianshu (Cardine celeste) ST-36 Zusanli (Tre miglia della gamba) GB-21 Jianjinnng (Pozzo della spalla) GB-34 Yanglingqian (Fonte della collina dello Yang) GB-41 Zulinqi (Governatore delle lacrime del piede) KI-7 Fuliu (Corrente che ritorna) KI-6 Zaohai (Mare splendente) KI-3 Taixi (Corrente suprema) LR-3 Taichong (Grande assalto)
---	--	--

TAB. 1

Punti di Agopuntura più frequentemente utilizzati nello studio.

GV = Vaso Governatore; CV = Vaso Concezione; BL = Vescica urinaria; LU = Polmone; HT = Cuore; LI = Grosso Intestino; TE = Triplice Riscaldatore; SI = Piccolo Intestino; SP = Milza; ST = Stomaco; GB = Vescica Biliare; KI = Rene; LR = Fegato.

FARMACI BrSM E DISPOSITIVO MEDICO

Galium-Heel® è stato selezionato per la sua azione fondamentale nel drenaggio dell'organismo: esso, infatti, attiva i Sistemi enzimatici di disintossicazione intracellulari e le funzioni connettivali, favorendo le reazioni di detossificazione e di clivaggio tossinico.

– Il medicinale, pertanto, è efficace nelle patologie croniche, in caso di infezioni recidivanti o di ipersensibilità ai fattori esterni, anche per la sua azione attivante le difese immunitarie.

L'emuntore principale attivato da Galium-Heel® è il rene, come si evidenzia dal suo effetto diuretico.

Considerando che i pazienti fibromialgici sono politrattati per il controllo della sintomatologia algica con beneficio scarso o nullo, Galium-Heel® permette di ripulire la matrice extracellulare dalle scorie, rendendola un mezzo di trasmissione più efficace per altri farmaci; variandone la composizione chimica modula l'azione dei recettori VR1, potenziando il maggior effetto antalgico degli altri trattamenti (30,31).

– Il secondo farmaco selezionato è **Cuprum-Heel**, in quanto i suoi componenti agiscono in sinergia con effetto spasmolitico e miorilassante sulla muscolatura liscia e su quella striata, andando ad agire contemporaneamente su più Sistemi esercitando un effetto positivo sulle spasticità dell'Apparato muscoloscheletrico, ma anche su quello digerente, respiratorio e uro-genitale.

– Cuprum-Heel è un medicinale particolarmente indicato nel trattamento del dolore miofasciale e non solo, caratteristico della FMS, con interruzione del circolo vizioso "dolore-spasmo-dolore" (32,33).

Va segnalato, inoltre, che Cuprum-Heel promuove anche una discreta azione ipno-inducente e ansiolitica (sedativa), con ulteriore beneficio sulla percezione del dolore.

È stato selezionato inoltre **MD-Tissue**, un dispositivo medico a base di colla-

gene di origine suina, contenente anche Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina e Tiamina cloridrato, in soluzione iniettabile.

– MD-Tissue si è dimostrato particolarmente efficace nel migliorare il movimento e ridurre il dolore associato al movimento stesso, per la sua proprietà lubrificante e perché in grado di contrastare il deterioramento fisiologico o patologico dei Tessuti molli che costituiscono il Sistema di contenimento extra-articolare (tendini, legamenti e capsula articolare), costituendo anche una barriera difensiva contro i radicali liberi (34).

MD-Tissue favorisce i processi riparativi del tendine, stimolando la proliferazione e la migrazione cellulare e, allo stesso tempo, inducendo la sintesi e la deposizione di collagene di tipo I (35).

Per la sua efficacia nel fornire un supporto meccanico mirato, nel contribuire a migliorare la mobilità articolare e nel ridurre il dolore, perlopiù quando associato al movimento, questo dispositivo medico è stato ritenuto utile ed appropriato nel tentativo di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da FMS.

– **Arnica Heel Complex** è un medicinale *low dose multicomponent/multitarget* riconosciuto per il suo effetto antinfiammatorio, antiedemigeno ed analgesico, particolarmente indicato in caso di patologie infiammatorie ed algiche, soprattutto a carico delle strutture dell'Apparato locomotore.

Gli effetti antinfiammatori ed analgesici di Arnica Heel Complex sono sia locali sia sistemici; la sua efficacia terapeutica è stata confermata da numerosi studi clinici.

– Dal punto di vista biochimico e farmacologico, questo medicinale esplica la propria azione antinfiammatoria riducendo l'espressione e l'azione delle citochine IL-1, TNF- α e IL-6, i mediatori dell'esordio e della progressione delle prime fasi del processo infiammatorio. Agisce, inoltre, sulla fase di risoluzione del fenomeno flogistico sostenendo la

sintesi di IL-10 e di TGF- β , i mediatori coinvolti nei processi di recupero funzionale e riparativi.

– Da alcuni studi è emerso che Arnica Heel Complex modula più di 100 geni coinvolti nei meccanismi di riparazione tissutale, lasciando ipotizzare un effetto profondo sui meccanismi di regolazione cellulare nell'area colpita dall'evento flogistico.

È inoltre documentato il suo sostegno sia ai fenomeni di migrazione cellulare sia di organizzazione tissutale durante il processo di riparazione (34,36).

Componente cardine del farmaco è Arnica montana che, grazie ad una molecola specifica (Elenalina) inibisce la traslocazione e l'attivazione nucleare del fattore di trascrizione *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), con riduzione dei livelli di IL-1, Ossido Nitrico (NO), sintasi inducibile dell'Ossido Nitrico (iNOS) e di ciclo-ossigenasi 2 (COX-2), modulando la risposta cellulare associata al danno tissutale, per un'azione antinfiammatoria.

Grazie alla combinazione e alla sinergia di tutti i suoi costituenti, Arnica Heel Complex produce, inoltre, anche i seguenti effetti (36):

- stimolazione della deposizione di collagene di tipo III e I (attori, rispettivamente, nella fase iniziale e finale del recupero del danno tissutale);
- riduzione dei fenomeni di stress ossidativo caratteristici dell'infiammazione per la riduzione delle ROS (*Reactive Oxygen Species*);
- inibizione del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC);
- stimolazione dell'angiogenesi mediata dal fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF).

RISULTATI

Si premette che nella presente stesura sono esposti i risultati derivati dai dati parziali disponibili; è in corso un *follow-up* a medio termine (a 3 e 6 mesi), oltre alla disponibilità ad arruolare nuovi pazienti per ampliare la casistica e renderla il più possibile omogenea tra i 2 Gruppi.

Non vi sono stati casi di abbandono (*drop out*) durante i mesi di raccolta dati e non sono stati riportati effetti collaterali significativi in alcuno dei pazienti arruolati: si è verificata, solo saltuariamente, qualche transitoria reazione locale o formazione di piccoli ematomi superficiali in uno o più punti di Agopuntura o di iniezione.

I risultati ottenuti sono stati espressi come medie ($\pm$ D.S.), le cui differenze sono state verificate mediante T di *Student*, per dati appaiati e non appaiati.

Quando appropriata è stata utilizzata anche la regressione logistica lineare alla ricerca di determinanti della salute e del potenziamento di efficacia clinica della terapia.

Per essere considerati statisticamente significativi i valori dovevano avere $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante la versione di SPSS per Windows 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

In generale, a fine del ciclo terapeutico ed analizzando separatamente i 2 Gruppi, è emersa una riduzione significativa dell'impatto della FMS sui pazienti, in tutte le variabili esaminate, con entrambi i trattamenti intrapresi.

– Questo risultato è stato ottenuto confrontando il punteggio della scala NRS per il dolore, ma anche il numero totale di aree dolorose coinvolte, la severità della Depressione definita con una Scala decimale e la presenza o meno di insonnia, registrando i dati all'inizio e alla fine dei due percorsi terapeutici.

Di seguito sono presentati i dettagli dei risultati ottenuti nei 2 Gruppi.

– Nel **Gruppo A**, trattato con la sola Agopuntura (10 sedute, 1/settimana), si sono ottenuti i seguenti risultati:

- riduzione del dolore secondo Scala NRS: **9,2** ($\pm 0,9$) $\rightarrow$ **6,3** ($\pm 1,6$) ($p < 0,0001$);
- riduzione del numero di aree interessate dal dolore: **7,5** ($\pm 0,7$) $\rightarrow$ **4,9** ($\pm 1,4$) ($p < 0,0001$);
- riduzione del livello di Depressione,

valutata con Scala numerica decimale: **9,1** ($\pm 9,7$) $\rightarrow$ **5,4** ($\pm 1,9$) ($p < 0,0002$);

- risoluzione dei problemi di insonnia in **6** pazienti su **10** ($p < 0,0017$).

Nel **Gruppo B**, trattato con Agopuntura (10 sedute, 1/settimana) + terapia BrSM (domiciliare *per os* con Galium-Heel® e Cuprum-Heel e ambulatoriale con somministrazione di MD-Tissue 1 fl + Arnica Heel Complex 1 fl secondo tecnica omeosiniatrice), si sono ottenuti i seguenti risultati:

- riduzione del dolore secondo Scala NRS: **9,8** ($\pm 0,4$) $\rightarrow$ **4,9** ($\pm 1,7$) ($p < 0,0001$);
- riduzione del numero di aree interessate dal dolore: **7,1** ($\pm 0,9$) $\rightarrow$ **3,8** ($\pm 0,6$) ($p < 0,0001$);
- riduzione del livello di Depressione, valutata con scala numerica decimale: **8,8** (± 2) $\rightarrow$ **5,2** ($\pm 2,5$) ($p < 0,0026$);
- risoluzione dei problemi di insonnia in **7** pazienti su **10** ($p < 0,0002$).

Tutti i dati ottenuti, suddivisi nei 2 Gruppi, sono riassunti in **TABB. 2 e 3**.

Per valutare l'impatto dell'aggiunta della terapia BrSM e dell'Omeosiniatria al trattamento con Agopuntura, sono state confrontate le variazioni (Δ) tra i 2 Gruppi per ciascuna voce precedentemente analizzata: dolore generale, aree interessate dal dolore, Depressione e insonnia.

• È emerso che la **riduzione del dolore è quantitativamente maggiore**, secondo la Scala NRS, e **statisticamente significativa** ($p < 0,009$) nel **Gruppo B** (**FIG. 5**).

Per tutti gli altri parametri, l'aggiunta della terapia BrSM non è sembrata rilevante: infatti, i Δ riferiti alle variazioni delle aree dolorose, della severità della Depressione e dell'insonnia sono risultati molto simili nei 2 Gruppi e non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per nessuno di essi (**TAB. 4**).

Considerando i risultati ottenuti e ana-

lizzando in modo incrociato tutti i dati registrati, sono emerse altre correlazioni, riportate qui di seguito; anche se non statisticamente significative, esse possono fornire uno spunto per ulteriori riflessioni in merito a questa complessa patologia e ai suoi possibili approcci.

• I pazienti con minor miglioramento del dolore, valutato con scala numerica NRS, in entrambi i Gruppi, erano coloro che non avevano risolto i problemi di insonnia e/o non avevano migliorato lo stato depressivo e/o erano in terapia farmacologica con antidepressivi o antiepilettici ad alto-medio dosaggio.

• Tra i pazienti sottoposti a trattamento omeosiniatrico non sono state riscontrate differenze significative nella modificazione delle diverse variabili analizzate in base al numero di sedute effettuate, la cui scelta è dipesa dal miglioramento più o meno precoce della sintomatologia algica; sarà interessante valutare gli effetti a lungo termine.

• Il genere dei pazienti non sembra aver influito in modo determinante sulle variabili considerate; la mancata distribuzione omogenea nei 2 Gruppi, tra i pazienti di genere F e M, non permette di trarre conclusioni obiettive.

• Il miglioramento della sintomatologia algica con il trattamento omeosiniatrico, rispetto al Gruppo trattato con la sola Agopuntura, è stato osservato soprattutto nei pazienti nei quali il dolore era localizzato principalmente a livello del cingolo scapolare, del rachide e del bacino.

• Data l'ipersensibilità agli stimoli, nei pazienti FMS la prima seduta di Omeosiniatria è risultata tendenzialmente dolorosa; la tollerabilità al trattamento è aumentata progressivamente nel corso delle sedute successive.

• In entrambi i Gruppi si è assistito alla riduzione del consumo di antidolorifici assunti al bisogno e, in alcuni casi, anche della terapia ansiolitica.

• Possibili variabili in grado di influenzare l'esito della terapia, come vivere situazioni particolarmente stressanti, svolgere un lavoro perlopiù fisico, seguire o meno un corretto regime alimentare e praticare con costanza un'attività fisica (dolce e sotto la soglia dolo-

PZ	GEN	ETÀ (anni)	DG (mesi)	TP FARM	n° MESO	n° AGO	NRS 1	NRS 2	delta NRS	AD 1	AD 2	delta AD	DEP 1	DEP 2	delta DEP	INSON 1	INSON 2
1	F	51	48	Sì	0	10	10	5	5	8	4	4	10	4	6	Sì	NO
2	F	57	12	Sì	0	10	9	8	1	8	6	2	10	8	2	Sì	Sì
3	F	34	0	Sì	0	10	9	8	1	7	4	3	10	8	2	Sì	Sì
4	F	59	1	Sì	0	10	8	5	3	7	4	3	10	4	6	Sì	NO
5	F	34	12	NO	0	10	8	4	4	8	4	4	10	4	6	Sì	NO
6	F	48	0	Sì	0	10	10	5	5	8	4	4	10	5	5	Sì	NO
7	F	46	3	Sì	0	10	10	8	2	8	8	0	10	8	2	Sì	Sì
8	F	59	18	Sì	0	10	10	8	2	8	5	3	8	6	2	Sì	Sì
9	F	50	36	Sì	0	10	8	5	3	6	4	2	5	3	2	Sì	NO
10	F	44	3	Sì	0	10	10	7	3	7	6	1	8	4	4	Sì	NO
media		48,2	13,3				9,2	6,3	2,9	7,5	4,9	2,6	9,1	5,4	3,7		6/10 NEG
DS		9,1	16,5				0,9	1,6	1,5	0,7	1,4	1,4	1,7	1,9	1,9		
p									0,0001			< 0,0001			0,0002		0,0017
SED									0,6			0,5			0,8		0,16

TAB. 2

Gruppo A.

PZ	GEN	ETÀ (anni)	DG (mesi)	TP FARM	n° MESO	n° AGO	NRS 1	NRS 2	delta NRS	AD 1	AD 2	delta AD	DEP 1	DEP 2	delta DEP	INSON 1	INSON 2
1	F	69	84	Sì	5	10	9	4	5	8	4	4	5	2	3	Sì	NO
2	F	55	0	NO	6	10	10	7	3	8	5	3	10	8	2	Sì	Sì
3	F	55	6	Sì	6	10	9	3	6	6	4	2	5	2	3	Sì	NO
4	F	66	144	Sì	6	10	10	4	6	8	4	4	8	3	5	Sì	NO
5	F	52	6	Sì	4	10	10	7	3	7	4	3	10	7	3	Sì	Sì
6	F	49	12	Sì	6	10	10	5	5	8	4	4	10	7	3	Sì	NO
7	M	50	0	NO	4	10	10	6	4	6	3	3	10	7	3	Sì	NO
8	F	72	0	Sì	4	10	10	7	3	6	4	2	10	8	2	Sì	Sì
9	F	56	24	NO	4	10	10	3	7	7	3	4	10	5	5	Sì	NO
10	M	46	0	NO	6	10	10	3	7	7	3	4	10	3	7	Sì	NO
media		57	27,6				9,8	4,9	4,9	7,1	3,8	3,3	8,8	5,2	3,6		7/10 NEG
DS		8,9	48,3				0,4	1,7	1,6	0,9	0,6	0,8	2	2,5	1,6		
p									< 0,0001			< 0,0001			0,0026		0,0002
SED									0,56			0,34			1,03		0,15

TAB. 3

Gruppo B.

Legenda:

PZ = paziente; **GEN** = genere; **F** = femmina; **M** = maschio; **DG** = diagnosi; **TP FARM** = terapia farmacologica con antidepressivi o antiepilettici; **n° MESO** = numero sedute di Omeosiniatria a cui è stato sottoposto il paziente; **n° AGO** = numero sedute di Agopuntura a cui è stato sottoposto il paziente; **NRS 1** = severità del dolore prima dell'inizio del trattamento; **NRS 2** = severità del dolore alla fine del trattamento; **AD 1** = aree dolorose prima dell'inizio del trattamento; **AD 2** = aree dolorose alla fine del trattamento; **DEP 1** = severità della Depressione prima dell'inizio del trattamento; **DEP 2** = severità della Depressione alla fine del trattamento; **INSON 1** = presenza di insonnia prima dell'inizio del trattamento; **INSON 2** = presenza di insonnia alla fine del trattamento; **DS** = deviazione standard; **SED** = errore standard della differenza tra medie.

rosa), non sono risultate essere predittive in modo significativo della variabilità di alcuno dei principali *target* terapeutici considerati (dolore, Depressione, insonnia).

Tuttavia, i pazienti che praticavano con regolarità esercizi di *stretching*/yoga dolce/ginnastica posturale hanno riferito la sensazione di trarre un giovamento maggiore rispetto a quelli che non li attuavano.

– Analogamente, nei pazienti che hanno corretto l'alimentazione, limitando o eliminando principalmente i lievitati e i dolci, si sono registrati miglioramenti più consistenti della sintomatologia algica e dell'astenia.

Al contrario, situazioni stressanti dal punto di vista psico-emotivo o fisico, come il dover svolgere lavori manuali pesanti e ripetitivi, hanno determinato una regressione, anche se parziale, dei risultati positivi ottenuti nei 2 Gruppi.

DISCUSSIONE

Considerato il notevole impatto clinico della FMS, la difficoltà nell'effettuare una diagnosi precoce e nell'individuare un trattamento adeguato, sarebbe rilevante e di grande interesse riuscire ad individuare una strategia terapeutica efficace o poter eventualmente standardizzare una procedura base per identificare dei Sottogruppi di pazienti, per i

quali sia preferibile un trattamento rispetto ad un altro.

– Questo era lo scopo dello studio; nonostante esso sia ancora in corso, i dati disponibili permettono già di confermare l'efficacia sia dell'Agopuntura sia della BrSM e di MD-Tissue nel migliorare l'impatto nella vita quotidiana dei pazienti FMS.

Va precisato che in questo studio, a differenza della maggior parte di quelli presenti in letteratura, è stato effettuato un trattamento personalizzato per quanto riguarda la scelta dei punti di Agopuntura (sulla base della diagnosi sec. la Medicina Tradizionale Cinese), per il numero di aghi e la forza della stimolazione manuale utilizzati (considerando la sensibilità/reattività del singolo paziente) e, infine, per l'associazione di altri farmaci BrSM da aggiungere allo schema base comune (secondo la predominanza di un sintomo sistemico o di una sede particolarmente dolorosa).

– Questa mancata standardizzazione del trattamento, se da un lato è un limite, è assolutamente necessaria nella pratica clinica, considerata l'eterogeneità della presentazione clinica della FMS e l'unicità di ogni singolo paziente come individuo, nella sua storia anamnestica fisiologica e patologica, così come nella sua sensibilità ai vari trattamenti.

Tutto questo, in aggiunta alla mancanza di test diagnostici oggettivi per la FMS, rende ancora più difficile l'allestimento di studi sulla FMS che rispondano pienamente ai criteri di scientificità; ritengo, comunque, molto importante ed utile la condivisione di trattamenti possibili ed efficaci per questa complessa patologia.

• Dai dati disponibili, è emerso in modo chiaro e statisticamente significativo che l'approccio integrato con i farmaci BrSM + Omeosiniatria ha **velocizzato il miglioramento dei sintomi**, in particolare il controllo del dolore, rispetto al Gruppo trattato con la sola Agopuntura, in cui il beneficio si è rilevato più evidente a distanza di tempo.

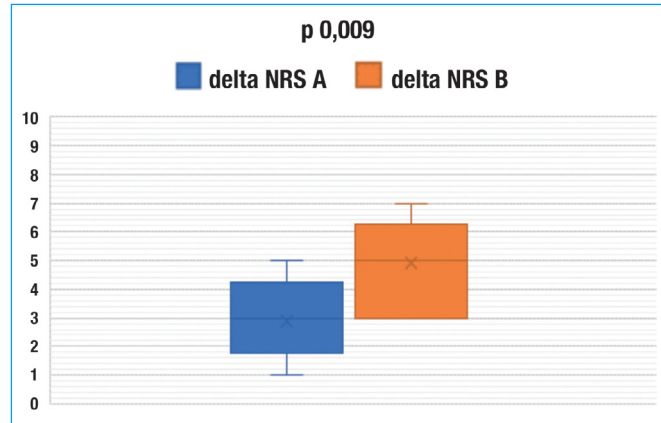


FIG. 5

Confronto tra le variazioni dei livelli di dolore, valutato con scala NRS, dall'inizio alla fine dello studio, nel Gruppo A (delta NRS A) e nel Gruppo B (delta NRS B).

– La differenza è statisticamente significativa (p 0,009).

L'iniezione nei TP principali ha permesso di sfruttare direttamente, nelle sedi più interessate dal dolore, l'effetto antinfiammatorio e antalgico di Arnica Heel Complex, potenziato dalla combinazione con MD-Tissue ed i suoi effetti migliorativi sul dolore associato al movimento.

Inoltre, l'assunzione domiciliare e continuativa di Galium-Heel® ha permesso la rimozione delle tossine accumulate nella matrice extracellulare, anche per i numerosi antidolorifici e psicofarmaci assunti dai pazienti FMS nella ricerca di un sollievo dai sintomi ed ha predisposto l'organismo ad una maggiore risposta ai farmaci BrSM e all'Agopuntura.

Infine, va considerato il contributo di Cuprum-Heel, per la sua azione miorelassante sulla muscolatura striata e liscia.

– Data l'assenza di effetti collaterali significativi in entrambi i Gruppi, ad eccezione di piccoli ematomi o reazioni

locali transitorie nelle sedi di iniezione omeosiniatria o in alcuni dei punti trattati con Agopuntura, si può affermare che l'Agopuntura e la BrSM si confermano due terapie utili e sicure per il trattamento della FMS.

La minor risposta positiva, per quanto concerne il dolore, nei pazienti che non avevano risolto i problemi di insonnia e/o non avevano migliorato lo stato depressivo, è da attribuire, probabilmente, al fatto che queste due condizioni amplificano la sensibilità dolorosa ed aumentano lo stato infiammatorio di basso grado.

Anche nei pazienti trattati con antidepressivi, per lo più antiserotoninergici, si è osservato una minor riduzione della severità del dolore, probabilmente per l'interferenza di questi farmaci con gli effetti antalgici attivati dall'Agopuntura e dall'Omeosiniatria.

È noto che l'andamento della patologia ed il controllo della sintomatologia del-

	GRUPPO A	GRUPPO B	p value
DELTA NRS media (± DS)	3 (± 1,5)	5 (± 1,6)	0,009
DELTA AD media (± DS)	2,6 (± 1,4)	3,3 (± 0,8)	0,178
DELTA DEP media (± DS)	3,7 (± 1,7)	3,6 (± 1,6)	0,899
INSONNIA	Risolta in 6	Risolta in 7	0,660

TAB. 4

Confronto tra le variazioni (delta), nei 2 Gruppi, tra inizio e fine del trattamento per: dolore valutato con scala NRS (delta NRS), aree interessate dal dolore (delta AD), Depressione (delta DEP), presenza o meno di insonnia. DS = deviazione standard.

la FMS non dipendano unicamente dalla terapia effettuata, bensì siano influenzati anche dalla presenza e persistenza di fattori stressanti esterni, dalle condizioni atmosferiche (in particolare freddo e/o umidità), dall'esercizio di una professione che preveda un'usura fisica, dal praticare o meno esercizi di allungamento e potenziamento muscolare con regolarità e dall'evitare una dieta proinfiammatoria.

– Per questo motivo è bene educare i pazienti a modificare e correggere il più possibile il proprio stile di vita, promuovendo un'attività fisica regolare (sottosoglia) e modificare l'alimentazione quando necessario, raccomandando di evitare soprattutto grassi, lievitati e dolci.

CONCLUSIONI

Da questo studio emerge che l'Agopuntura, la BrSM e l'Omeosiniatria risultano essere valide opzioni terapeutiche complementari nei casi di FMS, con una buona tollerabilità e un buon profilo di sicurezza.

La loro associazione permette, inoltre, un più rapido e significativo controllo del dolore nel breve periodo.

– Un valido protocollo BrSM di base, ripetibile in tutti i pazienti FMS, può essere il seguente: drenaggio connettivale con Galium-Heel® (40 gtt/die per os x 2 mesi), associato a terapia sintomatica, antinfiammatoria e antidolorifica, costituita da Cuprum-Heel (1 cps sublinguale x 3 vv/die x 30 gg; in seguito 1 cps x 2 vv/die x altri 30 gg) e MD-Tissue miscelato con Arnica Heel Complex, da somministrare in Omeosiniatria per 4-6 sedute (secondo la sintomatologia riferita) nei principali TP muscolari del cingolo scapolare, ai lati della colonna vertebrale e a livello del bacino.

Il trattamento dell'insonnia e della Depressione, oltre alla correzione dello stile vita, promuovendo un'attività fisica regolare e una dieta antinfiammato-

ria, sono importanti in tutti i pazienti, ma in particolare in quelli affetti da FMS al fine d'ottenere una miglior risposta clinica. ■

Bibliografia

1. Goldenberg D.L. – Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. UpToDate; **2022**.
2. Wolfe F. et Al. – 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Seminary on Arthritis and Rheumatism. **2016** Dec; 46(3):319-329.
3. Plesner K.B., Vaegter H.B. – Symptoms of Fibromyalgia According to the 2016 Revised Fibromyalgia Criteria in Chronic Pain Patients Referred to Multidisciplinary Pain Rehabilitation: Influence on Clinical and Experimental Pain Sensitivity. J Pain. **2018** Jul;19(7):777-786.
4. Weir P. et Al. – The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. J Clin Rheumatol. **2006** Jun;12(3):124-8.
5. Goldenberg D.L. – Pathogenesis of fibromyalgia. UpToDate; **2023**.
6. Harris R.E. et Al. – Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. J Neurosci. **2007** Sep 12;27(37):10000-6.
7. Foerster B.R. et Al. – Reduced insular gammaaminobutyric acid in fibromyalgia. Arthritis Rheum. **2012**; 64(2): 579-83.
8. Feraco P. et Al. – Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. AJNR Am J Neuroradiol. **2011** Oct; 32(9): 1585-90.
9. Moldofsky H. – The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. Rheum Dis Clin North Am **2009**; 35:275.
10. Uçeyler N. et Al. – Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. BMC Musculoskelet Disord **2011**; 12:245.
11. Staud R. – Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol **2011**; 25:155.
12. Travell J., Rinzler S.H. – The Myofascial Genesis of Pain. Postgrad Med 11:425-434; **1952**.
13. Milani L. – Omeosiniatria e trigger miofasciali: un'accoppiata vincente. Prima parte. La Med. Biol. **2003**/2; 31-41.
14. Melzack R. – Relation of myofascial trigger points to acupuncture and mechanisms of pain. Arch. Phys. Med. Rehabil. 62: 114-7; **1981**.
15. Bauer J., Heine H. – Punti di agopuntura e fibromialgia. Possibilità di intervento chirurgico. La Med. Biol. **1999**/7; 17-22.
16. Bistevins R. et Al. – Structure and ultrastructure of mechanoreceptors at the human muscotelodineous junction. Arch. Phys. Med. Rehabil. 62: 74-83; **1981**.
17. Milani L. – Omeosiniatria e trigger miofasciali: un'accoppiata vincente. Seconda parte. La Med. Biol. **2003**/7; 29-41.
18. Wolfe F. et Al. – The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. **1990**; 33: 160-72.
19. Wolfe F. – The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. Ann Rheum Dis. **1997**; 56: 268-71.
20. Wolfe F. et Al. – The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research. **2010**; 62 (5): 600-610.
21. Macfarlane G.J. et Al. – EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. **2017**; 76: 318-328.
22. Lesley M. et Al. – AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. The Journal of Pain. **2019**; 20 (6): 611-628.
23. Goldenberg D.L. – Treatment of fibromyalgia in adults. UpToDate; **2024**.
24. Schweiger V. et Al. – Comparison between Acupuncture and Nutraceutical Treatment with Migratens® in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Randomized Clinical Trial. Nutrients. **2020** Mar 19;12(3):821.
25. Deare J.C. et Al. – Acupuncture for treating fibromyalgia (Review). Cochrane Reviews on Acupuncture. Mar **2018**.
26. Karatay S. et Al. – Effects of acupuncture treatment on fibromyalgia symptoms, serotonin, and substance P levels: a randomized sham and placebo-controlled clinical trial. Pain Med. Vol. 19, Issue 3, 615-628; Mar **2018**.
27. Iannuccelli C. et Al. – Pain modulation in patients with fibromyalgia undergoing acupuncture treatment is associated with fluctuations in serum neuropeptide Y levels. Clin Exp Rheumatol. **2017**; 105 (3): 81-85.
28. Zijlstra F.J. et Al. – Anti-inflammatory actions of acupuncture. Mediators Inflamm. **2003** Apr;12(2):59-69.
29. Boehma K. et Al. – Homeopathy in the treatment of fibromyalgia. A comprehensive literature-review and meta-analysis. Complement Ther Med. **2014** Aug;22(4):731-42.
30. Laffranchi A. et Al. – Mesoterapia con Procaimum compositum e Colocynthis-Homaccord nel dolore cronico e nella fibromialgia non responsivi a trattamenti convenzionali. La Med. Biol. **2017**/7; 23-7.
31. Del Proposto G. – Razionale di efficacia di Galium-Heel®, Arnica Comp. Heel® e Zeel® T nella terapia delle artrosi delle grandi articolazioni. La Med. Biol., **2010**/1; 35-8.
32. Milani L. – Cuprum-Heel®. Backstage di un farmaco omotossicologico a specifica attività

- spasmolitica. Prima Parte. La Med. Biol., **2011**/2; 29-38.
33. Milani L. – Cuprum-Heel®. *Backstage* di un farmaco omotossicologico a specifica attività spasmolitica. Seconda Parte. La Med. Biol., **2011**/3; 25-36.
34. Guidi E. – Trattamento di patologie osteo-articolari con Collagen Medical Devices e Arnica Heel Complex. La Med. Biol., **2023**/3; 23-31.
35. Randelli F. et Al. – Caratterizzazione del *turnover* del collagene in tenociti umani coltivati su matrice di collagene MD-Tissue. La Med. Biol., **2018**/4; 67-68.
36. Milani L. – Arnica comp.-Heel. Dalle Materie Mediche Omeopatiche alla Biologia molecolare e alla Genomica. La Med. Biol., **2018**/4; 39-54.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **13, 15, 17, 30, 31, 32, 33, 34, 35 e 36** sono consultabili in

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

Riferimento bibliografico

CASTELLANI C. – BrSM e Agopuntura, due valide opzioni complementari nella terapia della Fibromialgia.
– Una casistica personale.
La Med. Biol., **2025**/4; 39-49.

autore**Dott.ssa Cinzia Castellani**

– Specialista in Medicina Interna
– Medico esperto in Agopuntura, Auricoloterapia, Scienze Algologiche, Mesoterapia, Omeopatia, Omotossicologia e Medicine integrate

Poliambulatorio Specialistico Verona
Viale del Lavoro, 25/A
I – 37135 Verona



M. Pietra

RIASSUNTO

La Fibrillazione atriale è una anomalia del ritmo cardiaco non fatale, con eventuali implicazioni di morbidità importanti, che può colpire anche in età giovanile e in assenza di cardiopatia organica. La prevenzione è basata sulla terapia antiaritmica che, tuttavia, non presenta un'efficacia assoluta e, in alcuni casi, non è priva di complicanze iatrogene. Frequentemente si deve ricorrere all'ablazione con radiofrequenze del circuito aritmico, che tuttavia non sempre produce i risultati sperati e, soprattutto, non è scevra da complicanze. Si rende necessario ricercare nuove metodologie di prevenzione che possano associarsi, o eventualmente sostituire, quelle finora utilizzate.

– Scopo di questo *trial* è studiare il comportamento clinico del paziente sottoposto a stimolo neuro-angiogenico con la neurotrofina BDNF *low dose* dinamizzata (Guna-BDNF) e di porre le basi per approfondimenti futuri sulla capacità, sinergica al trattamento antiaritmico convenzionale, di stabilizzare l'attività elettrica atriale mediante una possibile regressione della fibrosi stessa (Vicariatione Regressiva della malattia).

PAROLE CHIAVE

FIBRILLAZIONE ATRIALE, GUNA-BDNF, INVECCHIAMENTO CEREBRALE, FIBROSI, ANGIOGENESI, INFIAMMAZIONE, SISTEMA IMMUNITARIO, HOLTER ECG, LOOP RECORDER, RMN CARDIACA, ECOCOLORDOPPLER CARDIACO, STRAIN ATRIALE

SUMMARY: Atrial fibrillation is a non-fatal heart rhythm anomaly, with possible important morbidity implications, which can affect even young people and in the absence of underlying organic heart disease. Its prevention is based on antiarrhythmic therapy which, however, is not completely effective and, in some cases, is not without iatrogenic complications.

It is frequently necessary to resort to the technique of radiofrequency ablation of the arrhythmic circuit which, however, does not always produce the desired results and, above all, is not free of complications. It is therefore necessary to seek new prevention methodologies that can be combined with, or possibly replace, those used so far.

– The aim of this study is to see the clinical behavior of the patient subjected to neuro-angiogenic stimulus with the dynamized low dose neurotrophin BDNF (Guna-BDNF) and to lay the foundations for future investigations on the ability, synergistic with conventional antiarrhythmic treatment, to stabilize the atrial electrical activity through a possible regression of the fibrosis itself (Regressive Vicariance of the disease).

KEY WORDS: ATRIAL FIBRILLATION, GUNA-BDNF, BRAIN AGING, FIBROSIS, ANGIOGENESIS, INFLAMMATION, IMMUNE SYSTEM, HOLTER ECG, LOOP RECORDER, CARDIAC MRI, CARDIAC COLOR DOPPLER ULTRASOUND, ATRIAL STRAIN

RUOLO DEL BDNF NEL CONTROLLO DELLE RECIDIVE DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

ROLE OF BDNF IN CONTROLLING RECURRENCES OF ATRIAL FIBRILLATION

INTRODUZIONE

La **Fibrillazione atriale (FA)** è una anomalia del ritmo cardiaco non fatale, con eventuali implicazioni di morbidità importanti, che può colpire anche in età giovanile e in assenza di cardiopatia organica (1,2).

La prevenzione è basata sulla terapia antiaritmica che, tuttavia, non presenta un'efficacia assoluta e, in alcuni casi, non è priva di complicanze iatrogene.

Frequentemente si deve ricorrere all'ablazione del circuito aritmico con radiofrequenze (3,4) che, tuttavia, non produce sempre i risultati attesi e, soprattutto, non è scevra da complicanze. Si rende quindi necessario ricercare

nuove metodologie di prevenzione che possano associarsi, o eventualmente sostituire, quelle finora utilizzate.

Nei pazienti con FA parossistica alcuni fattori scatenanti, definiti “*trigger*”, sembrano svolgere un ruolo fondamentale. – Recenti evidenze suggeriscono che l'attività focale rapida presente alla giunzione tra le vene polmonari e l'atrio sinistro, a livello del legamento di Marshall, o alla giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro, svolga un ruolo critico nell'innescare della FA.

Tuttavia, perché l'aritmia sia mantenuta negli atri, è necessario il coinvolgimento di una massa critica atriale (5-7).

– Un fattore poco considerato è il ruolo del Sistema Nervoso Autonomo (SNA)

FIG. 1



e, in particolare, la sua funzione pro-aritmica.

Questo effetto sulla refrattarietà atriale è stato osservato sia durante un incremento nella lunghezza del ciclo atriale secondario ad attivazione vagale, sia durante un accorciamento della lunghezza del ciclo atriale secondario ad attivazione simpatica (8,9).

Un metodo semplice che permette la valutazione del SNA e la sua relazione con la FA è l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) effettuata sul periodo di ritmo sinusale che precede l'innescio dell'aritmia nelle registrazioni Holter ECG.

I dati a disposizione hanno permesso di concludere che uno spostamento del bilancio autonomico, con **diminuzione del tono vagale e moderato incremento del tono simpatico**, è caratteristico del periodo immediatamente precedente l'innescio di FA.

– In Medicina Bioregolatoria dei Sistemi (BrSM) la FA occupa le Fasi più complesse della malattia, come espresso nella Tavola delle 6 Fasi.

La FA è una patologia fortemente spostata a destra poiché interessa le Fasi Cellulari della malattia, in particolare la Fase di Degenerazione (fibrosi) che spesso è conseguenza di un danneggiamento permanente in grado di produrre una diminuzione delle funzioni e delle alterazioni strutturali (10,11).

– Questo processo patologico si realizza oltre la matrice, all'interno delle cellule; il suo quadro morfologico è caratterizzato da modificazioni della struttura e della suddivisione cellulare del Tessuto stesso.

Dal punto di vista clinico la degenerazione di un Tessuto (ed in seguito di un organo) evidenzia una diminuzione delle sue funzioni.

La degenerazione può essere considerata come una forma di passaggio verso la De-differenziazione e si distingue da questa in quanto è ancora presente una gerarchia ordinata nell'organo interessato.

– Scopo di questo studio è studiare il comportamento clinico del paziente sottoposto a stimolo neuro-angiogenico con la **neurotrofina BDNF low dose dinamizzata (SKA)** e di porre le basi per approfondimenti futuri sulla capacità, sinergica al trattamento antiaritmico convenzionale, di stabilizzare l'attività elettrica atriale mediante una possibile regressione della fibrosi stessa (Vicariazione Regressiva della malattia).

SIGNIFICATO DI “CUORE”

Nell'antichità classica il Cuore era ritenuto la sede della memoria.

– Il verbo “ricordare” deriva infatti dal verbo latino “recordari” e questo dal sostantivo “cōr”, Cuore inteso come sede della memoria (con prefisso re- ad indicare movimento contrario).

Quindi, propriamente, “rimettere nel Cuore”, cioè nella memoria.

Ancora oggi l'espressione “a memoria” si traduce con “par coeur” in francese e “by heart” in inglese (“coeur” e “heart” significano “Cuore”).

Ogni forma di guarigione passa per il Cuore, affermano i Saggi di tutti i tempi (12,13).

Nella Medicina tradizionale cinese il Cuore rappresenta l'Imperatore che svolge i compiti di governare i vasi e il sangue e ospitare lo Shen, la mente.

– Il Cuore è l'organo che permette l'integrazione tra corpo e spirito, crea le connessioni tra centro e periferia, porta alla coscienza le sensazioni esteroceptive, enterocettive, propriocettive, realizza l'esperienza unitaria di sé stessi e della propria vita.

Per la Medicina taoista il “Cervello” è nel Cuore poiché in esso *abita* lo Shen, la coscienza organizzatrice in grado di tenere in equilibrio lo psichismo di tutti gli altri organi.

Lo Shen è tutto ciò che permette l'espressione delle funzioni cognitive superiori, come la **coscienza di sé**, il **ragionamento**, la **capacità di giudizio**, la **consapevolezza**, il **pensiero**, l'**intelligenza**. Dalla sua funzione integrante nascono **intuizione** e **saggezza**.

– Studi recenti di Neurocardiologia sui circuiti di comunicazione tra Cuore e Cervello confermerebbero questa antica intuizione cinese.

La presenza di neuroni nel Cuore *spiega* la presenza di una “mente” che non serve solo ad avviare e mantenere il battito cardiaco, ma anche ad inviare segnali di armonia a tutte le strutture corporee. Il Cuore possiede una rete di decine di migliaia di neuroni in grado di contenere percezioni proprie, memorizzare informazioni provenienti dall'esterno e dall'interno ed inviare segnali al Cervello.

– Il Cuore è anche una piccola “fabbrica” di ormoni; infatti possiede una riserva di **adrenalina** e **dopamina** da utilizzare secondo necessità e produce l'**ormone natriuretico** che regola la funzione dei vasi, del rene e della ghiandola surrenale modulando la pressione arteriosa; contiene alte dosi di **ossitocina**, l'ormone dell'amore, che si libera nel sangue durante il parto, l'allattamento, il corteggiamento e l'orgasmo.

Inoltre, genera un campo elettromagnetico (CEM) 60 volte superiore per ampiezza e 5000 volte superiore per forza a quello generato dal Cervello; pertanto è il magnete più potente dell'organismo con linee di forza che si dispiegano tra polo nord, lo Yin, e polo sud, lo Yang, così come i medici taoisti avevano intuito.

Ciascun battito cardiaco trasmette sangue e conoscenze, apre circuiti neurologici, ormonali, immunitari, emozionali e – soprattutto – comportamentali, influenzando la salute fisica e mentale.

COERENZA DEL CUORE

In Fisica il concetto di coerenza è utilizzato per descrivere l'interazione tra Sistemi oscillatori che entrano in fase.

– In Fisiologia si parla di coerenza cardio-psicologica quando i Sistemi dotati di attività ritmica, come il Sistema Cardiovascolare, il Sistema Respiratorio, il Sistema Nervoso, il Sistema Endocrino, il Sistema Immunitario e vari sotto-Sistemi, operano in sincronia.

Coerenza biologica non significa che tutti i Sistemi si attivano nello stesso momento ma, come in una orchestra, ciascuno svolge la propria specifica attività rimanendo in sintonia.

In questa orchestra il Cuore è il direttore, poiché in grado d'innescare la "coerenza" di base, per la costituzione di una compagnia ordinata e coordinata.

Ogni Sistema energetico adotta la configurazione che richiede il minor dispendio di energia; pertanto, tutti i Sistemi oscillatori dell'organismo entrano in risonanza; le molecole di cui sono costituiti gli organi comunicano con la minima energia possibile con l'aiuto del campo elettromagnetico del Cuore (14).

– La frequenza cardiaca esprime un valore medio che rappresenta il numero dei battiti al minuto.

Il tempo che intercorre tra un battito e l'altro, tra i due picchi R-R di un tracciato ECG, non è costante; questa irregolarità viene definita **variabilità cardiaca (Heart Rate Variability, HRV)**, indice di vitalità del Cuore ma anche di prognosi in alcune patologie come l'Infarto miocardico e le Aritmie cardiache.

La HRV rappresenta la capacità del Cuore di adattarsi rapidamente ai cambiamenti fisiologici del ritmo respiratorio in corso di stati emozionali, ansia, stress, attività fisica, sonno o rilassamento.

I principali fattori che influenzano la variabilità cardiaca sono: lo *jing* (la genetica), l'età (gli anni riducono l'HRV), la forma fisica ed una sana attività aumen-

tano la variabilità cardiaca e mettono in fase il Cuore; lo stile di vita, le droghe, il tabacco e gli eccessi alimentari sono fattori di rischio anche per l'HRV.

Un individuo sano possiede un buon grado di variabilità cardiaca, ossia un buon grado di adattabilità psicofisica ai cambiamenti imprevedibili della propria vita.

– L'Agopuntura è una tecnica terapeutica che riesce a ripristinare la coerenza cardiaca. L'uso in Agopuntura del punto *Neiguan* (**6 MC**) (**FIG. 1**) è sicuramente più conosciuto in Occidente per il controllo della nausea e del vomito; tuttavia la stimolazione del punto *Neiguan* è anche efficace nel trattamento di patologie cardiovascolari, come le turbe del ritmo e le turbe del flusso vascolare coronarico.

La HRV in coerenza è un indicatore di benessere psicofisico ed è un indice perfettamente misurabile con apposite apparecchiature.

È stato rilevato che, quando la HRV è in fase, migliorano le *performance* cognitive, e soprattutto vengono sperimentate emozioni positive come gioia, apprezzamento, gratitudine e amore.

Gli effetti della coerenza elettromagnetica del Cuore si apprezzano anche nel controllo dell'Ansia, della Depressione, nell'abbassamento dei valori pressori, nella guarigione più veloce delle ferite, nella rapidità di apprendimento e di memorizzazione, nella stimolazione del Sistema Immunitario, nella regolarizzazione dei cicli ormonali e nella massimizzazione del piacere fisico e mentale.

Studi scientifici effettuati c/o *Heart-MATH Institute* (California - USA) hanno dimostrato che il campo elettromagnetico (CEM) riesce ad influenzare il DNA anche a distanza di alcuni metri.

FIBRILLAZIONE ATRIALE – DEFINIZIONE

La FA è un'aritmia che insorge negli atri (aritmia sopraventricolare) ed è caratterizzata dalla perdita di ogni attività elet-

trica atriale organizzata, mentre si riconosce un'attività elettrica atriale caotica e irregolare che determina la perdita della funzione meccanica di contrazione atriale (15,16).

Nei Paesi occidentali colpisce circa il **2%** della popolazione ed è un importante fattore di morbosità e di mortalità, aumentando il rischio di sviluppare un evento tromboembolico del 4,5%/anno.

Si stima che la probabilità di eventi fatali nei pazienti con FA, rispetto a chi non ne è colpito, sia di 1,5 volte nel maschio e di 1,9 volte nella femmina.

Si tratta di una condizione clinica che incide in modo progressivo con l'aumentare dell'età (17-20) ed è spesso associata all'**Iipertensione arteriosa** (50-65%), al **Diabete mellito** (15-20%) e all'**Iipertiroidismo** (15%).

La prevalenza della FA nei principali *trial* clinici sull'insufficienza cardiaca varia dal **9,6%** (studio SOLVD - *Studies of Left Ventricular Dysfunction*) al **49,8%** (studio *Consensus*).

È responsabile di *Ictus cerebri* con una percentuale che varia dal **15** al **18%**; tale rischio aumenta con l'aumentare dell'età (21) se associato a Valvulopatia mitralica (22,23).

NEUROTROFINE CEREBRALI – IL BDNF

Nell'uomo, dopo la neurotrofina NGF, sono state scoperte altre tre **neurotrofine (NT)**: BDNF, NT3 e NT4.

Il **BDNF** maturo è una proteina costituita da 119 aminoacidi che condivide il 50% delle sequenze amminoacidiche con le altre tre NT (24-27); viene codificato da un gene localizzato nel cromosoma 11 (28,29) e sintetizzato all'interno del reticolo endoplasmatico neuronale come complesso PRE-PRO-BDNF che, a propria volta, migra nell'Apparato del Golgi.

– La porzione PRE subisce un taglio proteolitico all'interno del reticolo endoplasmatico della cellula nervosa per es-

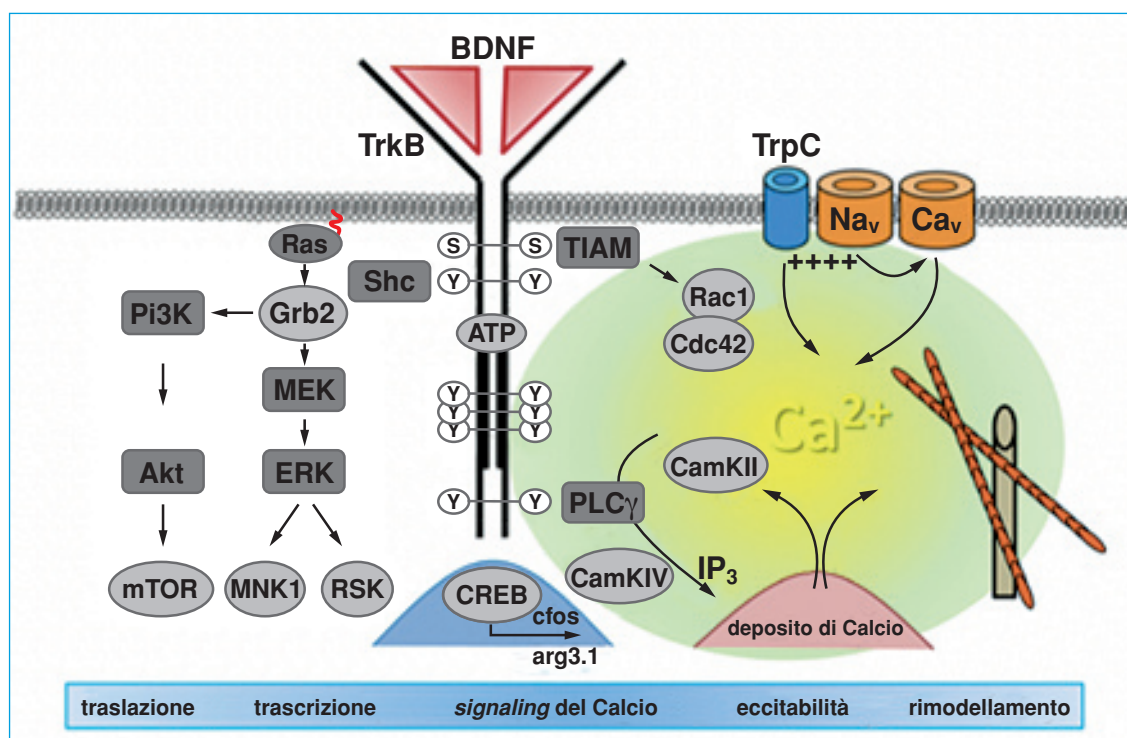


FIG. 2

Raffigurazione schematica riassuntiva delle Vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono il BDNF e il recettore TrkB nella regolazione della differenziazione neuronale e della plasticità sinaptica (fonte: Sasi M. et Al., 2017. In Uberti F. and Molinari C. – BDNF diluito e dinamizzato contro l'invecchiamento cerebrale. La Med. Biol., 2018/4; 13-23).

sere successivamente scisso dalla porzione PRO grazie all'azione di enzimi presenti sia nel comparto intracellulare sia in quello extracellulare. Qualora non si verificasse quest'ultima scissione non si formerebbe BDNF maturo ma un suo precursore ad effetto potenzialmente neurotossico (come riscontrato nella Malattia di Alzheimer-Perusini) (30,31).

Ciascuna neurotrofina si lega ad uno o più recettori Tropomiosina-Kinasici, membri della famiglia delle Tirosina-Kinasasi (TrKs) che attivano una grande varietà di segnali intracellulari, tra cui la fosforilazione di AMP ciclico (32).

– In particolare, il BDNF lega ed attiva, a livello pre-sinaptico e post-sinaptico,

due recettori transmembrana differenti (probabilmente formati in tempi diversi nel corso di evoluzione) (33): uno ad alta affinità (**TrkB**) (FIG. 2) e l'altro appartenente alla superfamiglia TNF (*Tumor Necrosis Factor*), il **p 75**, a bassa affinità.

TrkB viene espresso da un singolo gene, ma esiste in quattro distinte isoforme: il

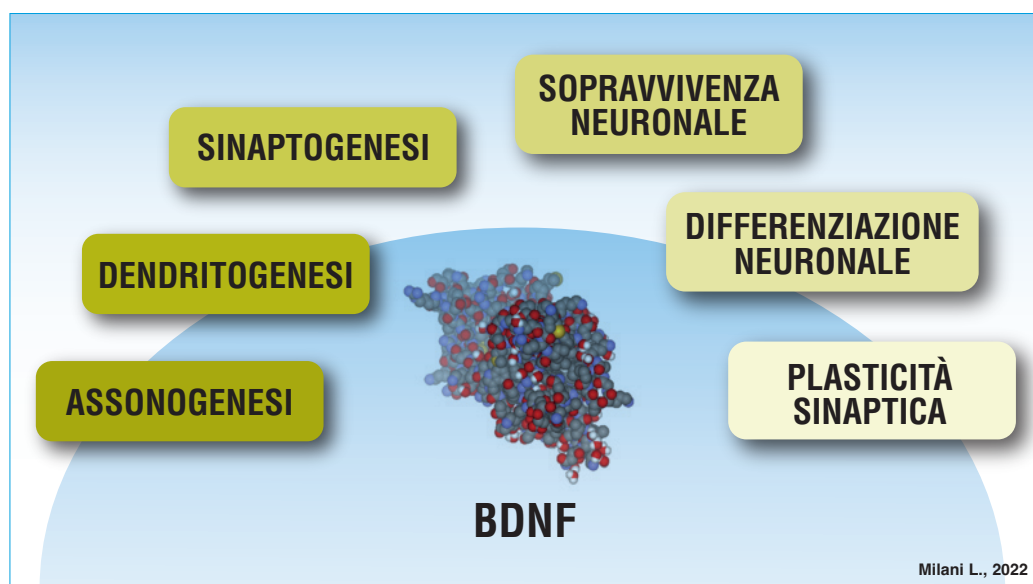
FIG. 3

BDNF

– Principali attività biologiche

(fonte: Milani L. – BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor –

Uno straordinario e potente regolatore maestro del Cervello. La Med. Biol., 2022/1; 3-14).



Milani L., 2022

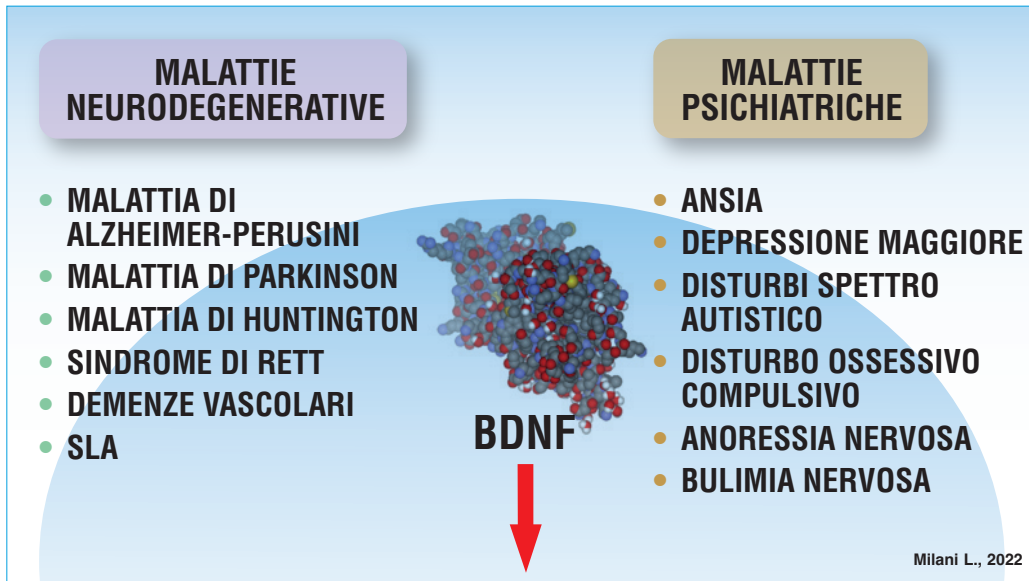


FIG. 4

Una serie numerosa di Malattie neurodegenerative e psichiatriche trovano la loro insorgenza nella diminuzione di BDNF a livello cerebrale

(fonte: Milani L. – BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor – Uno straordinario e potente regolatore maestro del Cervello. La Med. Biol., 2022/1; 3-14).

recettore a lunghezza intera e le versioni tronche, quali TrkB-T1, TrkB-T2 e TrkB-T3-4.

Il legame del BDNF al recettore TrkB innescava la sua dimerizzazione e la successiva fosforilazione dei residui di tirosina, con conseguente reclutamento di proteine adattatrici per attivare 3 vie di segnalazione intracellulari: MAPK, fosfatidilinositolo-3-chinasi e fosfolipasi C (PLC-c) (41,42) (FIG. 2).

– Nel neurone presinaptico il BDNF viene “impacchettato” in piccole vescicole dense che, attraverso il flusso assonico, giungono al piatto terminale del neurone (34).

Tra le numerose attività biologiche riconosciute al BDNF vi sono 1) sopravvivenza neuronale, 2) differenziazione neuronale, 3) sinaptogenesi, 4) plasticità sinaptica e 5) incremento dell’arborizzazione dendritica, conferendogli un ruolo di potente regolatore del Cervello, sia nella vita prenatale sia in quella post-natale (FIG. 3).

– Come noto, le funzioni cognitive normali dell’individuo adulto sono dipendenti da una plasticità neuronale che nel corso degli anni si inquina, soprattutto a causa della perdita delle spine dendritiche (38) consentendo un progressivo declino delle funzioni motorie vo-

lontarie e involontarie, dell’apprendimento, della memoria e del pensiero elaborativo-critico in molti anziani, a seguito di un processo neuro-infiammatorio che evolve in neuro-degenerazione (39,40) e/o nella aterosclerosi dei vasi cerebrali (Demenza vascolare) (FIG. 4).

Sebbene le NT siano prevalentemente implicate nello sviluppo del Sistema Nervoso, numerose osservazioni sperimentali hanno evidenziato come possano anche interfacciarsi con altre cellule non neuronali come le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, le cellule immunitarie e le cellule epiteliali in diversi organi ed Apparati.

Nello sviluppo dell’Apparato cardiovascolare, ad esempio, le NT sembrano essere essenziali per la corretta formazione del Cuore e la regolazione della crescita vascolare. Nella vita postnatale, questi fattori controllano la sopravvivenza delle cellule endoteliali, delle cellule muscolari lisce vascolari e dei cardiomiociti, regolando il processo di angiogenesi attraverso una produzione di tipo autocrino/paracrino.

Tra gli stimoli efficaci nell’aumentare la produzione di BDNF si annovera l’esercizio fisico; è stato osservato che l’effetto del BDNF non si riflette sulle aree coinvolte nell’Apparato locomotore, bensì in quelle relative alle funzioni cognitive

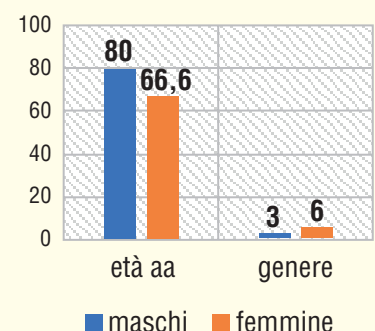
(43). I benefici dell’esercizio sono da considerare da una parte legati ai meccanismi che aumentano i livelli di BDNF attraverso i neurotrasmettitori, gli estrogeni, i corticosteroidi e l’IGF-1 (43) e dall’altra attraverso la stimolazione indiretta del processo di angiogenesi (44).

È stato, inoltre, documentato il ruolo del BDNF nella regolazione della forza di contrazione cardiaca indipendente dall’innervazione del Sistema Nervoso Autonomo.

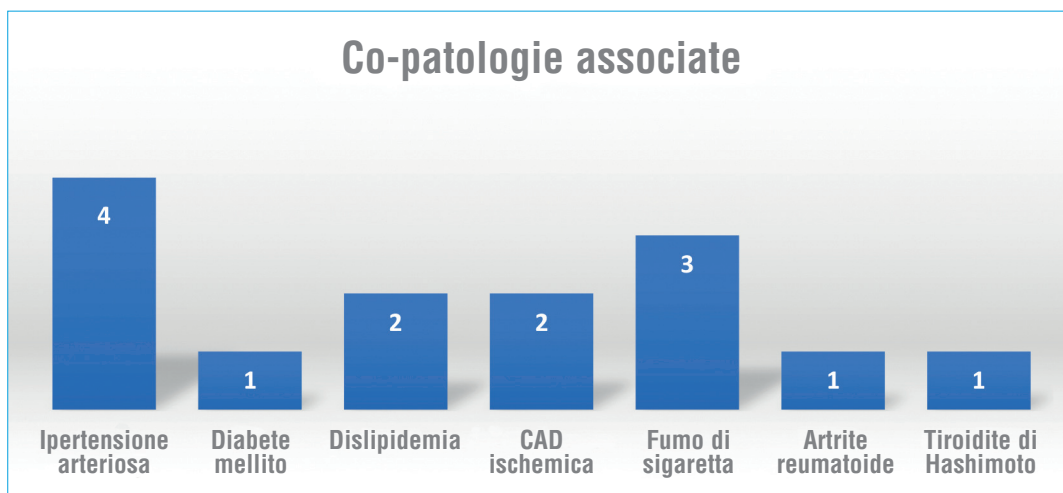
Questa funzione è mediata dal recettore TrkB.T1 troncato espresso nei cardiomiociti. La perdita di questo recettore altera l’azione di modulazione del segnale del Calcio e sarebbe responsa-

TAB. 1

Età media e genere della popolazione studiata



TAB. 2



bile della comparsa di Cardiomiopatia. – Questo fenomeno spiega anche la relazione tra i trattamenti chemioterapici ed i loro effetti cardiotossici: la chemioterapia distrugge diversi recettori, tra cui anche TrkB, diminuendo la capacità delle cellule di rispondere al BDNF nel circolo ematico.

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto su un campione di pazienti afferiti ad un ambulatorio di Cardiologia libero-professionale che presentava le seguenti caratteristiche cliniche:

- Aritmia totale da FA di tipo parossistico;
- assenza di Cardiopatia strutturale (Cardiopatia, Cardiomiopatia primitiva, Valvulopatia) documentata o documentabile all'ecocardiografia transtoracica eseguita con metodiche standard ed applicando i protocolli ASE per le misure mono-bidimensionali e doppler;
- persistenza di un trattamento farmacologico standard che mostrasse stabilità del ritmo cardiaco da almeno 3 mesi.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del controllo del ritmo cardiaco nei pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici a cui veniva associato **Guna-BDNF** mediante la registrazione dei minuti mensili di FA con tre modalità di campionamento:

- sintomi riferiti dal paziente (*counselling* telefonico o durante il controllo clinico previsto nel protocollo);
- ECG dinamico secondo Holter delle 24 h;
- *Loop Recorder* non impiantabile per 7 giorni.

Il protocollo prevedeva di effettuare un *follow-up* clinico (visita cardiologica + ECG, Ecocolordoppler cardiaco, monitoraggio ECG 24 h oppure una registrazione ECG prolungata con sistemi *Loop Recorder* non impiantabili) al primo incontro e dopo 3 mesi dalla visita di arruolamento e di mantenere una sorveglianza sui sintomi (*counselling* telefonico) al 6° mese.

Un ulteriore monitoraggio ECG (24 h o *Loop Recorder*) era previsto al 12° mese; per il secondo anno di *follow-up* (al 15° e al 18° mese) è stato deciso di adottare la sola sorveglianza sul sintomo, mediante *counselling* telefonico.

– Come ultimo controllo, al 24° mese di *follow-up*, si è optato di ripetere il monitoraggio ECG (24 h oppure *Loop Recorder*).

– La popolazione campione era composta da **9 pazienti**, arruolati nel periodo compreso tra gennaio e settembre 2023.

La popolazione studiata era composta da **6 F e 3 M**; età media di 66,6 aa per la popolazione femminile e di 80 aa per quella maschile (TAB. 1).

La popolazione indagata è risultata dis-

omogenea anche per le co-patologie preesistenti (incluso il fumo di sigaretta).

Tra queste si è riscontrata dominante la presenza di Ipertensione arteriosa sistemica (4 pazienti); erano presenti inoltre Diabete mellito NID (1 paziente), Dislipidemia (2 pazienti), Cardiopatia ischemica (2 pazienti di cui 1 portatore di Tako Tsubo) e fumo di sigaretta (3 pazienti).

Tra le patologie preesistenti sono state riscontrate due patologie autoimmuni [Artrite reumatoide (1 caso) e Tiroidite di Hashimoto (1 caso)] (TAB. 2).

– Durante la valutazione clinica è stato proposto il protocollo di trattamento farmacologico costituito da **Guna-BDNF (20 gtt x 2 vv/die)** lontano dai pasti in associazione alla terapia antiaritmica standard (Amiodarone, Flecainide, Sotalolo); ai pazienti è stata offerta l'opportunità di essere inseriti nei *follow-up* di controllo dello studio osservazionale dopo aver compilato e firmato il relativo consenso informato.

La valutazione clinica è servita per stratificare il rischio cardio-embolico e per definire la strategia antiaritmica più opportuna per il tipo di paziente.

– Alcuni pazienti hanno ricevuto anche terapie di supporto sia al cardiopalmo sia alla reazione d'ansia indotta dal parossismo aritmico, soprattutto in occasione della visita di arruolamento (**Ignatia-Heel, Valerianaheel®, Guna-Se-**

rotonin, Guna-Melatonin, Fiori di Bach, Biancospino).

Questi medicinali sono stati prontamente sospesi sin dai primi controlli e non sono stati analizzati in termini statistici perché non somministrati uniformemente al campione considerato.

Nel monitorare il ritmo cardiaco sono stati adottati due strumenti di registrazione: Holter ECG standard delle 24 h e *Loop Recorder* non impiantabile (strumento che registra la traccia ECG su 3 derivazioni e permette la valutazione "quick look" di aritmie infrequenti).

Gli strumenti in dotazione presso lo studio erano Cardio Mem CM 100 XT (*Eumaco Health Care System*).

La misurazione delle dimensioni delle camere cardiache (valori monodimensionali, bidimensionali e volumetrici) (TAB. 3), la cinetica ventricolare sinistra globale e segmentaria, la funzione sistolica ventricolare sinistra globale (FE%) e segmentaria (MAPSE, s' al TDI di parete), la funzione diastolica ventricolare sinistra (rapporto E/A) e l'emodinamica dei singoli Apparat valvolari sono state indagate con la metodica Ecocolordoppler trans-toracico applicando le misure ASE standard ed utilizzando lo strumento in dotazione GE Logiq P9.

RISULTATI

L'analisi dei dati ha considerato principalmente il riscontro clinico, riferito e/o documentato, di recidive aritmiche in un *follow-up* di 24 mesi.

– Dai dati ricavati dall'indagine ecocardiografica relativa alla camera atriale si sono considerate solo le **dimensioni dell'atrio sinistro**, indice noto in letteratura internazionale come *marker* di *trigger* aritmico e dato utile per fornire uno degli strumenti di valutazione clinica nella scelta della strategia terapeutica farmacologica o interventistica.

Nel protocollo non era previsto l'uso dello *strain* atriale, metodica ecocardiografica in grado di misurare le alterazioni precoci della funzione atriale sinistra all'ECG che potrebbe fornire considerazioni cliniche indirette sul ruolo e sul beneficio di Guna-BDNF riguardo alla funzione atriale in riferimento ad una possibile regressione del suo grado di fibrosi (Vicariazione Regressiva).

– L'ictus ischemico rappresenta, come noto, una delle più frequenti cause di mortalità e di invalidità nella popolazione generale e, nonostante i progressi degli ultimi decenni, circa ¼ degli episodi sono ancora criptogenetici (45).

Esistono molte evidenze cliniche che attribuiscono alle anomalie strutturali dell'atrio sinistro, quali l'incremento di volume e la riduzione della funzione di *reservoir*, un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (46).

È dimostrato da tempo come due parametri misurati con lo *speckle tracking*, lo ***strain* dell'atrio sinistro (Laε)** e lo ***strain rate* atriale sinistro (LASR)** siano in grado di individuare precocemente la disfunzione atriale, anche in presenza di volumi normali (47).

– Recentemente è stato pubblicato uno studio che ha valutato la possibile associazione di questi due parametri ecocardiografici con il rischio di ictus ischemico (48) confermando che lo *strain* atriale è un marcatore molto precoce di disfunzione atriale sinistra (49) utile nella stratificazione del rischio tromboembolico per guidare la gestione

della terapia anticoagulante, soprattutto nei pazienti con indice CHA₂-DS₂-VASc score intermedio o basso, oppure coloro che presentavano episodi di FA parossistica di breve durata (50).

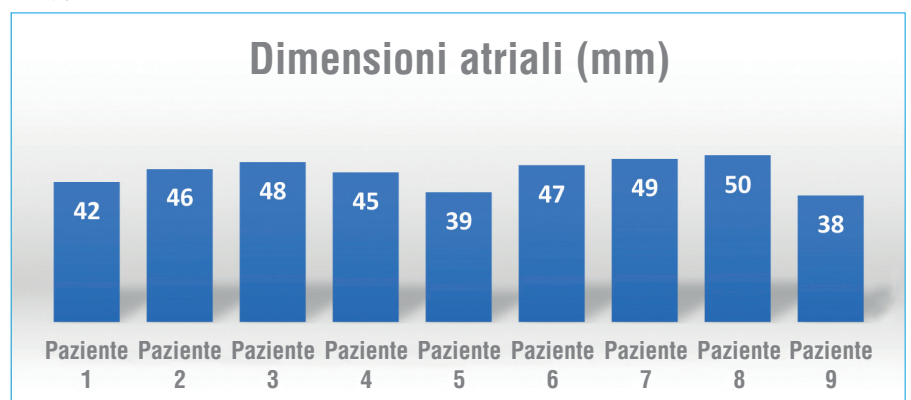
Anche l'analisi dei nostri dati non ha dimostrato un rapporto lineare tra le recidive aritmiche e le dimensioni atriali; ciò suggerisce di ripensare sia all'uso dello *strain* atriale sia della cardio RMN per poter meglio documentare la componente fibrotica atriale responsabile del *trigger* aritmico e guidare opportunamente la scelta terapeutica.

Il protocollo di studio è stato condotto in riferimento alle Linee Guida ESC 2020 per cui, in base alle caratteristiche cliniche del paziente, all'età, al numero di recidive ed alle co-patologie preesistenti, è stato scelto di usare come profilassi antiaritmica **Flecainide** oppure **Sotalolo** o, in alternativa, **Amiodarone**.

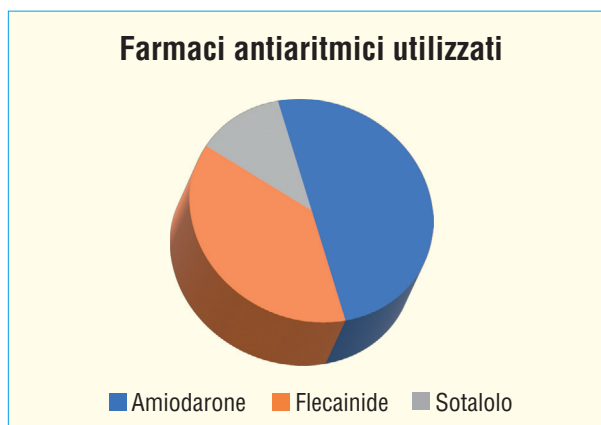
In tutti i pazienti è stato eseguito un tracciato ECG di controllo a distanza di 15 gg dall'inizio del trattamento; nei soggetti trattati con Amiodarone, sono stati dosati gli ormoni tiroidei (T3, T4, TSH) a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia al fine di monitorare un eventuale distiroidismo iatrogeno.

In due soli casi si è dovuto sostituire la terapia antiaritmica per inefficacia terapeutica o per comparsa di effetti collaterali (Flecainide vs Amiodarone e Amiodarone vs Sotalolo); in altri due casi, per comparsa di recidive aritmiche,

TAB. 3



TAB. 4



è stata potenziata la terapia con Flecainide.

Metà della popolazione di studio è stata trattata con Amiodarone e dell'altra metà i 2/3 sono stati sottoposti a trattamento con Flecainide e il terzo rimanente con Sotalolo (TAB. 4).

– Va segnalato che i dati sono stati analizzati senza poter disporre di una popolazione di controllo e pertanto non è stato possibile stabilire se e quanto la terapia addizionata con Guna-BDNF abbia svolto un ruolo sulla stabilità del ritmo rispetto al singolo antiaritmico utilizzato.

- L'osservazione del campione studiato, tuttavia, farebbe supporre come tutti i pazienti in trattamento combinato con Guna-BDNF + antiaritmico abbiano, nei *follow-up* più tardivi, una **maggior**

stabilità del ritmo cardiaco e quelli trattati con Amiodarone una stabilità più precoce rispetto agli altri antiaritmici (TAB. 5).

Ciò suggerisce che **Guna-BDNF** svolga un possibile **ruolo nella stabilizzazione temporale dell'Aritmia indipendente dal farmaco antiaritmico prescritto**.

– Tutti i pazienti hanno assunto continuamente la dose prescritta di Guna-BDNF; non sono stati registrati effetti collaterali presunti o effetti avversi che abbiano determinato la sospensione, anche transitoria, dell'assunzione del farmaco.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati ottenuti in questo studio osservazionale, si possono ricavare le seguenti osservazioni:

- 1) nessun paziente ha dovuto sospendere la terapia con Guna-BDNF a seguito di effetti collaterali (**ottima tollerabilità**);
- 2) tutti i pazienti arruolati hanno accettato il percorso farmacologico proposto ed hanno mantenuto aderenza alla terapia nei vari *follow-up* (**ottima aderenza alla terapia**);
- 3) è stato osservato migliore controllo del ritmo nei pazienti in profilassi con Amiodarone rispetto agli altri farmaci antiaritmici utilizzati;
- 4) il controllo del ritmo risulta più efficace nei pazienti in trattamento con Amiodarone nonostante le dimensioni atriali;
- 5) il tempo è un fattore che gioca a vantaggio della terapia di stabilizzazione del ritmo adottata: nei *follow-up* avanzati si è assistito più raramente alla comparsa di recidive aritmiche, indipendentemente dal farmaco antiaritmico prescritto.

Va segnalato che lo studio non prevedeva il confronto con una popolazione di controllo e pertanto non è stato possibile quantificare il vero ruolo di Guna-BDNF nella stabilizzazione del ritmo cardiaco rispetto al farmaco antiaritmico; tuttavia si è assistito alla **stabilizzazione del ritmo nei follow-up a partire dal 15° mese in tutti i soggetti studiati**.

Per motivi legati alla scelta del disegno di studio non è stata adottata la tecnica di *strain* atriale e pertanto non è dato sapere circa la distribuzione della fibrosi atriale nella popolazione studiata, né di un eventuale variazione della stessa nel tempo, perché non è stato possibile prevedere una indagine di "caratterizzazione tissutale".

La FA può essere considerata una patologia degenerativa complessa perché i foci sono istologicamente composti da

TAB. 5



aree di degenerazione e da aree di Tesuto integro che si interpolano tra esse mediante zone che presentano difetti strutturali e funzionali a vario livello del mitocondrio.

– L'uso di farmaci *low dose* in grado di risincronizzare l'attività mitocondriale (**Ubichinon compositum**, NdR) potrebbe costituire un buon supporto per il trattamento antiaritmico classico e l'azione neuro-angiogenica svolta da Guna-BDNF. ■

Bibliografia

- De Vos C.B. *et al.* – Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55:725-731.
- Nieuwlaar R. *et al.* – Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* **2008**; 29:1181-1189.
- Cox J.L. *et al.* – The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1991**; 101:406-426.
- Jais P. *et al.* – A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* **1997**; 95:572-576.
- Coumel P. – Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* **1996**; 7:999-1007.
- Oral H. *et al.* – Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2004**; 15:402-406.
- De Vos C.B. *et al.* – Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* **2008**; 29:632-639.
- Dimmer C. *et al.* – Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* **1998**; 82:22-25.
- Bettoni M., Zimmermann M. – Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* **2002**; 105:2753-2759.
- Raimo A. *et al.* – *Materia Medica Omeopatica di Immunologia Clinica*. Nuova Ipsa Editore, **2007**.
- 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**; 2:21-31.
- Prigogine I. – Dall'essere al divenire, Einaudi Ed., **1986**.
- Bertalanffy I.V. – The theory of open systems in physics and biology. *Science*. **1950** Jan 13; 111(2872):23-9.
- Bishop N.A. *et al.* – Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. **2010** Mar 25; 464:529-35.
- Disertori M. *et al.* – Linee Guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Aritm Cardiol* **2006**; 9:1-71.
- Fuster V. *et al.* – ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* **2006**; 114: 2118-2150.
- Go A.S. *et al.* – Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. (ATRIA) study. *JAMA* **2001**; 285:2370-2375.
- Murphy N.F. *et al.* – A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* **2007**; 93:606-612.
- Naccarelli G.V. *et al.* – Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* **2009**; 104:1534-1539.
- Miyasaka Y. *et al.* – Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* **2006**; 114:119-125.
- Wolf P.A. *et al.* – Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **1991**; 22:983-988.
- Lloyd-Jones D.M. *et al.* – Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* **2004**; 110: 1042-1046.
- Mukamal K.J. *et al.* – Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* **2005**; 112: 1736-1742.
- Narhi L.O. *et al.* – Comparison of the Biophysical Characteristics of Human Brain-derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin-3, and Nerve Growth Factor. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 268, 18, 13309-13317, **1993**.
- Marco Salazar P. – The role of neurotrophins and neurotrophins receptors in the pathogenesis of neurodegeneration and neuroregeneration. *Doctorati Sanitat Animals. Facultat de Veterinaria. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra*, 30 Setembre de **2014**.
- Dos Santos A. *et al.* – Emergences and evolution of the glycoprotein hormone and neurotrophin gene families in Vertebrates. *BMC Evol Biol* 11, 332 (**2011**).
- Covaceuszach S. *et al.* – A combined evolutionary and structural approach to disclose the primary structural determinants essential for proneurotrophins biological functions. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Vol. 19, **2021**; 2891-2904.
- Metsis M. *et al.* – Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neural activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1993**; 90: 8802-8806.
- Timmusk T. *et al.* – Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, **1993**; 10: 475-489.
- Chen J. *et al.* – ProBDNF Accelerates Brain Amyloid- β Deposition and Learning and Memory Impairment in APPswePS1de9 Transgenic Mice. *J. Alzheimer Dis*, **2017**; 59(3): 941-949.
- Fleitas C. *et al.* – proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neural apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain* 11, 68 (**2018**).
- Ji Y. *et al.* – Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons. *Nat Neurosci*. **2005** Feb, 8(2): 164-72.
- Tettamanti G. *et al.* – Phylogenesis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vertebrates. *Gene* 450 (**2010**): 85-93.
- Conner J.M. *et al.* – Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci*. **1997**; 17: 2295-2313.
- Götz *et al.* – BDNF is more highly conserved in structure and function than NGF during vertebrate evolution. *Journal of Neurochemistry*, **1992**; 432-443.
- Egan M.F. *et al.* – The BDNF val66met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112, 4531-4540; **2003**.
- Shen T. *et al.* – BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging and Disease*, **2018**, vol 9, Issue (3): 523-536.
- Morrison J.H., Hof P.R. – Life and death of neurons in the aging brain. *Nature*, 278, 412; **1997**.
- Milani L., Pelosi E. – Dalla neuroinfiammazione alla neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono lo stile di vita pro-infiammatorio. *Seconda Parte – Neuro-immunopatologia e terapia low dose, nutraceutica ed alimentare*. *La Med. Biol.*, **2016**; 2: 3-16.
- Montenero P., Milani L. – La Malattia di Alois Alzheimer e Gaetano Perusini. La parte emersa di un gigantesco iceberg. *La Med. Biol.*, **2019**; 4: 3-16.
- Dyer A.H. *et al.* – The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience*. **2016** Jun 14; 325:89-99.
- Muller A.P. *et al.* – Reduced brain insulin-like growth factor I function during aging. *Mol Cell Neurosci*. **2012** Jan; 49(1):9-12.
- Lista I., Sorrentino G. – Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. **2010** May; 30(4):493-503.
- Cotman C.W., Berchtold N.C. – Exercise: a

- behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* **2002** Jun;25(6): 295-301.
45. Benjamin E.J. *et Al.* – American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **2018**; 137:e67-e492.
 46. Russo C. *et Al.* – LA phasic volumes and reservoir function in the elderly by real-time 3D echocardiography: normal values, prognostic significance, and clinical correlates. *JACC Cardiovasc Imaging.* **2017**; 10:976-985.
 47. Cameli M. *et Al.* – Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol.* **2012**; 110:264-269.
 48. Mannina C. *et Al.* – Association of Left Atrial Strain With Ischemic Stroke Risk in Older Adults. *JAMA Cardiol.* **2023**; 8:317-325.
 49. Hirose T. *et Al.* – Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* **2012**; 13:243-250.
 50. Larsen B.S. *et Al.* – Excessive atrial ectopy runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* **2015**; 66:232-241.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **11**, **39** e **40** sono consultabili in www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

Riferimento bibliografico

PIETRA M. – Ruolo del BDNF nel controllo delle recidive di Fibrillazione atriale.
La Med. Biol., **2025**/4; 51-60.

autore**Dott. Marco Pietra**

– Specialista In Cardiologia
 – Master in Medicina Vascolare

Via Monte Verena, 2/4

I – 30030 Cazzago di Pianiga (VE)

IL MONDO DELLA MICROIMMUNOTERAPIA

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

PANNELLO IMMUNITARIO E MICROAMBIENTE TISSUTALE – PROSPETTIVE CLINICHE IN ONCOLOGIA E AUTOIMMUNITÀ PRIMA PARTE - ONCOLOGIA

Il Sistema Immunitario (SI) svolge un ruolo centrale tanto nella sorveglianza antitumorale quanto nella presenza e progressione delle malattie autoimmuni.

– La clinica è per propria natura interessata all’individuazione di strumenti utili ed ambiti funzionali sia per la prevenzione sia per il monitoraggio delle patologie croniche; il quesito che ci siamo posti è quanto la lettura in periferia

della componente del SI sia compatibile con la situazione in ambito tissutale patologico.

Questo aspetto intuitivo, se confermato, faciliterebbe i processi diagnostici, le scelte terapeutiche e la prognosi del paziente.

– Definiamo gli ambienti tissutali: *Tumor Immune MicroEnvironment* (TIME) in Oncologia e *Autoimmune Tissue MicroEnvironment* (ATME) in Autoimmunità.

TIME

I linfociti infiltranti i tumori (TIL) sono cellule immunitarie che abbandonano il flusso sanguigno per migrare all’interno del Tessuto tumorale; fanno parte della risposta adattativa contro il cancro e rappresentano il SI nel microambiente tumorale.

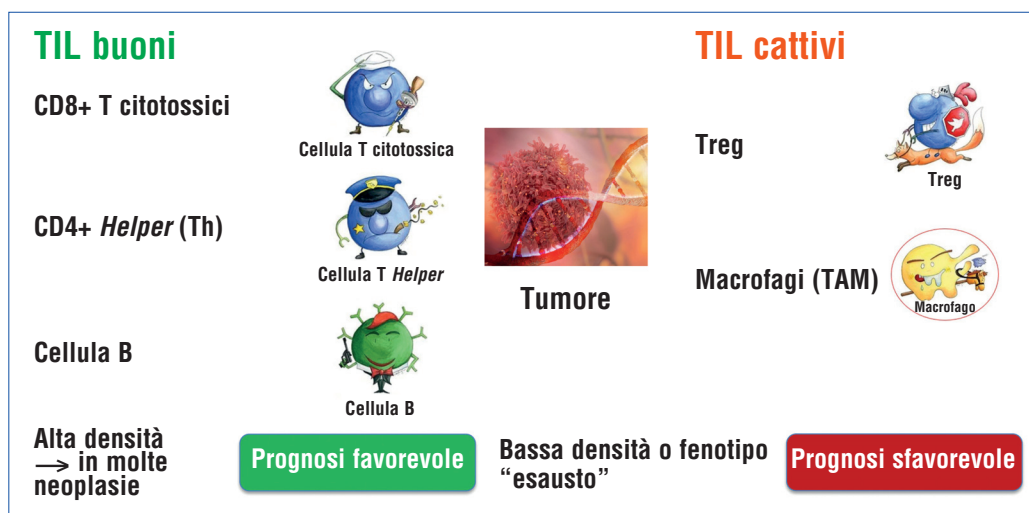


Fig. 1

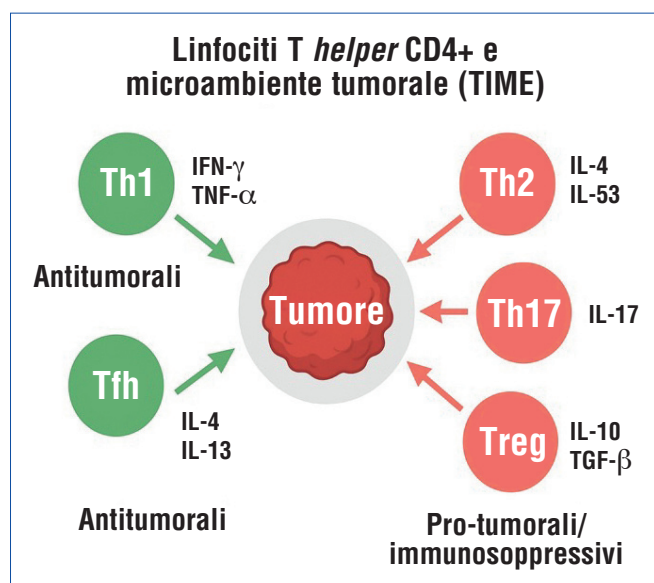


Fig. 2

Non sono tipi diversi di linfociti rispetto a quelli normalmente presenti nell'organismo, ma si distinguono per collocazione: la loro presenza è un segnale importante della relazione tra SI e il tumore in quel dato momento.

Sono marcatori di attivazione, ma anche di esaurimento funzionale se inibiti da segnali soppressivi espressi dal tumore stesso, ad esempio da molecole come PD-L1 che "mettono un freno" ai linfociti T.

La loro presenza può avere un significato prognostico favorevole, ossia maggiore sopravvivenza e minore recidiva; un valore alto definisce un tumore che risponde meglio alle terapie del *checkpoint* immunitario (Fig. 1).

Fig. 4

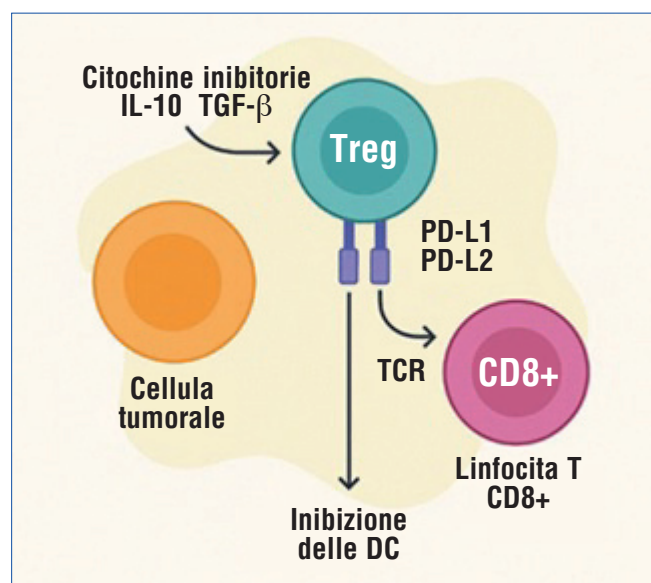
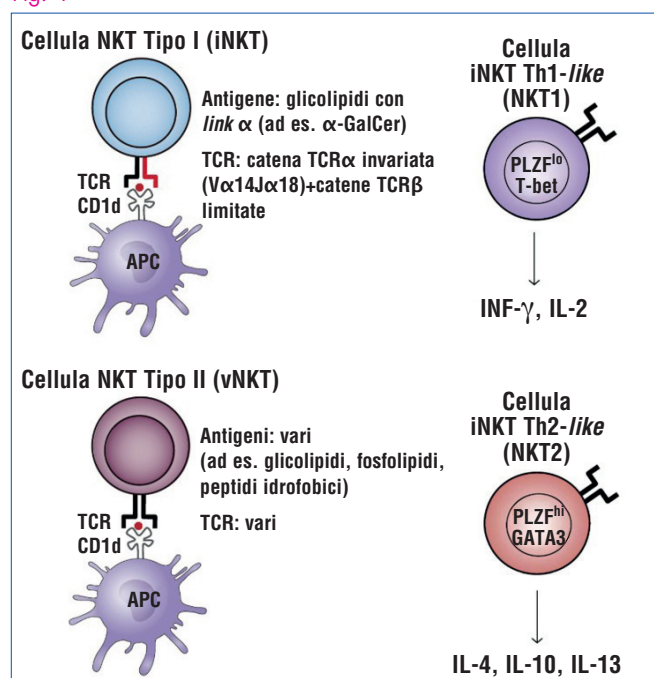


Fig. 3

Tra i "buoni" troviamo i CD8 citotossici, i CD4 *helper* e le cellule B: quando presenti in alta concentrazione, in molte neoplasie si associano a prognosi favorevole.

Dall'altra parte, i Treg e i macrofagi associati al tumore hanno un effetto immunosoppressivo: favoriscono la crescita tumorale e si associano a prognosi sfavorevole.

– L'equilibrio tra TIL effettori e TIL soppressivi è un indicatore importante dell'andamento della malattia e del possibile esito clinico.

Numerosi studi hanno dimostrato che il microambiente immunitario tumorale è in grado di regolare la crescita neoplastica e che le cellule immunitarie infiltranti il tumore nel TIME possono influenzare la prognosi e la risposta alla terapia.

Le cellule immunitarie innate (macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, cellule soppressorie derivate da mieloidi e cellule *Natural killer*) e le cellule immunitarie adattative (T e B) nel TIME possono agire come antagonisti o agonisti tumorali.

– Queste cellule immunitarie sono in grado di sopprimere le cellule tumorali nella fase iniziale; tuttavia, le cellule tumorali sono ancora in grado di eludere la sorveglianza immunitaria attraverso una varietà di meccanismi per inibire il SI nel suo ruolo antitumorale e di ridurre l'efficacia clinica delle terapie antitumorali.

I linfociti T8 citotossici (CD8⁺) svolgono un ruolo cruciale nell'immuno-sorveglianza contro i tumori; possono diventare disfunzionali o per "esaurimento" per espressione sovra-regolata dei recettori inibitori, ad esempio, i PD-1 o per "senescenza" con la produzione di numerose citochine, prevalentemente ad effetto immunosoppressivo.

– Come suddetto, queste cellule alterate dal microambiente tumorale si prestano a nuove terapie; inibitori del *checkpoint* immunitario o terapia avente come bersaglio le cellule senescenti.

I **linfociti CD4+**, **T helper** appartengono all'Immunità adattativa ed hanno diverse funzioni; innanzitutto coordinano la risposta immunitaria; non eliminano direttamente i patogeni ma dirigono le altre cellule del SI: macrofagi, linfociti B, T8 citotossici e DC attraverso la produzione di citochine.

Secondo il contesto in cui si trovano si differenziano in vari sottotipi Th1, Th2, Th17, T reg, Tfh per gestire le diverse aggressioni.

Nel TIME si comportano come evidenziato in Fig. 2.

I **T regolatori** in ambito tumorale hanno la funzione principale di inibire le risposte immunitarie antitumorali; partecipano ai meccanismi con cui il tumore sfugge al controllo del SI.

I Treg esercitano questa azione attraverso vari meccanismi: rilascio di citochine inibitorie come IL-10 e TGF- β , riduzione dell'attività delle cellule T effettrici, inibizione delle cellule dendritiche e potenziamento dell'espressione di molecole co-inibitorie che spengono direttamente la risposta dei linfociti CD8⁺.

– La conseguenza finale è chiara: soppressione della funzione citotossica e minore eliminazione delle cellule tumorali (Fig. 3).

Le **cellule NK** hanno un ruolo fisiologico fondamentale: riconoscono e uccidono le cellule tumorali che hanno perso l'espressione dell'MHC di classe I.

– Nel microambiente tumorale, inizialmente le NK svolgono un'efficace azione antitumorale, eliminando le cellule poco differenziate. Tuttavia, il tumore mette in atto diversi meccanismi di evasione; produce citochine inibitorie come TGF- β e IL-10, esprime ligandi inibitori come HLA-G e PD-L1 e richiama cellule mieloidi soppressive.

Il risultato è che i NK da citotossici diventano ipo-funzionali, fino ad arrivare al vero e proprio esaurimento, riducendo la capacità di eliminare le cellule tumorali.

Le **cellule NKT** sono un ponte tra Immunità innata e adattativa; riconoscono i lipidi presentati da CD1d e producono rapidamente grandi quantità di citochine.

– Ne distinguiamo due sottotipi: le NKT di tipo I che hanno un ruolo antitumorale producendo IFN- γ e attivano altre cellule effettrici come NK, DC e CD8⁺ e le NKT di tipo II, pro-tumorali, che secernono IL-13 e stimolano Treg e MDSC, favorendo immunosoppressione e angiogenesi.

Nel microambiente tumorale le NKT di tipo I sono spesso ridotte o disfunzionali, mentre tendono a prevalere le NKT di tipo II.

Il risultato è che il bilancio tra NKT I e NKT II diventa un

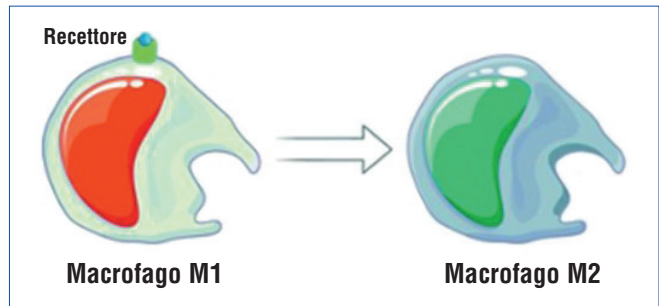


Fig. 5

fattore chiave: decide se prevale la sorveglianza immunitaria o l'evasione tumorale (Fig. 4).

Le **DC (cellule dendritiche)** sono le cellule presentanti l'antigene più potenti: attivano i linfociti T citotossici presentando l'antigene insieme a segnali co-stimolatori e citochine. Per questo, la loro presenza nel tumore si associa in generale a prognosi favorevole.

Nel microambiente tumorale, tuttavia, fattori come VEGF e IL-10 ne inibiscono la maturazione, riducendo la capacità di presentare l'antigene, polarizzandole verso uno stato tollerogenico, che favorisce l'immuno-evasione.

Un ruolo cruciale è quello svolto dai **macrofagi** nel microambiente tumorale; costituiscono fino al 50% del Tessuto tumorale.

La loro polarizzazione ne determina la funzione: i macrofagi **M1**, attivati da IFN- γ e LPS, producono citochine infiammatorie come IL-12 e TNF- α ed hanno attività antitumorale. Al contrario, i macrofagi **M2**, attivati da IL-4 e IL-13, rilasciano IL-10, TGF- β e VEGF, assumendo un fenotipo immunosoppressivo che in contesto patologico sostiene la progressione del tumore (Fig. 5).

Nel microambiente tumorale si parla spesso di **M2-like**: macrofagi che, pur non essendo identici agli M2 *in vitro*, ne condividono le caratteristiche.

Producono citochine immunosoppressive, riducono l'attività dei linfociti T e NK e promuovono angiogenesi e rimodellamento tissutale, preparando il terreno alla crescita, invasione e metastasi del tumore.

I **TAM** sono i macrofagi associati al tumore, ovvero i macrofagi "passati al nemico", in quanto derivano da monociti reclutati dal sangue e poi differenziati dal microambiente tumorale. Il loro fenotipo è prevalentemente **M2-like**, con alcuni tratti residui di M1, ma nel complesso dominano le funzioni immunosoppressive.

Secernono citochine come IL-10, TGF- β , VEGF che promuovono tumorigenesi, angiogenesi e linfangiogenesi.

Favoriscono invasione e metastasi, e mantengono tolleranza immunitaria sopprimendo i linfociti T citotossici e le cellule NK.

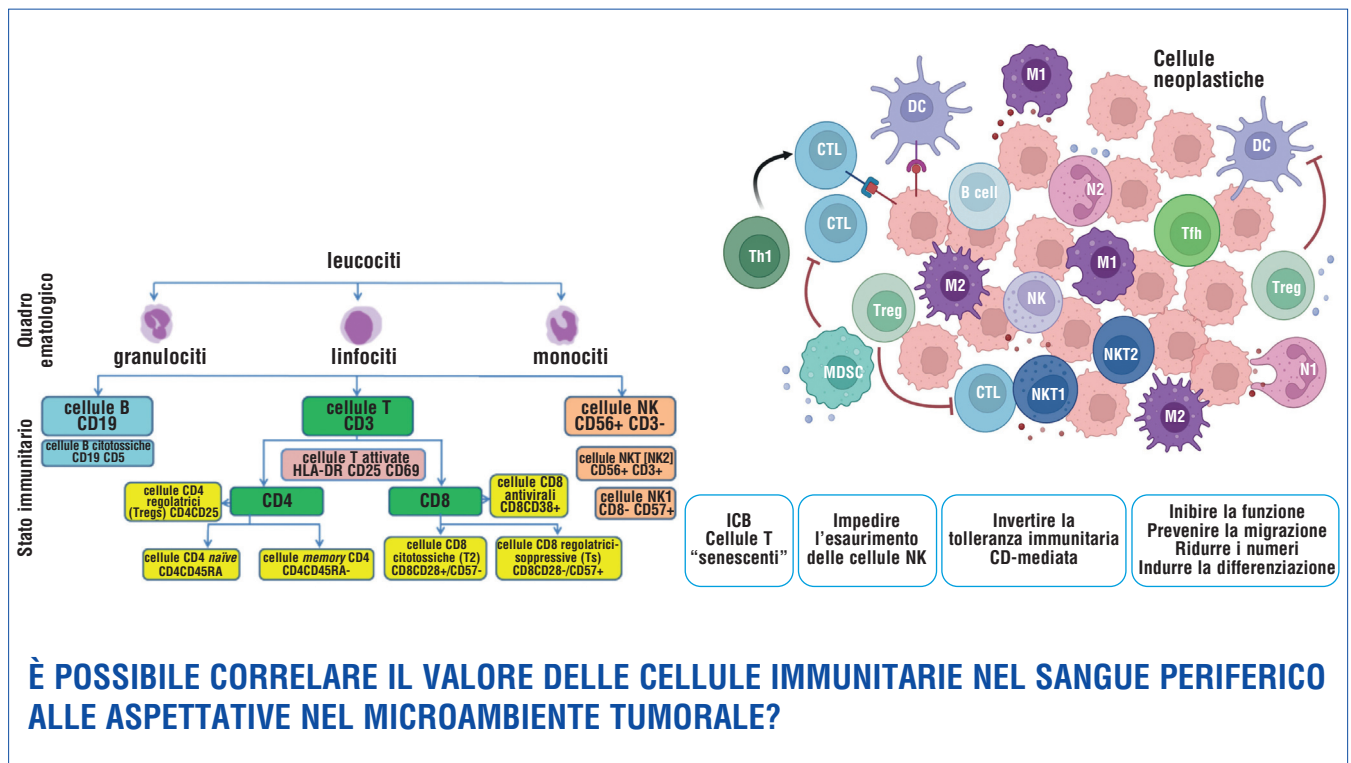


Fig. 6

Fig. 7

Tipizzazione linfocitaria: sangue periferico vs microambiente tumorale

Sangue periferico

- Quantificazione sottopopolazioni (T, B, NK, Treg)
- CD8+ citotossici attivi
- NK citotossici funzionanti
- Treg in proporzioni normali

Microambiente tumorale (TIME)

- Stessi tipi cellulari ma con fenotipo "rieducato" dal tumore
- CD8+ esausti (PD-1+, TIM-3+, LAG-3+)
- NK ipo-funzionali (TGF- β , PD-L1, HLA-G)
- Treg espansi e più soppressivi; B reg presenti

Fig. 8

Confronto pannello linfocitario periferico vs TIME

Sangue periferico

- Valori % e assoluti su linfociti circolanti
- Standardizzati (CD4, CD8, Treg, NK, B)
- Riflettono lo stato immunitario sistemico
- Facile monitoraggio dinamico nel tempo

Microambiente tumorale (TIME)

- Valori % su tutte le cellule infiltranti il tumore
- Include linfociti + stromali + tumorali
- Fenotipo e funzione diversi (CD8 esausti, Treg più soppressivi)
- Elevata eterogeneità spaziale

→ I valori non sono direttamente comparabili 1:1

→ Possono fornire correlazioni qualitative e complementari

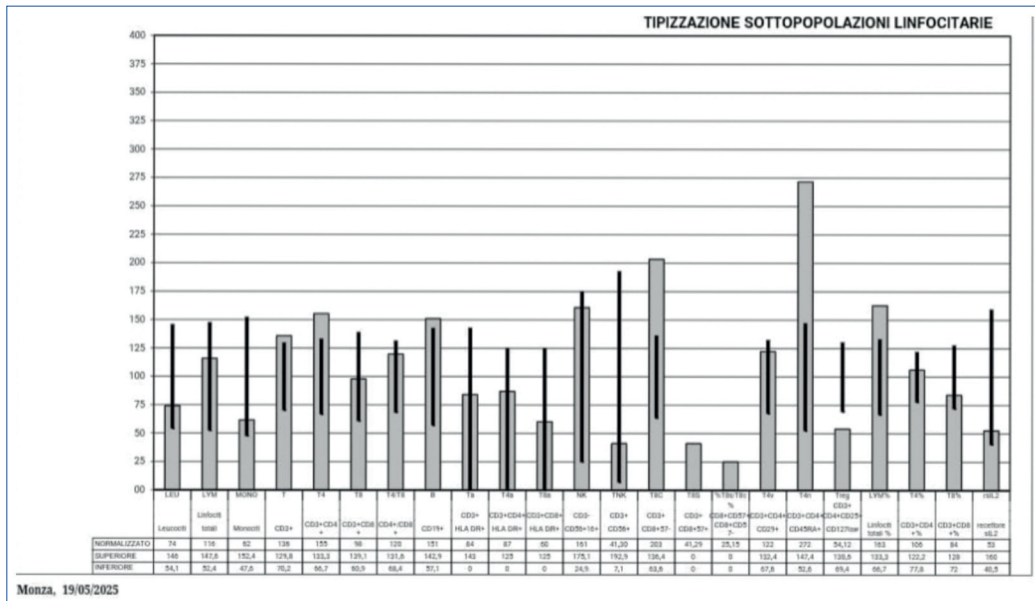


Fig. 9

Fig. 10

Pannello linfocitario periferico

- CD4+ (T4) nella norma
- CD8+ (T8) nella norma
- Rapporto T4/T8 ≈ 1 (equilibrato)
- NK numerosi e funzionali, T8c elevati T8s bassi
- Treg non aumentati
- sIL-2R normale

Implicazioni sul TIME (attese)

- Profilo bilanciato $\rightarrow$ potenziale TIME favorevole
- CD8+ e NK: possibilità di risposta antitumorale
- Assenza di segni periferici di immunosoppressione
- $\rightarrow$ Prognosi più favorevole se conferma intratumorale

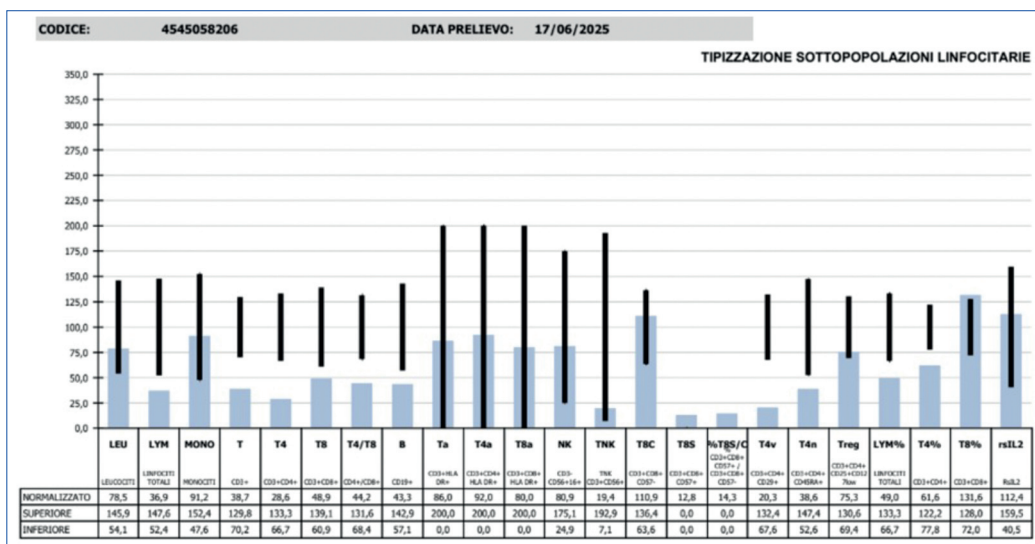


Fig. 11

All'interno del microambiente tumorale vi sono anche i **neutrofili**, le **MDSC** (cellule mieloidi immature immunosoppressive), i **linfociti B** che in modo analogo alle altre cellule del SI vengono *addomesticate* dal TIME e modificano le loro funzioni facendo il gioco del tumore.

– Grazie a questa analisi vorremmo evidenziare come il valore delle cellule immunitarie nel sangue periferico si correla alle aspettative nel microambiente tumorale (Fig. 6).

- Per studiare le cellule immunitarie nel TIME possiamo

Fig. 12

Pannello linfocitario periferico

- T totali molto bassi
- CD4 e CD8 entrambi bassi
- Rapporto T4/T8 sbilanciato sfavorevole al braccio Th1
- T4 *naïve* bassi
- Treg normali in senso assoluto, ma bassi in senso relativo
- sIL-2R normale

Implicazioni sul TIME (attese)

- T totali molto bassi, TIME povero di linfociti T
- CD4 e CD8 entrambi bassi, difesa *helper* e citotossica compromesse
- Rapporto T4/T8 sbilanciato ($\downarrow$ Th1, $\uparrow$ Th2), TIME pro-tumorale, meno attività antitumorale
- T4 *naïve* bassi, scarsa capacità di risposta a nuovi antigeni
- Treg normali in assoluto, ma relativamente elevati, TIME dominato da citochine soppressive (IL-10, TGF- β)

utilizzare approcci classici come Immunoistochimica, Citometria a flusso e scRNA-seq; tutte queste metodiche presentano molti limiti; alcune sono utilizzate solo a scopo di ricerca.

Noi disponiamo del pannello linfocitario che ci permette di valutare la “periferia” del paziente oncologico (Figg. 7,8).

Attraverso esempi clinici si chiarisce ciò che prevediamo di verificare nel microambiente tumorale relativamente allo stato ed alla prognosi più o meno favorevole nel paziente oncologico, ossia analizzandone il pannello linfocitario (Fig. 9).

Questo pannello linfocitario periferico si riferisce ad una donna di 48 aa in attesa di intervento di quadrantectomia per adenocarcinoma mammario (TNM v8): pT1c N0(sn). TILs (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*): presenti, 20%. Recettori per estrogeni (Roche, SP1) [ASCO-CAP 2020]: positivi (>90%, intensità forte). Recettori per progestinici (Roche, 1E2) [ASCO-CAP 2020]: positivi (10%, intensità debole-moderata) i67): 22%. Il confronto con l'aspettativa nel TIME si evidenzia in Fig. 10.

Il pannello linfocitario in Fig. 11 si riferisce ad un uomo di 52 aa con adenocarcinoma polmonare pT3N2; il confronto tra il pannello e l'attesa nel microambiente tumorale è evidenziato in Fig. 12.

Il pannello suggerisce un TIME immunologicamente sfavorevole: povero, sbilanciato, soppressivo, con poche cellule effettive (CTL, Th1), ed un peso eccessivo delle Treg. □

La Fig. 6 è tratta da:

Wang Y. et Al. — The effect of neoadjuvant chemotherapy on the tumor immune microenvironment in gastrointestinal tumors. *Front Oncol.* 2022 Nov 8;12:1054598. (Modificata e tradotta dalla Redazione).

Le restanti Figg. sono elaborazioni del Primo Autore (modificate e tradotte dalla Redazione).

La Seconda parte - **Autoimmunità** sarà pubblicata in *La Med. Biol.* 2026/1.



RUBRICA A CURA
DELLA
PROF.SSA MARIA CORGNA

P.N.E.I.
WORLD

SELF-RATED HEALTH

Care Lettrici, cari Lettori,

in questo numero di **P.N.E.I. WORLD** propongo un argomento attuale e interessante, il concetto di **Self-Rated Health** o **salute auto-valutata**.

La **Self-Rated Health (SRH)** è una misura soggettiva dello stato di salute di un individuo.

– In genere, viene valutata attraverso una semplice domanda: “Come valuteresti la tua salute generale?” e dalla relativa risposta, che varia da “eccellente” a “scadente”.

– Nonostante la sua semplicità, la **SRH si è dimostrata un potente predittore di mortalità e morbidità, indipendentemente da altri fattori di rischio oggettivi**.

La comunità scientifica ritiene che l'Infiammazione Cronica di Basso Grado possa indurre sintomi aspecifici come affaticamento, malessere, dolori diffusi e una generale sensazione di “non stare bene”.

Tali sintomi, spesso non sufficientemente gravi da giustificare una diagnosi specifica, sono percepiti dall'individuo e influenzano negativamente la propria valutazione della salute.

In questo senso, una SRH scarsa sarebbe una sensazione di salute alterata dovuta a processi biologici sottostanti.

Diversi studi longitudinali durati decenni hanno costantemente confermato che l'SRH predice la mortalità, anche dopo aver tenuto conto di

fattori clinici oggettivi, come la presenza di malattie croniche, fattori di rischio (es. fumo, ipertensione) e variabili sociodemografiche (età, genere, reddito).

– La ricerca ha anche esplorato perché la SRH sia un predittore così forte; si ipotizza che la SRH catturi aspetti della salute che non sono generalmente rilevabili dalle sole misurazioni cliniche.

Può riflettere, ad esempio, la capacità di un individuo di far fronte allo stress, la sua riserva fisiologica, o persino la sua percezione di uno “scopo nella vita”, che – a propria volta – è stato associato a una maggiore longevità.

Infatti, uno studio ha evidenziato che avere un forte senso di “scopo nella vita” può moderare e tamponare la relazione tra una SRH scarsa e un aumento della mortalità.

– Per quanto attiene agli studi longitudinali a lungo termine, un'analisi della letteratura ha esaminato studi su campioni rappresentativi della popolazione, concludendo che la SRH è un predittore indipendente di mortalità nella quasi totalità dei casi.

In uno studio longitudinale di popolazione durato 30 anni è stata dimostrata la relazione dose-dipendente tra la percezione della propria salute e il rischio di mortalità: più la percezione era negativa, maggiore era il rischio di morire; questo legame non era facilmente spiegabile con i soli fattori di rischio clinici o la storia clinica.

Un'area di ricerca particolarmente interessante riguarda il legame tra la SRH e i processi biologici sottostanti, in particolare l'Infiammazione Cronica di Basso Grado.

Si ritiene che questo sia uno dei meccanismi biologici che spiegano la forte capacità predittiva della SRH.

– Diversi studi hanno riscontrato un'associazione tra una SRH scarsa e livelli più elevati di biomarcatori infiammatori nel sangue, come la **proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP)** e l'**interleuchina-6 (IL-6)**.

Uno studio su anziani ha riportato un'associazione graduale tra una singola misurazione della SRH e i livelli di IL-6; tale associazione si è dimostrata più forte di quella tra IL-6 e una diagnosi medica specifica.

Ciò suggerisce che la SRH possa essere un indicatore precoce di un processo infiammatorio sistemico, anche prima che si manifestino i sintomi specifici o si formulino le diagnosi cliniche.

Altre ricerche hanno evidenziato che una SRH peggiore era associata a livelli più alti di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β e TNF- α), soprattutto nel genere femminile.

Questi risultati indicano che la percezione della salute possa essere un riflesso biologico di un'attivazione del Sistema Immunitario.

- In sintesi, la SRH non è un indicatore di salute "soggettivo" nel senso di "irrazionale", bensì un'integrazione di vari segnali (fisici, psicologici, sociali) che il corpo e la mente percepiscono.

– La forza predittiva della SRH sta proprio nella specifica capacità di catturare una visione olistica della salute, compresi quei processi subclinici come l'Infiammazione cronica, che potrebbero non essere ancora evidenziabili in una cartella clinica standard.

La SRH riflette la percezione olistica della salute in quanto ne *registra* aspetti che le misure oggettive potrebbero tralasciare, come il benessere emotivo, la qualità della vita e la capacità di funzionare nella vita quotidiana.

– In questo senso la SRH sta acquisendo sempre maggiore rilevanza nell'anamnesi PNEI la cui epistemologia trova nella "qualità" di vita uno delle sue fondamentali ragioni di essere.

La SRH predice, dunque, esiti di salute negativi: persone che valutano la propria salute come scarsa hanno un rischio più elevato di sviluppare malattie croniche, disabilità e morte prematura.

È infine un potenziale indicatore di disuguaglianze nella *percezione* del concetto di salute: la SRH può rivelare disparità significative in relazione alle variabili socio-economiche, etniche e demografiche.

La SRH è influenzata da una complessa interazione di fattori, tra cui:

- fattori biologici: età, genere, genetica, presenza di malattie croniche;
- fattori psicologici: umore, stress, *coping skills*, senso di controllo;
- fattori sociali: supporto sociale, status socio-economico, accesso all'assistenza sanitaria.
- fattori comportamentali: abi-

tudini alimentari, attività fisica, fumo, consumo di alcol.

La risposta infiammatoria e l'assetto immunitario in genere svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della salute.

Un'Infiammazione silente di basso grado, soprattutto se di lunga durata, può contribuire allo sviluppo di molte malattie croniche e influire negativamente sulla SRH.

Ci si potrebbe chiedere quali siano i rapporti tra Infiammazione cronica e SRH; come noto, l'Infiammazione cronica è un processo persistente e di basso grado che danneggia nel tempo i Tessuti e gli organi ed è associata ad una serie di malattie croniche, tra cui malattie cardiovascolari, Diabete, cancro e malattie neurodegenerative che peggiorano fortemente la SRH.

– Come accennato, gli studi hanno dimostrato che i marcatori di Infiammazione, come la proteina C-reattiva (**CRP**) e l'interleuchina-6 (**IL-6**), sono associati a una SRH peggiore.



SISTEMA IMMUNITARIO E SRH

Il Sistema Immunitario svolge un ruolo fondamentale nella protezione dell'organismo da infezioni e malattie; tuttavia, un Sistema Immunitario iperattivo o disfunzionale può contribuire all'Infiammazione cronica e allo sviluppo di malattie autoimmuni.

Lo stress cronico, la Depressione e la solitudine possono influenzare negativamente la funzione immunitaria e la SRH provocando affaticamento, dolore cronico, disturbi dell'umore e insonnia.

Anche lo stress psicosociale può attivare il Sistema Immunitario e aumentare l'Infiammazione, contribuendo ad una SRH peggiore.

– La comprensione della relazione tra SRH e risposta infiammatoria/imunitaria può avere importanti implicazioni per la promozione della salute e la prevenzione delle malattie.

Gli interventi più efficaci per migliorare la SRH e spegnere l'Infiammazione cronica silente puntano a promuovere una **dieta sana, attività**

fisica regolare, cessazione del fumo e riduzione del consumo di alcol; in altri termini, mirano ad ottimizzare lo stile di vita.

Fondamentali, inoltre, gli interventi psicosociali volti a ridurre lo stress, migliorare il supporto sociale e promuovere il benessere emotivo.

Se, come noto, la migliore prevenzione delle malattie croniche è correlata allo spegnimento



dell'Infiammazione cronica silente, sottolineo il valore dello studio del microbiota e del microbioma con la selezione di prebiotici e probiotici mirati, dell'alcalinizzazione della matrice extracellulare (**Gunabasic**) e del ricorso ad antiossidanti (**Exocomplex® ANTIAGE** capsule).

Seguire una dieta ricca in antiossidanti non è meno importante; tra questi:

- **Vitamina C:** agrumi (arance, pompelmi), kiwi, peperoni, pomodori, fragole, ribes e verdure a foglia verde.
- **Vitamina E:** olio d'oliva, frutta a guscio (noci, mandorle), semi oleosi e cereali integrali.
- **Carotenoidi:** responsabili della colorazione rossa, arancione e gialla di molti vegetali, si trovano in carote, zucca, pomodori, peperoni e spinaci.
- **Polifenoli:** una vasta classe di antiossidanti che include flavonoidi e antociani. Sono abbondanti nei frutti di bosco (mirtilli, more, lamponi), tè verde, cioccolato fondente, olio d'oliva, verdure a foglia verde e vino rosso (da consumare con moderazione).
- **Minerali:** Selenio, Zinco e Rame sono co-fattori essenziali per l'attività di alcuni enzimi antiossidanti prodotti dall'organismo e presenti in pesce, frutti di mare, carne, cereali e legumi.

Il modello terapeutico Pneisystem® incentrato su gestione dello stress, nutrizione, attività fisica personalizzata e *iter* terapeutico integrato punta *in primis* allo spegnimento dell'Infiammazione cronica silente e si propone come strategia d'avanguardia nel miglioramento della SRH.

Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno i meccanismi che collegano la SRH alla risposta infiammatoria/immunitaria; in particolare sono necessari altri studi longitudinali per esaminare la relazione causale tra Infiammazione, funzione immunitaria e SRH nel tempo.

La ricerca dovrebbe anche concentrarsi sullo sviluppo di interventi mirati per migliorare la SRH e, conseguentemente, ridurre il rischio di malattie croniche.

È ampiamente dimostrato che la SRH non è solo una semplice percezione, bensì un indicatore predittivo robusto e indipendente di importanti esiti di salute, come l'insorgenza di malattie e la longevità.

Concludo augurando a tutti voi una SRH ottimale!

P.N.E.I.
WORLD

– Per consultazione: www.medibio.it
→ [La Medicina Biologica](#)



Nutrizione e Benessere

Dr.ssa Federica Fiorito

Mangiare locale – Benefici per l'uomo e per il pianeta

Negli ultimi anni l'attenzione verso ciò che portiamo in tavola non si limita più al solo valore nutrizionale degli alimenti.

– Sempre più studi sottolineano come la provenienza del cibo influenzi non solo la salute individuale, ma anche quella dell'ambiente in cui viviamo.

Scegliere **prodotti locali, di stagione e a filiera corta**, rappresenta, quindi, un gesto semplice ma dal grande impatto, che unisce benessere personale e sostenibilità ecologica.

Benefici per la salute

Consumare cibi locali e stagionali significa accedere a prodotti più freschi e raccolti nel momento ottimale di maturazione.

Numerosi studi dimostrano che frutta e verdura consumate a breve distanza dal raccolto conservano

una maggiore concentrazione di vitamine, antiossidanti e composti bioattivi.

– Questo si traduce in un miglior supporto al Sistema Immunitario, in una riduzione dello stress ossidativo, in un contributo più efficace alla prevenzione delle patologie cronico-degenerative e, genericamente, in un'alimentazione più nutriente.

Impatto sul microbiota intestinale

Sono evidenti gli impatti di un'alimentazione locale su molteplici aspetti metabolici; tuttavia, i risultati più evidenti sono evidenziabili sul microbiota intestinale, l'insieme dei microrganismi che popolano il Tratto digerente, data la rapida rispondenza di questo ai cambiamenti alimentari.





Benefici sociali ed economici

Il consumo locale rafforza anche il tessuto socioeconomico del territorio.

Favorire i piccoli produttori e i mercati a filiera corta crea un circolo virtuoso che valorizza le comunità rurali, garantisce una maggiore trasparenza nella provenienza degli alimenti e stimola una consapevolezza più profonda del legame tra uomo e natura.

Inoltre, i sistemi alimentari locali contribuiscono alla resilienza economica delle comunità.

Prodotti freschi, non sottoposti a lunghi tempi di conservazione o a processi industriali intensivi, tendono a conservare una maggiore varietà di **fibre, vitamine, polifenoli e composti bioattivi**, elementi fondamentali per la crescita di ceppi batterici benefici come *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

Inoltre, la rotazione stagionale degli alimenti favorisce una maggiore diversità del microbiota, considerata un indicatore di resilienza e di benessere intestinale.

Al contrario, una dieta basata prevalentemente su alimenti ultra-processati o importati da lunghe distanze, spesso più poveri di nutrienti sensibili e di fibre, può contribuire alla riduzione della diversità microbica e ad uno squilibrio del microbiota, con implicazioni su metabolismo, risposta immunitaria e rischio infiammatorio. Mangiare locale e di stagione si inserisce, dunque, in una strategia di prevenzione e promozione del benessere intestinale e quindi sistemico.

Benefici ambientali

Il trasporto del cibo a lunga distanza è una delle principali fonti di emissioni di gas serra legate al settore alimentare.

Acquistare prodotti locali riduce sensibilmente l'impronta ecologica, abbattendo i consumi energetici legati a imballaggi, stoccaggio e trasporti internazionali.

Uno studio pubblicato su *Nature Food* ha stimato che le cosiddette *food miles*, le miglia percorse dal cibo per il suo trasporto, rappresentano circa il **19%** delle **emissioni globali** dei sistemi alimentari.

Ridurre le distanze tra luogo di produzione e consumo significa contribuire concretamente all'attenuazione della crisi climatica.

Primi passi per mangiare più cibo locale

Integrare nella propria routine alimentare più prodotti locali è un obiettivo raggiungibile attraverso piccoli gesti quotidiani, che contribuiscono sia al benessere personale sia alla sostenibilità ambientale, oltre che tradursi in un effettivo risparmio economico.

Alcuni suggerimenti pratici:

1) Frequentare i mercati contadini: partecipare ai mercati agricoli della propria zona permette di avere accesso a frutta, verdura e altri prodotti stagionali freschi, sostenendo al contempo i produttori del territorio e mantenendo viva la biodiversità locale.

2) Informarsi sempre sulla provenienza delle materie prime: leggere le etichette e chiedere dettagli sulla filiera di produzione è fondamentale per distinguere un prodotto realmente locale da uno semplicemente confezionato in Italia ma proveniente da altre parti del mondo.

3) Chiedere al proprio fornitore alimentare le proposte locali: anche supermercati, negozi di quartiere e botteghe possono offrire linee dedicate ai prodotti a chilometro zero.

Chiedere e manifestare interesse stimola la distribuzione a incrementare l'offerta di alimenti locali.

4) Pianificare i pasti in base alla stagionalità: consultare i calendari delle verdure e dei frutti di stagione aiuta a variare la dieta, aumentare l'apporto di nutrienti freschi e ridurre la necessità di prodotti importati.

5) Partecipare a eventi o iniziative locali: sagre, fiere e giornate del raccolto sono occasioni per scoprire i produttori del

territorio, nuove varietà agricole e per avvicinare anche le nuove generazioni a un'alimentazione più consapevole.

Conclusioni

Mangiare locale rappresenta un pilastro importante per un'alimentazione che tutela la salute personale, l'ambiente e la coesione sociale.

Le evidenze scientifiche confermano che ridurre le distanze tra ciò che coltiviamo e ciò che mangiamo può incidere significativamente sulla riduzione delle emissioni, sull'apporto nutritivo e sulla sostenibilità complessiva dei sistemi alimentari.

Letteratura

- Local food systems and economic impacts. LocalFoodSystems.org.
- Li M. et Al. – Global food-miles account for nearly 20% of total food-systems emissions. *Nat Food*. 2022 Jun;3(6):445-453.
- Kucukerdonmez O. and Rakicioglu N. – The effect of seasonal variations on food consumption, dietary habits, anthropometric measurements and serum vitamin levels of university students. *Progress in Nutrition* 2018; Vol. 20, N. 2: 165-175.
- Weber C.L. and Matthews H.S. – Food-miles and the relative climate impacts of food choices in the United States. *Environ Sci Technol*. 2008 May 15;42(10):3508-13.

*Nutrizione
Benessere*

– Per consultazione: www.medibio.it
→ [La Medicina Biologica](#).

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

Uno strumento di lavoro e di ricerca unico ed insostituibile



la Medicina Biologica
RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA FISIOLÓGICA DI REGOLAZIONE

Tutti i numeri pubblicati dal 1983 ...
... oltre 1200 articoli (disponibili in pdf)

Ricerca per
– anno di pubblicazione
– argomento
– autore
– parole chiave



43 anni di pubblicazioni medico-scientifiche
... 186 numeri