

# **APPUNTI DI MEDICINA AMBIENTALE**

**Le Basi per il Medico Pratico, il Farmacista, il  
Biologo, lo Studente universitario, il Naturopata,  
la Persona curiosa ed i Malati di Sensibilità  
Chimica Multipla, Fibromialgia, Encefalopatia  
mialgica/Sindrome della fatica cronica,  
Ipersensibilità ai campi Elettromagnetici EHS**

**ANDREA VANNOZZI**

**2024**

ANDREA VANNOZZI

# **APPUNTI DI MEDICINA AMBIENTALE**

**Le Basi per il Medico Pratico, il Farmacista, il Biologo, lo  
Studiante universitario, il Naturopata, la Persona curiosa  
ed i Malati di Sensibilità Chimica Multipla, Fibromialgia,  
Encefalopatia mialgica/Sindrome della fatica cronica,  
Ipersensibilità ai campi Elettromagnetici EHS**

**2024**

Un particolare ringraziamento al Collega Dr. Antonio Maria Pasciuto  
Specialista in Medicina Interna; esperto in Medicina Ambientale Clinica. Membro del  
Consiglio Direttivo di Europaem (Accademia europea di Medicina Ambientale); past  
president di Assimas (Associazione Italiana Medicina Ambiente e Salute). Con il suo  
entusiasmo ha condotto me e tanti altri Colleghi nel mondo della Medicina  
Ambientale Clinica. La maggior parte del materiale di questa dispensa viene dai suoi  
insegnamenti.

***Dedicato ad Anna***

# INDICE

<b>Prefazione</b>	<b>pag. 7</b>
<b>Inflammazione cronica di basso grado</b>	<b>pag. 9</b>
<b>Immunit� innata e adattiva in breve</b>	<b>pag. 13</b>
<b>Stress Ossidativo</b>	<b>pag. 15</b>
<b>Mitocondriopatie</b>	<b>pag. 20</b>
<b>Biotrasformazione</b>	<b>pag. 23</b>
<b>Genetica ed Epigenetica</b>	<b>pag. 25</b>
<b>I processi di metilazione</b>	<b>pag. 27</b>
<b>Vitamina B12 o Cobalamina</b>	<b>pag. 30</b>
<b>Glutazione</b>	<b>pag. 32</b>
<b>Vitamina C o Acido Ascorbico</b>	<b>pag. 36</b>
<b>Vitamina D</b>	<b>pag. 37</b>
<b>Oligoelementi</b>	<b>pag. 40</b>
<b>Metallotioneine</b>	<b>pag. 40</b>
<b>Zinco</b>	<b>pag. 40</b>
<b>Rame</b>	<b>pag. 42</b>
<b>Manganese</b>	<b>pag. 43</b>
<b>Selenio</b>	<b>pag. 44</b>
<b>Magnesio</b>	<b>pag. 45</b>
<b>Disglicemia ed AGEs</b>	<b>pag. 48</b>
<b>Metallo proteasi</b>	<b>pag. 50</b>
<b>Nitrosammine</b>	<b>pag. 51</b>
<b>Polimorfismi genetici a singolo nucleotide</b>	<b>pag. 52</b>
<b>Microbiota intestinale</b>	<b>pag. 55</b>
Generalit�	pag. 55
Come si forma il Microbiota intestinale?	pag. 56
Apparato digerente e Microbiota	pag. 57
Concetti importanti riguardo il Microbiota	pag. 57
Microbiota Ph intestinale ed Acido Butirrico	pag. 59
Microbiota e fibra alimentare	pag. 60
Prebiotici Probiotici e Postbiotici	pag. 61

Microbiota e senescenza	pag. 61
Disbiosi intestinale	pag. 62
Parete intestinale ed infiammazione	pag. 63
Esami nella S. dell'intestino permeabile	pag. 63
Disbiosi da Candida	pag. 64
Microbiota, obesità, s. metabolica e Diabete tipo 2	pag. 66
Microbiota e Diabete tipo 1	pag. 66
Microbiota ed aterosclerosi	pag. 66
Microbiota ed ipertensione arteriosa	pag. 67
Microbiota e malattie croniche intestinali	pag. 67
Disbiosi intestinale e malattie neurologiche	pag. 67
Correlazione tra dieta ed infiammazione	pag. 68
Microbiota e steatosi epatica	pag. 68

## PARTE SPECIALE

### **Sensibilità chimica multipla**

**pag. 69**

Criteri diagnostici	pag. 69
Sintomi	pag. 70
Patogenesi della MCS e ciclo NO/ONOO <sup>-</sup>	pag. 72
La Diagnosi	pag. 75
Esami importanti	pag. 78
La terapia	pag. 82
L'integrazione con Vitamine, Oligoelementi e farmaci	pag. 85
Le terapie complementari	pag. 86

### **Mineralogramma**

**pag. 87**

### **La Fibromialgia per il medico pratico**

**pag. 88**

Diagnosi	pag. 88
Sintomi caratteristici	pag. 88
Altri sintomi	pag. 89
I Criteri diagnostici	pag. 90
Esami di laboratorio	pag. 92
Diagnosi Differenziale	pag. 93
Ipotesi patogenetiche	pag. 94
La sensibilizzazione neurale	pag. 95
Altre caratteristiche	pag. 96

Predisposizione alla Fibromialgia	pag. 96	
Comorbidità	pag. 98	
Terapia	pag. 98	
Educazione	pag. 99	
Attività fisica	pag.100	
Psicoterapia cognitivo comportamentale	pag.100	
Trattamento farmacologico	pag.101	
Appendice con materiale vario	pag.104	
<b>Encefalite Mialgica/Sindrome della stanchezza cronica</b>		<b>pag.112</b>
Premessa indispensabile	pag.112	
Criteri Diagnostici	pag.113	
Le patologie correlate	pag.115	
La Diagnosi differenziale	pag.115	
Etiologia e patogenesi	pag.117	
La visita	pag.118	
Testi di ausilio che riguardano la ME/CFS	pag.121	
Algoritmo diagnostico	pag.122	
Esami chimici e strumentali di approfondimento	pag.122	
Terapia	pag.125	
Integratori	pag.129	
Monitoraggio della malattia	pag.129	
<b>Salute, ambiente e stress</b>		<b>pag.130</b>
Premessa storica	pag.130	
Cos'è in pratica lo stress	pag.131	
Stadi dello stress	pag.132	
<b>Differenza tra ansia nell'adulto e nell'adolescente</b>		<b>pag.134</b>
<b>Metalli pesanti</b>		<b>pag.136</b>
<b>Mercurio ed amalgama</b>		<b>pag.138</b>
<b>Piombo</b>		<b>pag.139</b>
<b>Interferenti endocrini</b>		<b>pag.140</b>
<b>Breve spiegazione della sessualizzazione del cervello</b>		<b>pag.140</b>
<b>Xenoestrogeni</b>		<b>pag.145</b>
<b>Interferenti endocrini e Tiroide</b>		<b>pag.149</b>
<b>Altri interferenti endocrini importanti</b>		<b>pag.149</b>

<b>Formaldeide</b>		<b>pag.150</b>
<b>Le Muffe</b>		<b>pag.151</b>
<b>Particolato (polveri sottili)</b>		<b>pag.152</b>
<b>Inquinamento Indoor- Sindrome dell'edificio malato</b>		<b>pag.154</b>
<b>Monitoraggio ambientale</b>		<b>pag.160</b>
<b>Principio di precauzione</b>		<b>pag.162</b>
<b>REACH</b>		<b>pag.162</b>
<b>IARC</b>		<b>pag.162</b>
<b>PFAS in breve</b>		<b>pag.163</b>
Cosa sono, Come agiscono, malattie correlate	pag.163	
Breve storia dell'inquinamento da Pfas	pag.167	
Come contrastare la presenza dei PFAS nel territorio	pag.170	
Come provare a curare un paziente intossicato	pag.172	
<b>Limiti di riferimento</b>		<b>pag.178</b>
<b>Campi Elettromagnetici</b>		<b>pag.179</b>
Generalità	pag.179	
Campi Elettromagnetici ed Elettrosmog	pag.180	
Campi magnetici a bassa frequenza	pag.180	
Radiazioni ad alta frequenza	pag.180	
Fonti radiazioni elettriche e magnetiche	pag.181	
Effetti sugli esseri viventi dei CEM	pag.182	
Le basi dell'Elettrosensibilità	pag.183	
<b>Ipersensibilità ai campi Elettromagnetici EHS</b>		<b>pag.184</b>
Sintomi possibili da EHS	pag.184	
Diagnosi	pag.185	
Prevenzione e trattamento	pag.187	
5 G	pag.189	
Valori di esposizione consentiti dalla legge italiana	pag.190	
Appendice con questionario	pag.191	
<b>Valutazione dello stato nutrizionale</b>		<b>pag.194</b>
<b>Long Covid</b>		<b>pag.197</b>
<b>Disfunzione del Sistema nervoso Autonomo e HRV</b>		<b>pag.198</b>
<b>Lecture consigliate</b>		<b>pag.205</b>

# ***Prefazione***

***all'edizione 2023***

## **La Medicina ambientale per il Medico Pratico**

Oggi è abbastanza diffusa la consapevolezza che molte delle patologie presenti nel territorio siano causate o influenzate dall'inquinamento ambientale. Questa consapevolezza è presente sia nel cittadino, che quindi richiede gli adeguati comportamenti sanitari di diagnosi e cura, sia nel medico, che però si trova in una situazione di impotenza, riguardo soprattutto l'aspetto diagnostico. La preparazione universitaria, le specializzazioni ed i normali corsi di aggiornamento raramente rispondono all'esigenza di colmare questa lacuna. È quindi molto forte la tentazione di affidare ad uno specialista il paziente che pone la domanda scomoda: "I miei disturbi, possono derivare dall'ambiente?". A questo punto subentra la difficoltà di individuare il corretto Collega di riferimento: è il Tossicologo? probabilmente no, dato che questo specialista è preparato per lo più riguardo la Medicina del lavoro o nell'ambito della Medicina preventiva e d'urgenza, cioè riguardo le intossicazioni acute con sintomi caratteristici ben rilevabili. Il paziente del Medico Pratico invece si presenta spesso con un corredo di sintomi non specifici: ansia, insonnia, nervosismo, parestesie, astenia, palpitazioni, difficoltà di concentrazione e di memoria, associati a sintomi talvolta più gravi e strani come vertigini, dispnea, disturbi visivi, coliti, cistalgie, tosse e raucedine persistenti, prurito migrante. Gli esami di routine sono spesso negativi e quindi non aiutano nella diagnosi. Purtroppo il metodo di lavoro del Medico Pratico non è adatto alla diagnosi delle malattie ambientali, perché di solito viene formulata in prima istanza una diagnosi in base alla specificità e alla sede dei sintomi riferiti, aiutandosi con una breve anamnesi. Nelle malattie ambientali, come d'altronde in tante malattie croniche e nell'invecchiamento, molto spesso manca la specificità dei sintomi e la localizzazione. L'anamnesi, soprattutto nei casi dove l'esame obiettivo si riveli negativo o incongruente rispetto alla sintomatologia, deve quindi essere molto più approfondita ed ampliata all'ambiente (casa e lavoro) ed alla storia clinica ed odontoiatrica del paziente risalendo fino all'infanzia e quando possibile ricostruendo la gestazione della madre e la storia dei genitori. Per fare questo e poi orientarsi, è necessario avere quindi chiari dei concetti di base, non molti, sull'equilibrio tra l'uomo e l'ambiente e sui principali meccanismi patogenetici che gli inquinanti possono scatenare. Solo una volta che questi concetti siano stati acquisiti e diventino patrimonio costante del ragionamento medico si può cominciare a riconoscere la possibile etiologia ambientale (in senso ampio, comprendendo anche l'alimentazione) della patologia presentata dal paziente. Solo a questo punto è logico passare a studiare la parte speciale, cioè i danni causati dagli xenobiotici e la casistica ad essi correlata. La pretesa di questi appunti è proprio quella di supportare il Medico pratico in questo percorso di conoscenza approfondita dei meccanismi che si attivano nelle malattie croniche collegate all'ambiente. Questo percorso, per non risultare troppo pesante o carico di formule chimiche, privilegia i concetti, selezionando le informazioni più importanti e concatenate fra loro, in modo di non dover ricorrere continuamente a ricerche per comprendere la catena causale degli eventi patologici. Questa dispensa è dunque stata pensata per il Medico Pratico che non ha né il tempo né la volontà di diventare uno specialista della Medicina ambientale. Per questa scelta ritengo che non sia adatta al Medico già esperto, perché ha già fatto in proprio questo percorso attraverso libri specializzati, corsi importanti di formazione, conferenze di settore e soprattutto tramite il confronto con i Colleghi, direttamente o attraverso i pazienti studiati. A prescindere comunque dalla Medicina ambientale, le conoscenze basilari riportate nella dispensa risulteranno un arricchimento anche nella pratica quotidiana. Ho fatto il Medico di famiglia per 42 anni e spesso, soprattutto nelle malattie croniche e nei disturbi collegati all'invecchiamento, l'atteggiamento medico che ho potuto mettere in pratica era prevalentemente di tipo empirico, cioè provo a dare una cura, soprattutto laddove non vi siano dei protocolli ed una diagnosi

precisa, e mi baso su quello che il paziente mi riferisce riguardo il possibile miglioramento. Sappiamo tutti quanto l'effetto placebo influisca sulla risposta del paziente, soprattutto se c'è empatia con il curante, ed oggi la moderna psico-neuro-endocrino-immunologia (PNEI) ci sta dando le prime risposte anche nel comprendere questo fenomeno (\*), però avere a disposizione delle analisi, come quelle che riporto in questi appunti, aiuta a comprendere cosa stia accadendo all'interno dell'organismo e, se c'è un miglioramento delle analisi, posso anche avere la conferma che l'intervento che sto attuando sia in qualche modo efficace a contrastare i meccanismi patologici.

Ho voluto titolare questa dispensa "Appunti di Medicina ambientale" perché è il frutto di anni di annotazioni varie in diversi quaderni, tramite corsi, congressi, articoli di varia natura, ore passate a studiare per comprendere argomenti mai trattati prima o dimenticati dai tempi dell'università, annotazioni osservazionali di colleghi, input derivati da medicine complementari (in questo caso riportati nel testo al condizionale). Ho poi rielaborato i contenuti scegliendo gli argomenti più adatti, sperando di essere arrivato ad una sintesi chiara e soprattutto utile.

Per chi dalla lettura degli Appunti dovesse sentirsi stimolato ad approfondire la materia, consiglio un corso di Medicina Ambientale Clinica. Io ho frequentato il corso di ASSIMAS (<https://assimas.it/>), un'associazione che ha il compito di formare il Medico per le future sfide che l'ambiente ci riserverà.

(\*) "Non possiamo più attribuire alle emozioni ed agli atteggiamenti mentali minore validità che alla sostanza fisica, anzi, dobbiamo considerarli segnali coinvolti nel processo di traduzione delle informazioni in realtà fisica, che trasformano realmente la mente in materia"

Candace Pert

**Nell'edizione del 2024 sono stati aggiunti i seguenti argomenti:**

Vitamina D, Magnesio, Fibromialgia, Encefalite mialgica/Sindrome della fatica cronica, Salute ambiente e stress, Neurormoni Stress e Cervello, differenze tra ansia nell'adulto e nell'adolescente, Breve spiegazione della sessualizzazione del cervello in epoca fetale e interferenze ambientali, REACH e IARC. Campi elettromagnetici, Ipersensibilità ai campi elettromagnetici EHS, Valutazione dello stato nutrizionale, Long Covid, Disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo e HRV.

È stato notevolmente ampliato il capitolo PFAS in breve ed in piccola parte alcuni paragrafi del capitolo relativo al Microbiota intestinale.

# ***Inflammatione cronica di basso grado***

Alla nostra nascita, la prima cosa che il sistema immunitario deve imparare, quando viene in contatto con l'ambiente circostante, è distinguere tra ciò che è nocivo e ciò che è indispensabile. Questo contatto è mediato dal Microbiota, cioè quel corredo di germi presente in tutti i tessuti, in particolare in quello intestinale. Viene chiamato "self" tutto ciò che entra a comporre l'individuo o a relazionarsi vantaggiosamente con esso, mentre prende il nome di "non self" tutto ciò che è considerato estraneo e quindi da eliminare, perché dannoso. Il sistema immunitario ha il compito di distinguere tra "self" e "non self" e di attaccare, con vari meccanismi frutto dell'evoluzione, il "non self". L'insieme dei meccanismi con i quali l'organismo si difende da ciò che è estraneo prende il nome di **Inflammatione** ed è patrimonio della conoscenza di ogni medico, che, nelle opportune circostanze, ne ricerca la presenza con il dosaggio di alcuni esami del sangue come PCR, VES, Emocromo, Fibrinogeno ecc.

L'assenza di alterazione di questi indici, porta ad escludere la presenza di inflammatione, ma ciò non tiene presente una recente acquisizione, cioè la cosiddetta **"inflammatione cronica di basso grado"** da alcuni chiamata anche "inflammatione cronica silente". Cercheremo quindi di spiegare questo concetto partendo dalle acquisizioni già consolidate.

Molti ritengono che la prima causa di inflammatione cronica di basso grado sia la **Disbiosi intestinale**, perché altera il Microbiota. Il Microbiota intestinale vive in simbiosi con la parete intestinale fornendo nutrimento ed informazioni. Ogni individuo ha un Microbiota caratteristico e la relazione tra questo e la parete intestinale è mediata dal sistema immunitario presente in loco, che è denominato GALT (gut associated Lymphoid tissue). Il normale Microbiota non viene attaccato dal sistema immunitario e ciò vuol dire che le informazioni che passa alla parete intestinale sono tali da farlo identificare come "self". Endotelio e Microbiota si scambiano informazioni attraverso la produzione di sostanze chimiche formando un **Ecosistema** che protegge la parete e l'endotelio. Quando però viene introdotta qualche sostanza nociva o germe patogeno, e ciò avviene sempre, il Microbiota, con le sue alterazioni, manda dei segnali alla parete intestinale che reagisce con i meccanismi dell'inflammatione. **L'inflammatione in sé, a livello intestinale, non corrisponde necessariamente ad una malattia, ma è uno dei meccanismi con i quali l'organismo cerca di riequilibrare la normale omeostasi.** Entro una certa misura è dunque un meccanismo fisiologico. Può succedere però che il concorrere di vari elementi nocivi, provochi uno stato di inflammatione persistente e ciò innesca dei gravi problemi. Viene meno l'integrità della parete e dell'endotelio e di conseguenza anche la capacità del sistema immunitario di distinguere tra le strutture "self" e "non self", con conseguenti allergie e malattie immunitarie. La principale patologia conseguente a queste alterazioni viene chiamata **Sindrome dell'intestino permeabile (Leaky gut syndrome)** perché appunto la parete intestinale perde la sua capacità di barriera nei confronti delle sostanze estranee o dei germi. In particolare la penetrazione attraverso la parete di sostanze che altrimenti non sarebbero mai venute in contatto con il sistema immunitario, porta a reazioni verso sostanze simili presenti nell'organismo, soprattutto macro molecole proteiche che fanno parte di strutture tissutali, e quindi del "self" confondendo il sistema immunitario. Secondo alcuni ricercatori questa sarebbe la principale causa delle malattie croniche autoimmunitarie. Altre volte è il sistema immunitario che reagisce in maniera errata per cause genetiche ed epigenetiche, cioè indotte dall'ambiente. **Quando l'inflammatione persiste le cellule immunocompetenti producono sostanze pro infiammatorie che causano danni ed una sintomatologia atipica, con sintomi vaghi e non correlati tra loro, perché l'inflammatione si estende a vari organi ed apparati, spesso senza riscontri oggettivi alla visita medica.** Naturalmente per valutare se vi sia uno stato di infezione e inflammatione si fa il dosaggio nel sangue di VES, PCR ed Emocromo, ma pure in assenza di alterazioni di questi parametri è possibile che vi sia una inflammatione cronica di basso grado, che potrebbe essere individuata dosando le interleuchine IL-6, IL-1 e TNF (Tumor Necrosis Factor), che sono fattori pro infiammatori prodotti dalle cellule immunocompetenti come risposta a situazioni particolari indotte da germi, sostanze tossiche, campi elettromagnetici o situazioni metaboliche alterate, come in occasione di uno stress prolungato. Anche se la maggior parte dei medici e ricercatori ritiene che la principale fonte di inflammatione cronica sia la Disbiosi

intestinale, ci sono altre cause da tenere in considerazione. Tra queste molte sono sempre di origine intestinale come la Sindrome del colon irritabile, la Celiachia, la Gluten sensitivity, le tossicosi intestinali, l'eccesso di carboidrati nella dieta, l'eccesso cibi ricchi di grassi o proteici, come la carne, che, modificando il Ph intestinale, selezionano ed alterano il Microbiota.

Oltre ai problemi intestinali vi sono **altre cause conosciute di infiammazione cronica di basso grado**:

1) **Tutte le cause che provocano lo Stress ossidativo** (Virus, batteri, parassiti, pesticidi, biocidi, metalli pesanti, stress e radiazioni elettromagnetiche) perché questo fenomeno provoca:

- invecchiamento cellulare con liberazione di sostanze endogene secondaria a processi di riparazione o apoptosi cellulare.
- alterazioni del letto vascolare, in particolare della microcircolazione, con riduzione del flusso ematico ed ipossia cellulare, che causa danni cellulari e della parete vascolare con aterosclerosi.

2) **Tutte le cause che determinano iperinsulinemia ed insulino-resistenza**, favorite dall'eccesso di carboidrati e zuccheri nell'alimentazione. L'iperinsulinemia provoca una ipertrofia delle cellule adipose (adipociti) attraverso l'aumento della produzione degli acidi grassi che vanno ad infarcire gli adipociti. Questo fenomeno favorisce la necrosi cellulare tra le cellule del tessuto adiposo con un aumento dei macrofagi che lo infiltrano, producendo Citochine pro infiammatorie come interleuchina IL-6 e TNF. Vengono prodotte anche Citochine antinfiammatorie come interleuchina IL-10, ma in misura non equilibrata (soprattutto nel paziente diabetico, obeso e con ridotta resistenza insulinica e conseguente sindrome metabolica). Inoltre il tessuto adiposo produce già delle sostanze pro infiammatorie: le adipochine, che peggiorano la insulino resistenza. Anche il TNF ha l'effetto di peggiorare l'insulino resistenza ed aumentare quindi il problema.

3) **La produzione di Eicosanoidi**. Gli Eicosanoidi sono ormoni prodotti da tutte le cellule, che regolano l'attività del sistema immunitario, del cuore e del cervello. La loro produzione dipende dagli acidi grassi presenti nell'organismo che a loro volta dipendono soprattutto dal tipo di alimentazione. Gli Eicosanoidi possono essere prodotti dalle cellule coinvolte nell'infiammazione e possono avere attività pro infiammatoria o antinfiammatoria a seconda degli acidi grassi dai quali derivano. Gli acidi grassi omega 6 favoriscono la produzione di Eicosanoidi con attività pro infiammatoria mentre gli acidi grassi omega 3 favoriscono la produzione di Eicosanoidi con attività anti infiammatoria.

La linea degli acidi grassi polinsaturi omega 6 ha come precursore l'acido linoleico, che viene convertito in acido arachidonico da cui derivano sostanze pro infiammatorie (trombossano, prostaglandine PG 2, leucotrieni). Se la presenza degli Eicosanoidi pro infiammatori perdura si ha l'infiammazione cronica di basso grado. Bisogna tenere presente che gli acidi grassi polinsaturi omega 3, il cui precursore è l'ALA (Acido Alfa linoleico), vengono convertiti nell'organismo in DHA ed EPA, che hanno un'azione protettiva sulle strutture cellulari. Ma sia gli omega 3 che gli omega 6 vengono metabolizzati dagli stessi enzimi (desaturasi e elongasi) e quindi sono in competizione; soprattutto in situazioni di carenza degli omega 3, ne consegue una maggiore formazione di Eicosanoidi derivanti dall'acido Arachidonico e quindi pro infiammatori. Ci sono poi delle condizioni cliniche che favoriscono il deficit enzimatico e quindi aumentano l'azione degli omega 6. Queste condizioni sono: età (anziani e bambini sono sfavoriti), tabacco, alcool, resistenza insulinica, stress, infezioni virali, candidosi, obesità (diabete), diete troppo restrittive o digiuni, ecc.

Dalle precedenti considerazioni si capisce quanto sia importante lo studio, nella membrana cellulare, del rapporto tra omega 6 ed omega 3, che dovrebbe essere di 4:1, in quanto da questo dipende l'elasticità e la permeabilità delle membrane cellulari e mitocondriali. È molto importante quindi la conoscenza della situazione reale, che si può misurare con dei test appositi di **Lipidomica** come il Fat profile della Liponutragen o il Lipodomic profile della Natrilix lab. (rapporto omega6/omega3, cioè AA/EPA, v.n. 1,5).

L'alterazione di questi test può essere compatibile con una Infiammazione cronica di basso grado. Inoltre queste acquisizioni fanno comprendere quanto sia importante l'adeguato apporto di omega 3 e come l'alimentazione possa influenzare uno stato cronico di infiammazione.

4) Nell'infiammazione cronica di basso grado, come reazione, c'è un **aumento della produzione di cortisolo** che ha un effetto antinfiammatorio. Ma anche nelle **situazioni di stress prolungato**, dove la secrezione di cortisolo persiste aumentata a lungo, come pure avviene in qualsiasi situazione di infiammazione cronica, c'è un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni con aumento di CRF (Corticotropin releasing factor), che provoca una attivazione dei mastociti e la liberazione di Citochine pro infiammatorie e fattori di crescita cellulare.

5) **La Neuroinfiammazione.** Un aspetto particolare dell'infiammazione cronica di basso grado è quella che riguarda il Sistema Nervoso Centrale. Nel cervello e nel midollo spinale esiste la Microglia, che consiste in ampie zone di cellule immunocompetenti (circa il 10% dell'intera popolazione gliale) che hanno il compito di sorvegliare e difendere il Sistema Nervoso Centrale dall'attacco di microrganismi e sostanze tossiche in grado di superare la barriera ematoencefalica. Le cellule della Microglia sono normalmente quiescenti e si attivano quando percepiscono una modificazione dell'ambiente circostante, come l'aumento di proteine tossiche, di Purine (ATP, ADP), di glutammato e di sostanze tossiche come il lipopolisaccaride (presente alla superficie dei germi G- ed assorbito in caso di permeabilità intestinale). La Microglia attivata sostiene l'infiammazione attraverso la produzione di Citochine, che comporta, in caso di situazioni persistenti, la produzione in eccesso di Ossido Nitrico, l'inibizione della catena respiratoria mitocondriale, l'aumento della produzione dei ROS (vedi il capitolo sullo stress ossidativo) e la riduzione dell'attività neuronale fino alla perdita di funzione delle cellule nervose. Nelle malattie croniche è quindi spesso presente una infiammazione cronica di basso grado del SNC, responsabile del corredo di sintomi neurologici aspecifici, che può essere conseguente ad **alterazioni della barriera ematoencefalica** di origine tossica, per esempio secondaria all'uso di amalgama nelle otturazioni dentali, ma anche molte altre sostanze tossiche possono essere assorbite a causa della Disbiosi intestinale o con alimenti inquinati. Alterazioni della barriera ematoencefalica possono anche essere di origine traumatica, secondarie a distrazioni della colonna cervicale. Infine i danni all'endotelio ed alle cellule provocati dallo stress ossidativo provocano infiammazione. Per individuare una alterazione della barriera ematoencefalica si può fare il **dosaggio nel sangue della Proteina S-100**, normalmente non presente ed usata anche come marcatore tumorale nel Melanoma. Nei pazienti con esiti di traumi distorsivi della colonna cervicale si può instaurare una lassità dei legamenti del dente dell'epistrofeo provocando la Sindrome dell'Atlante ballerino con alterazioni meccaniche dell'arteria vertebrale e basilare e, alla flessione in avanti del capo, la compressione da parte dell'Atlante del midollo spinale. Ciò può compromettere la barriera ematoencefalica, tanto più se il paziente è sottoposto a lunghe sedute odontoiatriche con posizione forzata della colonna cervicale. Se poi durante queste sedute vengono asportate delle otturazioni con amalgama è più facile l'assorbimento del mercurio ed il passaggio nel Sistema Nervoso Centrale. Dentalscan ed altri metodi radiografici possono aiutare nella diagnosi. Secondo delle osservazioni il paziente con alterazioni della barriera ematoencefalica presenterebbe una simpaticotonia, cioè una attivazione del sistema neurovegetativo autonomo. I segni principali della simpaticotonia sono la vasocostrizione periferica con mani e piedi freddi, l'innalzamento della pressione arteriosa, la diminuzione di peso per scarso appetito, ritardo dello svuotamento gastrico, aumento della sudorazione, palpitazioni per tachicardia, insonnia, ansia, agitazione con stato di stress, eiaculazione precoce, midriasi.

Un altro aspetto molto importante è stato recentemente scoperto e cioè che esiste una barriera vascolare a livello del plesso coroideo, che deve rimanere sempre aperta per permettere il passaggio al SNC dei neuromediatori prodotti dall'intestino (es. Dopamina). In presenza di Disbiosi le sostanze infiammatorie che si accumulano nel sangue determinano la chiusura di questa barriera con conseguente alterazione del passaggio dei neuromediatori e disturbi comportamentali. La cura della Disbiosi con alimentazione, prebiotici e probiotici può determinare il miglioramento della sintomatologia neurologica. Ci sono esperienze in tal senso soprattutto nei disturbi comportamentali infantili.

6) **Inflammatione cronica di basso grado e depressione.** Le Citochine pro infiammatorie, sia quelle che superano la barriera ematoencefalica che quelle prodotte nel SNC a causa della neuroinfiammazione, si legano a vari recettori, specialmente a livello ipotalamico. In questo modo possono causare depressione e stanchezza. Inoltre le Citochine interferiscono sul metabolismo del triptofano, aminoacido essenziale, precursore della serotonina. Le Citochine pro infiammatorie, come TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ , causano un aumento intestinale dell'IDO (indolamin,2-3diossigenasi), enzima che favorisce la conversione del triptofano in Chinurenina invece che Serotonina. La Chinurenina ha un effetto neurotossico, un'azione sui recettori del Glutammato ed inibisce il trasporto del Triptofano nel SNC. Il calo di Serotonina comporta di conseguenza anche un calo della produzione di Melatonina con conseguenti disturbi del sonno. Dal Triptofano, oltre che la Serotonina, la Melatonina e la Chinurenina può derivare anche la Vitamina B3 o Niacina.

**Ma come inizia dunque l'infiammazione?** Sulle cellule presentanti l'antigene e sulle cellule dendritiche sono presenti dei recettori specifici chiamati Toll like Receptor. La stimolazione di questi recettori da parte di agenti infettanti o materiale proveniente da necrosi cellulare porta ad una cascata infiammatoria mediante l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB. **Che cosa è un "fattore di trascrizione"?** E una proteina che penetra all'interno del nucleo della cellula e lega il DNA in una regione specifica regolandone la trascrizione, cioè il primo passaggio di una serie di eventi che determinano l'espressione genica. Dal DNA, per stampo, si forma un filamento di RNA messaggero che, migrando nel citoplasma della cellula, determina la formazione di sequenze di aminoacidi, con la formazione di proteine, come le Citochine, che, nel caso del NF-kB, sono in grado di dare origine alla cascata di eventi infiammatori, che prende il nome di **Inflamosoma**. L'infiammazione determinata dal fattore di trascrizione NF-kB è implicata anche nei meccanismi di cancerogenesi, in quanto una infiammazione prolungata determina danni al DNA. **Come evolve l'infiammazione cronica di basso grado?** Se non subentrano dei fattori correttivi c'è un progressivo aumento dei radicali liberi per aumento delle reazioni mitocondriali di fosforilazione ossidativa. Ciò può portare allo Stress ossidativo con Mitocondriopatia, che può portare all'apoptosi cellulare o alla senescenza cellulare.

#### **Come sospettare e rilevare dunque la presenza di un'infiammazione cronica di basso grado?**

Ove si ravvedano sintomi non spiegabili con quadri clinici noti e documentabili, in presenza per esempio di dolori diffusi come nella sindrome fibromialgica o di sintomi riferibili al Sistema Nervoso Centrale, come un invecchiamento precoce, disturbi del sonno, della memoria, della concentrazione, si procede al consueto dosaggio nel sangue dei classici esami ematochimici noti, come la VES, la Proteina C reattiva e l'esame Emocromo, ma possono essere dosate nel sangue anche le principali Interleuchine pro infiammatorie: IL-6, IL-1 e il TNF, oltre alla PCR ad alta sensibilità. Altri dosaggi potrebbero essere il PAF e il BAF attraverso un finger test. il PAF è il fattore attivante le piastrine (Plateled Activating Factor), che è un mediatore chimico dell'infiammazione, oltre a stimolare l'aggregazione piastrinica induce vasodilatazione e contrazione della muscolatura liscia. Viene liberato dai globuli bianchi basofili. Il BAF è il fattore attivante i linfociti B. È conosciuto anche come ligando TNF, perché è una proteina che si lega ai recettori del TNF, partecipando quindi alle reazioni correlate appunto al TNF (Tumor necrosis Factor), Citochina pro infiammatoria. PAF e BAF vengono dosati con il Recaller test per valutare l'infiammazione correlata agli alimenti.

Collateralmente sono importanti gli esami relativi allo stress ossidativo e quelli relativi alla Lipidomica delle membrane cellulari.

Per quanto riguarda l'infiammazione della parete vascolare indotta dalla placca aterosclerotica è in fase di studio il dosaggio di **Lp-PLA<sub>2</sub>**. Quando c'è infiammazione delle pareti delle arterie l'enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, che è prodotto all'interno della placca aterosclerotica da parte dei macrofagi che hanno fagocitato dei grassi, è elevato. Questo enzima è in grado di idrolizzare il PAF (Plateled Activating Factor) favorendone un'azione pro aterogena, inoltre scinde i fosfolipidi in fosfatidilcolina e ossida gli acidi grassi. Gli acidi grassi ossidati favoriscono la migrazione dei macrofagi nella parete con formazione di cellule schiumose che producono altro Lp-PLA<sub>2</sub>, con un circolo vizioso.

**Per chi vuole approfondire aggiungo una nota sul funzionamento del Sistema immunitario, i linfociti e le citochine.**

### **Immunità innata**

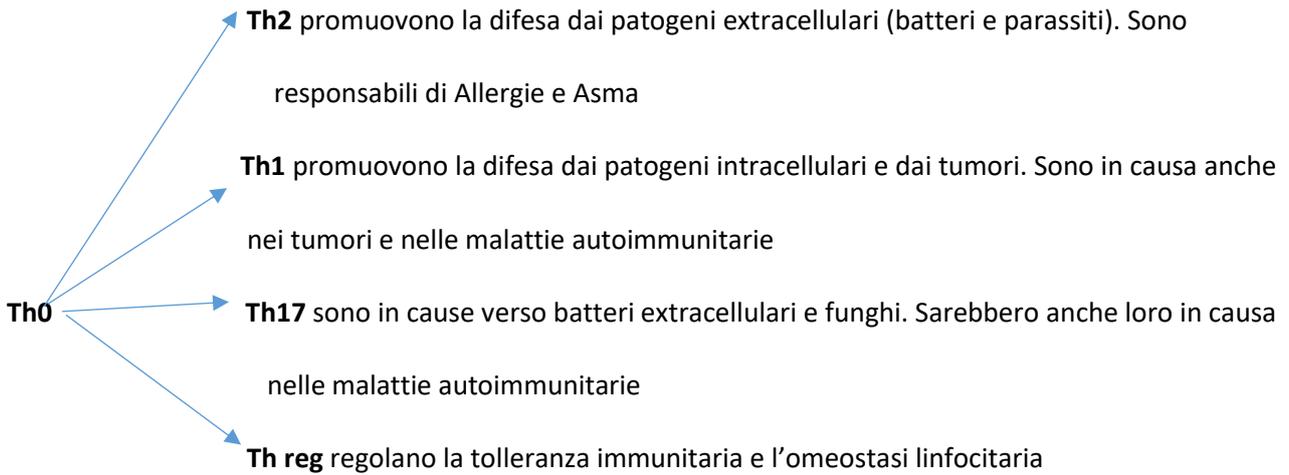
In tutte le barriere organiche rappresentate da epitelio o endotelio, nel connettivo sotto epiteliale o sotto endoteliale, il sistema immunitario è rappresentato da macrofagi (monociti, granulociti, istiociti, mastociti), che entrano in contatto con i microrganismi che riescono a superare la barriera, in quanto hanno dei recettori in grado di distinguere e legarsi ai principali antigeni di superficie microbici e quindi promuovono la fagocitosi dei germi ed innescano la produzione di Citochine con vari meccanismi di azione. Per esempio l'Interferone è una citochina antivirale. Altre Citochine attivano invece le cellule NK (Natural Killer), che sono così in grado di uccidere le cellule infettate dai virus. Altre Citochine attivano il Complemento contro i microbi che dovessero riuscire ad entrare in circolo, provocandone la lisi. L'immunità innata è importante soprattutto nella difesa dalle malattie acute e subacute. Le varie citochine sono poi in grado di attivare l'immunità adattiva contro i microbi che dovessero sopravvivere.

### **Immunità adattiva**

È abbastanza noto come i **Linfociti B** possano riconoscere ciascuno un solo antigene. Quando lo incontrano vanno incontro ad una espansione clonale, differenziandosi in plasmacellule in grado di produrre anticorpi specifici per quell'antigene. I linfociti B però riconoscono solo gli antigeni circolanti, cioè quelli che si trovano all'esterno delle cellule, e danno origine ad anticorpi circolanti. Quando virus o batteri penetrano invece all'interno delle cellule non sono attaccabili da anticorpi circolanti e quindi la risposta immunitaria avviene tramite i **linfociti T citotossici, quelli della risposta immunitaria cellulo-mediata**. Essi riconoscono la cellula infetta perché questa ha in superficie un frammento antigenico del germe infettante (legato al complesso maggiore di istocompatibilità presente alla superficie cellulare). La risposta che ne consegue può essere di immediata uccisione della cellula, e ciò avviene da parte di linfociti T citotossici in presenza di un antigene di istocompatibilità MHC di tipo 1 (presente in tutte le cellule nucleate). Se però alla superficie della cellula è presente l'antigene di istocompatibilità MHC di tipo 2, come nel caso delle cellule immunocompetenti, come le cellule presentanti l'antigene e le cellule Natural killer, intervengono i **linfociti T helper (CD4)**, che reagendo con l'antigene danno inizio ad una reazione immunitaria che attiva altre cellule dell'apparato immunitario, come linfociti B e macrofagi. Queste cellule producono delle sostanze: **le interleuchine, in grado di modulare e regolare la risposta immunitaria**. I linfociti T helper si differenziano a seconda del tipo di antigene con il quale vengono in contatto e della presenza di Citochine a causa della reazione antinfiammatoria scatenata dal sistema immunitario (immunità innata). I termini "Citochine" e "Interleuchine" sono spesso usati come sinonimi e si riferiscono a particolari sostanze prodotte dal sistema immunitario. Il termine Citochine è più antico ed ingloba un po' tutta la categoria dei mediatori dell'infiammazione, mentre oggi, aumentando le conoscenze, si tende a differenziare in base alla funzione e quindi le Interleuchine (IL) sono classificate come un gruppo di Citochine in base alla modalità di azione. **Esistono Interleuchine pro infiammatorie Interleuchine anti infiammatorie**. Di solito all'inizio di un'infiammazione acuta viene prodotta prima l'interleuchina IL-1 e il TNF e dopo 4- 6 ore l'interleuchina IL-6. Per ridurre l'infiammazione acuta e riportare in equilibrio il sistema viene prodotta l'interleuchina IL-10, che ha un effetto anti infiammatorio, ma se manca la giusta sequenza tra le Citochine pro ed anti infiammatorie si può instaurare una produzione persistente di IL pro infiammatorie ed una infiammazione persistente. Le principali IL sono l'Interferone, Il fattore di crescita (Trasforming growth factor) TGF, il TNF ed hanno il compito di unire il sistema immunitario innato con quello adattivo, ma ciò avviene in un modo molto complesso, sequenziale, sinergico o antagonista. La risposta dell'immunità adattiva è quindi molto complessa ed avviene soprattutto attraverso 4 meccanismi: 1) produzione di anticorpi specifici che promuovono l'ingestione e l'uccisione da parte dei fagociti dei germi patogeni 2) le cellule fagocitiche, che ingeriscono ed uccidono i microbi con l'aiuto dei linfociti T helper che attivano queste cellule 3) linfociti T citotossici che uccidono le cellule infettate, dentro alle quali i microrganismi non sono accessibili agli anticorpi 4) i linfociti T helper CD4 che hanno una funzione regolatrice della risposta immunitaria

infiammatoria attraverso la produzione di interleuchine. I linfociti T quindi si dividono in citotossici o CD8, helper o CD4 e nelle cellule Natural killer.

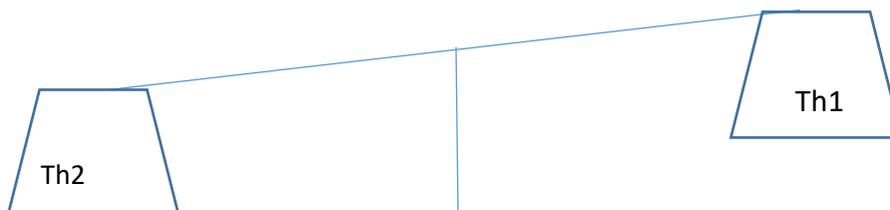
I linfociti T helper, prima dell'incontro con la noxa patogena, sono indifferenziati, Th0, e si differenziano in vario modo solo dopo l'incontro, producendo di conseguenza interleuchine diverse, in grado di suscitare diverse reazioni immunitarie.



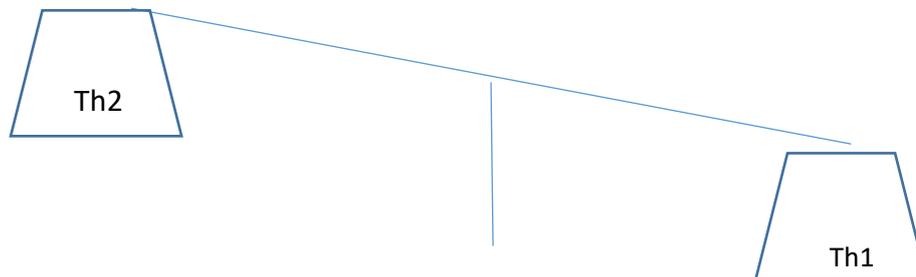
Per la maturità immunitaria i comparti Th1 e Th2 devono essere in una situazione di equilibrio.



Nell'infanzia, ma anche in caso di infezione cronica, c'è una dominanza di Th2 perché prevalgono le infezioni virali e batteriche e le vaccinazioni. Ciò può favorire le malattie a carattere allergico.



Se invece c'è dominanza Th1 prevalgono le malattie autoimmunitarie



## ***Stress ossidativo***

### I PROCESSI DI OSSIDO-RIDUZIONE DELL'ORGANISMO E LO STRESS OSSIDATIVO

I processi catabolici che utilizzano carboidrati, lipidi e proteine a livello cellulare sono finalizzati alla produzione di energia sotto forma di ATP, adenosintrifosfato, composto chimico che fornisce energia a tutti i processi di lavoro biologico cellulare dell'organismo. Tutti i processi chimici catabolici comportano la produzione di "radicali liberi".

**Cosa sono i radicali liberi?** Sono frazioni molecolari molto reattive, normalmente con vita media brevissima, costituiti da uno o più atomi, che presentano un elettrone spaiato e di conseguenza molto instabile. Non appena questa frazione molecolare entra in contatto con altri radicali o molecole ha la tendenza a riacquistare la stabilità acquisendo un elettrone. Così facendo partecipano a reazioni chimiche di varia natura, poiché interagiscono con qualsiasi molecola vicina, come carboidrati, proteine, lipidi ed acidi nucleici, danneggiandola. Questo si traduce in danni a livello cellulare, tissutale e di organo. Il processo attraverso il quale il radicale instabile tende a recuperare la stabilità, avviene quindi a scapito di un'altra frazione molecolare che, perdendo un elettrone, diventa a sua volta instabile, propagando a catena il fenomeno.

La maggior parte di questi radicali liberi sono chiamati anche **Specie Reattive Ossidanti o ROS** perché provocano l'ossidazione legandosi alle molecole di  $O_2$  fino alla formazione della molecola più stabile, cioè  $H_2O$ . Assieme ai radicali liberi anche le molecole di Perossido d'idrogeno (acqua ossigenata  $H_2O_2$ ) ed l'anione Perossinitrito ( $ONOO^-$ ), che è anche un agente nitrosante, hanno la capacità di ossidare le strutture cellulari, danneggiandole. Normalmente le specie reattive sono contenute entro livelli minimi dalla **Rete Antiossidante, RAO**, costituita dall'insieme di sostanze di varia natura, come vitamina C, vitamina E, vitamina A, flavonoidi naturali, acido urico, albumina, ceruloplasmina, squalene, polifenoli, selenio, zinco, L- cisteina, acido lipoico, coenzima Q 10, assieme a molti enzimi come la SOD, Superossidodesmutasi, e la Glutazione reduttasi. Le specie reattive non sono solo quelle ossidanti, ma ne esistono altre legate all'azoto, allo zolfo, al cloro, ma nell'organismo umano, con l'aiuto della RAO, tutte le specie reattive tendono a trasformarsi in ROS e quindi essere commutate alla fine in  $H_2O$ .

Alcune delle sostanze che compongono la RAO sono introdotte nell'organismo con l'alimentazione, altre sono prodotte dall'organismo, alcune sono libere di circolare nel torrente sanguigno altre sono legate a strutture proteiche cellulari. I ROS e la RAO devono essere in costante equilibrio e definiamo questo equilibrio con il termine Redox (riduzione –ossidazione) in base ai processi chimici che si contrappongono.

Questo equilibrio si può misurare con alcuni esami. Il più usato è il **d ROMs test**, che misura grossomodo lo stress ossidativo, cioè l'eventuale eccesso di specie ossidanti. Nei soggetti sani il d-ROMs assume un valore compreso fra 250 e 300 UNITÀ CARR, che ne rappresenta anche l'intervallo di normalità. Valori superiori a 300 U CARR sono indicativi di una condizione di stress ossidativo.

Invece il **BAP test** misura grossomodo la RAO, o meglio misura la componente globale antiossidante nel sangue, il valore ottimale è  $>2200 \mu\text{mol/L}$ , mentre un valore  $< 1400$  denota una fortissima carenza. Se misuriamo il **Glutazione**, tripeptide naturale correlato ad attività enzimatiche, sia antiossidanti che depuranti, si misura il suo equilibrio tra la parte ossidata (GSSG), cioè la parte che ha già assolto alla sua funzione di riduzione delle specie ossidanti e quella ridotta (GSH), che è importantissima perché deve essere sempre pronta ad agire in tal senso. Attraverso l'alimentazione introduciamo vitamine e flavonoidi che operano la riduzione del Glutazione ossidato. Da ciò si deduce che può essere utile una dieta con un alto apporto di antiossidanti (Vitamina C, Vitamina E e flavonoidi contenuti per esempio in cibi come mirtilli, succo di mirtilli e succo d'uva). L'unica importante raccomandazione, se si usano integratori, è di non esagerare con l'apporto di Vitamina E, per la quale sono previsti livelli massimi di assunzione giornaliera ben definiti, ed in generale bisogna non esagerare con le dosi, preferendo l'associazione di più antiossidanti assieme a dosi ridotte, dato che ogni antiossidante, una volta assolta la propria funzione di donazione di elettroni, diventa instabile e quindi pro ossidante e come tale deve essere eliminato dall'organismo.

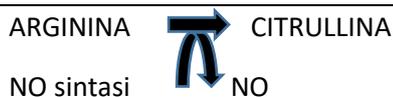
### Cosa è dunque lo Stress ossidativo?

È una condizione patologica causata dalla perdita dell'equilibrio tra i radicali liberi con attività ossidante (ROS) e la rete di sostanze chimiche antiossidanti (RAO). Questa condizione, cioè l'aumento delle specie chimiche ossidanti, è spesso collegata ad un evento patologico primario, come avviene per infiammazioni a carico di organi o apparati, ma anche la riduzione delle difese antiossidanti può essere secondaria a svariate condizioni patologiche. Quindi elevati valori di Stress ossidativo sono un fattore di rischio per la salute e lo specchio di un disordine chimico importante.

Fonti di ROS sono soprattutto le reazioni chimiche sostenute dalla respirazione mitocondriale e da vari enzimi come la lipossigenasi, la ciclossigenasi, il citocromo p450, l'eme ossigenasi, la xantina ossidasi, la NADH/NADPH ossidasi, la NO sintasi e tanti altri.

### Endotelio vascolare, stress ossidativo e la sua evoluzione a stress nitrosativo

L'endotelio vascolare rappresenta un vero e proprio organo con la funzione di modulare il tono vasale ed il flusso ematico ed ha un importante ruolo nella riperfusione vascolare dopo un evento ischemico. Il tono vasale è regolato da vari fattori, dei quali il principale è la produzione dell'Ossido Nitrico, NO, che ha un effetto di vasodilatazione (altri fattori con effetto di vasodilatazione sono le prostaciline, il fattore iperpolarizzante di membrana, mentre hanno effetto vasocostrittore l'endotelina I, l'angiotensina II, il Trombossano A2 e i ROS). Nel nostro organismo la sintesi dell'Ossido Nitrico è affidata ad un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia delle Ossido Nitrico sintasi, NOS, che utilizzano come substrato l'Arginina, aminoacido essenziale.



Vi sono vari tipi di Ossido Nitrico sintasi:

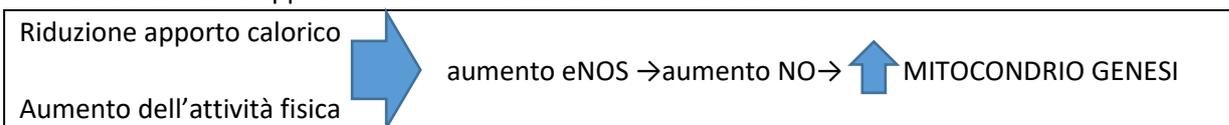
- eNOS = NO sintasi endoteliale. È calcio dipendente, cioè è attivata solo quando nella cellula aumenta la concentrazione degli ioni calcio. È presente nell'endotelio dove forma NO a comando,

che diffonde nelle cellule muscolari vicine causandone il rilassamento e quindi vasodilatazione oltre ad inibire l'aggregazione piastrinica.

- nNOS = NO sintasi neuronale. È presente nel Sistema Nervoso Centrale dove l'Ossido Nitrico regola diverse funzioni sinaptiche.
- iNOS = NO sintasi inducibile. A differenza della eNOS, è sempre attiva e la sua capacità di azione dipende da quanto enzima la cellula produce. È presente per esempio nei Macrofagi: nelle cellule a riposo c'è poco enzima, ma quando la cellula viene attivata da stimoli vari (es. infiammazione, batteri, materiale necrotico per apoptosi cellulare) essa viene indotta a produrre molto enzima iNOS, con forte aumento dell'Ossido nitrico che uccide sia il batterio che il macrofago. L'Ossido Nitrico viene poi molto rapidamente degradato/inattivato e può essere considerato una specie di secondo messaggero ad azione locale.

#### Principali funzioni dell'ossido nitrico

- Neurotrasmettitore nel Sistema Nervoso Centrale, ma anche in plessi periferici, bronchiali (broncodilatatore) e gastrointestinali.
- Effetto vasodilatatore, sia sistemico, che coronarico e renale, per azione sulla muscolatura liscia non volontaria. È quindi uno dei principali fattori della regolazione della Pressione arteriosa.
- Effetto sulle difese immunitarie perché, prodotto dalle cellule deputate, attacca la membrana plasmatica batterica con il suo effetto ossidante, uccidendo i germi.
- **In condizioni fisiologiche** l'NO esercita un'azione di inibizione sul fattore di trascrizione NF-kB. L'aumento dei ROS intracellulari determina l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB con aumento della trascrizione dei geni pro infiammatori e quindi l'aumento delle citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, IFN).
- Effetto anti piastrinico, anti trombotico: diminuisce l'aggregabilità e l'adesività piastrinica.
- Stimola la mitocondrio-genesi. La sintesi dell'Ossido nitrico è contrastata dal TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), prodotto nei processi d'infiammazione, che sono nettamente aumentati nelle persone obese. Negli obesi c'è quindi una riduzione dell'attività mitocondriale e di conseguenza, parte del cibo introdotto non viene metabolizzato dai mitocondri e si deposita nel grasso (adipociti) stimolando ulteriore infiammazione che produce altro TNF $\alpha$ . La conseguente carenza di ATP viene percepita dal cervello come bisogno di cibo e ciò alimenta un circolo vizioso. Per interromperlo è necessario ridurre l'apporto calorico ed aumentare l'attività fisica:



Sia i processi reattivi infiammatori che i processi metabolici sono in grado di generare grandi quantità di Ossido Nitrico, NO. Come? Le Citochine e l'Interferone prodotti nell'infiammazione stimolano l'enzima iNOS, Ossido Nitrico Sintasi inducibile, enzima più rapido, più efficace e più di duraturo dell'eNOS, Ossido Nitrico Sintasi endoteliale.

**Cosa può aumentare la produzione di Ossido Nitrico all'interno della cellula?** Sono tanti gli stimoli che possono aumentare l'Ossido Nitrico all'interno della cellula: tutti gli stimoli in grado di aumentare direttamente o indirettamente il flusso di ioni calcio all'interno della membrana cellulare. Questi stimoli quindi possono derivare da virus, batteri, funghi, tossine, alimenti, pesticidi, metalli pesanti, solventi, veleni industriali, campi elettromagnetici e stress. L'endotelio vascolare è certamente la struttura più sensibile sia all'Ossido Nitrico che allo stress ossidativo, soprattutto l'endotelio della barriera ematoencefalica.

#### **Evoluzione dello Stress ossidativo in Stress nitrosativo e danno ischemico.**

L'Ossido Nitrico è dunque una molecola con azione di vasodilatazione e quindi con la possibilità di migliorare la perfusione di ossigeno ai tessuti, ma, quando è in eccesso, interagisce con i ROS e determina vari fenomeni:

- Sostituzione di Ossido Nitrico al posto dell'ossigeno nei citocromi della catena respiratoria, che causa riduzione di ATP.
- L'Ossido Nitrico tende a legarsi con l'anione Superossido  $O_2^-$  formando l'anione Perossinitrito ( $ONOO^-$ ), potente ossidante, che danneggia tutte le strutture cellulari. Inoltre il Perossinitrito in condizioni di Ph acido, genera la produzione di Radicale ossidrilico (OH) che è il più potente ossidante che esista nel nostro organismo. L'effetto finale è che l'amplificazione locale dello Stress ossidativo-nitrosativo genera vasocostrizione. Quindi l'Ossido nitrico prodotto su stimolo della pressione arteriosa sull'endotelio o ad opera di altri meccanismi come l'infiammazione, con la funzione di vasodilatazione, ottiene l'effetto contrario con vasocostrizione e riduzione dell'energia necessaria a fronteggiare lo stress ossidativo = effetto paradosso dell'Ossido Nitrico.
- A questo effetto si aggiungono: la super produzione di Ossido Nitrico nei pressi di una Placca Aterosclerotica, a causa dell'alterazione dell'endotelio e, poiché non è possibile l'azione sulla muscolatura liscia, si ha la diffusione dell'Ossido Nitrico ai tessuti circostanti. In presenza di  $O_2^-$  e di Ph basso, tipici della reazione infiammatoria nelle vicinanze della placca, si creano le condizioni per la formazione di Perossinitrito e Radicale ossidrilico.
- A causa del forte Stress Ossidativo locale si attivano le Proteasi, come la Trombina (converte il fibrinogeno in fibrina), contro le anti proteasi, con una forte spinta verso la trombosi.

**La conclusione è che lo Stress ossidativo, e di conseguenza tutte le cause che possono determinarlo, è la base fondamentale dei danni da Ischemia e Riperfusione vascolare.**

### **Danni ai lipidi cellulari da stress ossidativo.**

In particolare i danni cellulari a carico delle strutture, conseguenti all'azione dei ROS, consistono nella **perossidazione dei lipidi** che compongono la struttura della membrana cellulare, cioè i fosfolipidi ed il colesterolo che compongono la membrana possono essere degradati attraverso il meccanismo della perossidazione ossidativa. Si formano così LDL ossidate e composti intermedi, normalmente non presenti in situazioni fisiologiche, la cui misurazione può dare un'idea dell'entità del danno causato dallo stress ossidativo alle strutture delle membrane cellulari. Tra questi il dosaggio della **Malondialdeide (MDA)** è tra i più utilizzati come marker di danno da stress ossidativo.

Il danno alle strutture proteiche cellulari è invece espresso maggiormente dal dosaggio della **Nitrotirosina, 3NT**, un aminoacido che si forma dalla reazione tra i ROS e l'aminoacido Tirosina. Infine il danno al DNA cellulare è espresso maggiormente dal dosaggio della **8 OH 2 dg = 8 OH 2 desossi guanosina**. È un test usato in molte circostanze, per esempio in geriatria riguardo la demenza senile o dai preparatori atletici per quantificare lo stress ossidativo e personalizzare i carichi di lavoro negli atleti. Si tenga conto che un grave danno agli acidi nucleici, non riparabile dalla cellula, innesca il processo di autodistruzione cellulare programmata (apoptosi) con possibili danni tissutali. La valutazione contemporanea di questi dosaggi è utile per una valutazione globale della presenza e dell'entità dello stress ossidativo. Anche l'aumento dell'**Omocisteina** e della **Ferritina** possono essere correlati a questa condizione.

## Stress Ossidativo e Sistema nervoso centrale

La barriera ematoencefalica è costituita da unità dove c'è una stretta connessione tra le cellule endoteliali tra di loro, con i neuroni e con gli astrociti, è quindi più corretto pensare ad una **Unità neuro vascolare** come componente principale del SNC. La lesione di uno di questi elementi si ripercuote su tutto il complesso. Il danno ossidativo ai mitocondri e agli eritrociti, innescato da varie cause, è alla base delle malattie degenerative del Sistema Nervoso Centrale, soprattutto negli anziani.

Nel Sistema Nervoso Centrale a causa dell'alta attività metabolica necessaria per mantenere molto strette le giunzioni tra le cellule endoteliali, anche solo per controbilanciare lo stimolo sistolico sulla parete, è necessario un elevato consumo di ATP con un forte aumento dei ROS. Alla base quindi del danno all'unità costituente la barriera ematoencefalica c'è lo Stress ossidativo, che compromette l'attività dei mitocondri nella produzione di energia. I mitocondri, con la loro attività metabolica, producono anche specie ossidanti  $O_2^-$  (l'anione Superossido) e  $H_2O_2$  (Perossido d'idrogeno o acqua ossigenata) e queste specie reattive, se non neutralizzate dalla RAO possono aggredire e danneggiare il DNA mitocondriale e nucleare, non di rado infatti nello stress ossidativo cerebrale, come si osserva nella malattia di Alzheimer, aumenta la produzione di 8-OHdg (idrossi desossi guanosina) prodotto di ossidazione del DNA. Il DNA può essere riparato, ma serve molto ATP. Se è possibile ottenerlo dalla glicolisi citoplasmatica bene, ma se invece aumenta l'attività della catena respiratoria mitocondriale, aumentano anche i ROS e ciò porta a dei valori così alti dei radicali liberi da innescare l'apoptosi e la morte cellulare. Come visto in precedenza un altro meccanismo importante è il blocco della catena respiratoria da parte dell'Ossido nitrico, se in eccesso, come avviene in casi di Neuroinfiammazione, riducendo ulteriormente la produzione mitocondriale di ATP, della quale il SNC ha un altissimo bisogno. Nella barriera ematoencefalica lo Stress ossidativo, collegato alla neuroinfiammazione, invece di causare vasodilatazione per azione dell'ossido nitrico (NO) sulla parete, provoca vasocostrizione per la forte attivazione di iNOS (enzima Ossido Nitrico Sintasi inducibile) con formazione finale di Perossinitrito ed infine vasocostrizione (effetto paradossoso dell'Ossido Nitrico). Il risultato finale è una diminuzione della perfusione sanguigna, fenomeno al quale partecipano anche le alterazioni eritrocitarie in presenza di Stress ossidativo.

## Stress ossidativo ed Eritrociti

Il cervello ha bisogno di molto ossigeno, quindi la possibilità che l'ossigeno,  $O_2$  inserito nell'emoglobina, raggiunga le cellule cerebrali è un elemento fondamentale. Ogni eritrocita deve essere protetto dall'ossidazione dell'emoglobina che, se si ossida, si trasforma in Metaemoglobina dove il ferro  $2+$  (ione ferroso) diventa ferro  $3+$  (ione ferrico), che non trasporta più ossigeno. Per questo motivo l'eritrocita è fornito di un sistema antiossidante: **la metaemoglobina riduttasi NADP dipendente**, che consuma ATP, che può essere prodotta solo con la glicolisi, attraverso il ciclo dei Pentoso fosfati, dato che gli eritrociti non hanno mitocondri. Per lo scambio di ossigeno è poi anche importante la funzionalità della membrana eritrocitaria che necessita quindi di antiossidanti riducenti come il Glutatione, ATP dipendenti, in grado di riparare la membrana dalla Perossidazione dei lipidi. Il globulo rosso ha un corredo antiossidante: Glutatione, L-cisteina, Glicina, Glutatione perossidasi, Selenio, Selenilcisteina, Vitamine B1, B2, B3. Per la sintesi del Glutatione ridotto, GSH, sono necessarie L-Cisteina, Glicina e Acido Glutammico poiché è un tripeptide (glutamil cisteinil glicina). Per l'enzima Glutatione perossidasi, antiossidante da rinnovare, è necessario il Selenio che si lega alla Cisteina e forma la Selenilcisteina. La membrana eritrocitaria è formata da fosfolipidi e colesterolo e, se danneggiata, perde le sue caratteristiche di deformabilità ed elasticità necessarie per passare nel microcircolo, contribuendo ai danni tissutali ed endoteliali prodotti dallo stress ossidativo.

## Stress ossidativo, senescenza, danni e riparazione del DNA

Le normali attività metaboliche cellulari e molti fattori ambientali, come le radiazioni ionizzanti, possono causare danni al DNA. Si stima che ci possano essere circa 500000 singole lesioni molecolari per cellula al giorno.

Quindi l'attività di riparazione del DNA deve essere continua, per correggere tutti i danni che altrimenti avrebbero delle conseguenze gravi sulla espressione dei geni codificanti. La proteina **p53** è un fattore di trascrizione che rileva la presenza di DNA danneggiato e ne blocca la replicazione, affinché si verifichino prima i processi di riparazione in modo che il DNA alterato non si replichi e non sia trasmesso alle cellule figlie. Molto importante per il metabolismo cellulare è non solo la riparazione del DNA nucleare, ma anche di quello mitocondriale, che è molto più facilmente danneggiabile, perché non è protetto da una membrana come quello nucleare. Ogni cellula è quindi dotata di meccanismi di riparazione che però si indeboliscono con l'invecchiamento. Quando la cellula non è più in grado di contrastare la degenerazione del DNA può andare incontro ad uno dei tre possibili fenomeni:

- Uno stato di dormienza irreversibile, detto senescenza.
- Il suicidio della cellula chiamato apoptosi o morte cellulare programmata.
- La carcinogenesi, ossia la formazione del cancro

L'apoptosi è quindi un meccanismo molto importante di prevenzione del cancro. I geni coinvolti della riparazione degli errori del DNA e nella apoptosi cellulare, vengono definiti **geni oncosoppressori**.

Molto si è studiato su **quali geni determinino una vita più lunga** e le conclusioni sono queste:

- Sono i geni che agiscono positivamente, direttamente o indirettamente, sulla prevenzione o sulla riparazione dei danni al DNA ed agiscono di solito aumentando la velocità di riparazione del DNA, capacità che purtroppo peggiora con la senescenza. Altri geni agiscono con l'aumento della velocità di produzione degli antiossidanti e con il calo della velocità di produzione degli ossidanti, anche queste condizioni peggiorano con la senescenza.
- La riduzione delle difese, su base genetica, riguardo l'insorgere dello stress ossidativo si ripercuote quindi sulla longevità, ma non è da minimizzare l'altro fattore importante, cioè la nostra relazione con l'ambiente. Alimentazione, stile di vita, salubrità ambientale condizionano fortemente la nostra capacità di fronteggiare lo stress ossidativo e sono in grado, in una certa misura, di ribaltare anche una condizione geneticamente favorevole.

## ***Mitocondriopatie***

I mitocondri, secondo le teorie più accreditate dal punto di vista evolutivo, risalgono a batteri intracellulari con metabolismo aerobio, adattatisi ad una vita intracellulare in simbiosi con la cellula, che primitivamente aveva solo un metabolismo anaerobio, per la quale producono energia. Hanno dimensioni comprese tra 0,5 e 3  $\mu\text{m}$ . Come i batteri si riproducono per duplicazione. Hanno una membrana esterna liscia ed una interna molto frastagliata che consente una grande superficie (diversi metri quadri) dove si trovano la maggior parte degli enzimi. Hanno un proprio DNA libero, a forma circolare ed in diverse copie, non protetto da una membrana, come è invece il DNA del nucleo cellulare. Le copie danneggiate del DNA vengono sostituite da altre copie ma con una ridotta capacità di riparazione. I mitocondri sono la centrale energetica della cellula perché il loro compito principale è estrarre energie dai substrati organici producendo molecole di ATP. Nelle cellule muscolari, che sono quelle che necessitano di maggiore quantità di energia, sono migliaia per ogni cellula.

La completa demolizione della molecola di glucosio nella cellula avviene attraverso tre strade:

- la glicolisi anaerobica che avviene nel citoplasma della cellula, con reazioni chimiche poco vantaggiose, che producono quindi poco ATP, ma lo producono velocemente al bisogno.
- Il ciclo di Krebs che si svolge nella matrice mitocondriale.
- La fosforilazione ossidativa che avviene nelle creste della membrana interna del mitocondrio con una serie di reazioni enzimatiche di ossido-riduzione che portano ad una abbondante produzione di ATP.

### *Approfondimento*

*Nella Glicolisi anaerobica una molecola di glucosio, attraverso 10 passaggi chimici, viene scissa in 2 molecole di Acido piruvico, con la produzione finale di 2 molecole di ATP. Questo processo ha il vantaggio di avvenire molto rapidamente ed è quindi utilizzato in prima istanza dalla cellula in tutte le situazioni che richiedano una risposta energetica immediata.*

*Le molecole di acido Piruvico possono poi seguire varie vie:*

- *possono essere riconvertite in glucosio, attraverso le reazioni chimiche della neoglucogenesi, quando la cellula e l'organismo lo richiedono;*
- *passare nel mitocondrio sotto forma di Acetil coenzima A grazie all'azione dell'enzima piruvato deidrogenasi. Nel Mitocondrio entra nel Ciclo di Krebs;*
- *Può essere convertito in Acido lattico per attuare una sorta di accumulo quando non è possibile, per mancanza di ossigeno o di substrati, passare alle altre fasi. L'Acido lattico può quindi essere nuovamente riconvertito in Acido piruvico.*

*Nel mitocondrio l'Acetil coenzima A proviene anche dalla  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, processo di degradazione degli acidi grassi, che penetrano nel mitocondrio grazie alla Carnitina, un derivato amminoacidico prodotto dall'organismo, che funge da trasportatore degli acidi grassi a catena lunga. Ciò avviene grazie a 2 enzimi:*

*la CAT 1 (acil carnitina transferasi 1) che permette il passaggio attraverso la membrana mitocondriale esterna;*

*la CAT 2 (acil carnitina transferasi 2) che permette il passaggio attraverso la membrana interna dove l'Acetil coenzima A viene liberato dalla Carnitina ed entra nel ciclo di Krebs.*

Il ciclo di Krebs parte dall'Acido piruvico convertito in Acetil coenzima A, ma questa reazione necessita di cofattori: Vitamina B1 (Tiamina), B2 (Riboflavina), B3 (Niacina), Acido alfa lipoico e Coenzima A. Quindi tutto quello che interferisce con l'assorbimento di questi cofattori Interferisce con la produzione di energia. La funzione principale del mitocondrio è dunque l'ossidazione dei metaboliti con il ciclo di Krebs e la  $\beta$ -ossidazione e l'ottenimento di molto ATP attraverso la Fosforilazione ossidativa, che dipende dalla catena di trasporto degli Elettroni, che è situata sulle creste della membrana interna del mitocondrio.

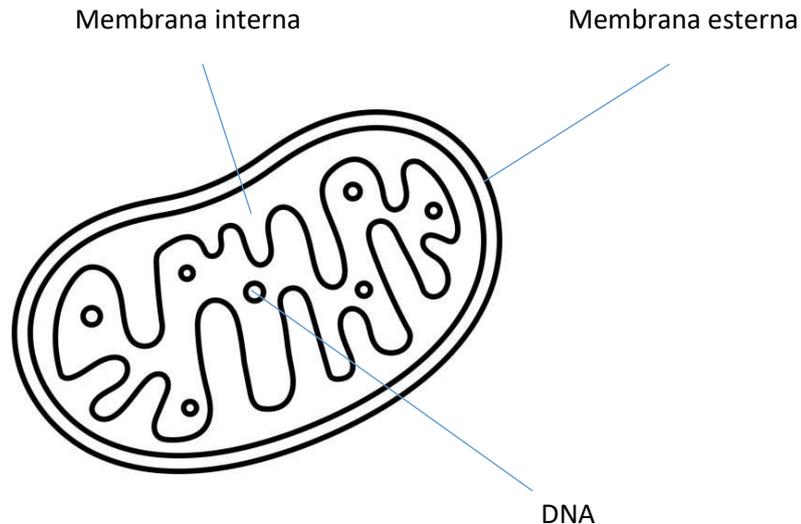
In tutte le cellule c'è una specie di sensore della capacità energetica della cellula: il sistema delle proteine chinasi AMP dipendenti (AMPK). Queste proteine si possono legare a molecole come AMP (adenosin mono fosfato) o ATP (adenosin tri fosfato) con effetto rispettivamente di attivazione o inibizione della produzione energetica, che dipende quindi dal rapporto AMP/ATP presente nella cellula.

Le AMPK si attivano soprattutto quando c'è una forte richiesta energetica come nel caso di dieta con restrizione calorica, digiuno prolungato, alimentazione con pochi zuccheri ed aumento dell'attività fisica. L'effetto dell'attivazione delle AMPK determina un aumento della moltiplicazione dei mitocondri con autofagia dei mitocondri troppo danneggiati, una inibizione della sintesi proteica ed un aumento della captazione di glucosio da parte delle cellule. La produzione di nuovi mitocondri, soprattutto a livello muscolare, è quindi favorita dalla percezione di una minore attività energetica cellulare che attiva degli

enzimi, chiamati Sirtuine, che si legano alla proteina PGC1 Alpha, che infine promuove la trascrizione di vari geni, responsabili anche della produzione di nuovi mitocondri.

Il DNA del mitocondrio è di origine solo materna (solo l'ovocita ha mitocondri, gli spermatozoi ne sono privi) e garantisce una autonomia per quanto riguarda molte proteine. Le membrane del mitocondrio sono ricche di enzimi, fondamentali per i processi chimici dai quali dipende la produzione di energia.

La produzione di energia genera però una rilevante formazione di radicali liberi, che, se non adeguatamente bilanciati da molecole antiossidanti, provocano uno stress ossidativo che danneggia le strutture del mitocondrio.



### Funzioni del Mitocondrio

- Produzione di energia. Questa è la **funzione principale dei mitocondri** attraverso il Ciclo di Krebs, la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e la Fosforilazione ossidativa.
- Funzione di deposito di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nella matrice mitocondriale.
- Partecipa alla sintesi del gruppo EME
- Partecipa alla gluconeogenesi con i mitocondri della cellula epatica.
- Partecipa alla sintesi degli ormoni steroidei.
- Stimola l'apoptosi cellulare attraverso messaggi molecolari quando riceve le informazioni necessarie.
- Produce calore. Il mitocondrio sfrutta la proteina Termogenina, che non sintetizza ATP, ma semplicemente aumenta la temperatura corporea (funzione presente soprattutto nel grasso bruno dei neonati).
- Sintetizza autonomamente la maggior parte delle proprie proteine. Grazie al proprio DNA.
- Partecipa all'equilibrio redox.

### Cause di Mitocondriopatie

- Esistono delle rare malattie genetiche molto gravi, per lo più neurologiche, correlate spesso a malfunzionamento di particolari enzimi.
- Mutazioni del DNA mitocondriale correlate all'età, da senescenza della cellula.
- Stress Ossidativo-nitrosativo provocato da eccesso di ROS ed Acido Nitrico
- Danni provocati a causa dell'alterazione dell'omeostasi del calcio.
- Danni a carico del potenziale di membrana del mitocondrio.

- I Mitocondri possono essere danneggiati da sostanze tossiche ambientali (pesticidi, insetticidi, metalli pesanti, detersivi, cosmetici), antibiotici e altri farmaci, ma anche dallo stress.

Le malattie neurologiche, metaboliche, cardiache e oncologiche sono sempre più associate a un disturbo funzionale dei mitocondri.

Tutte le reazioni enzimatiche necessitano di cofattori che purtroppo possono subire una interferenza da parte dell'ambiente:

- **La piruvato deidrogenasi** è un enzima mitocondriale, appartenente alla classe delle ossido reductasi, fa parte di un complesso enzimatico che **realizza la conversione del Piruvato in acetil-CoA e collega la glicolisi anaerobica, che avviene nel citoplasma, al ciclo di Krebs che avviene nel mitocondrio**. Necessita di Vitamina B1 (Tiamina), B2 (Riboflavina), B3 (Niacina), Acido alfa lipoico, Coenzima A
- **Ciclo di Krebs**, necessita di Vitamina B1, B2, B3, B6, Acido alfa lipoico, Magnesio, Calcio
- **Fosforilazione ossidativa**, necessita di Coenzima Q10, vitamina B2, B3, ferro, magnesio, zolfo, rame, acidi grassi polinsaturi omega-3
- **β-ossidazione degli acidi grassi**, necessita di Biotina, Magnesio, Vitamina B2, B3, B12
- **Ciclo della Carnitina**, necessita di Vitamina B3, B6, Vitamina C, Ferro, Metionina e Lisina
- **Gluconeogenesi**, necessita di Manganese, Biotina, Magnesio, Vitamina B12, Zinco, Ferro.
- **Sintesi EME**, necessita di Ferro, Vitamina B6, B2, Zinco, Glicina, acido Succinico del ciclo di Krebs
- **Sintesi ormoni steroidei**, necessita di Vitamina B3
- **Catabolismo ammoniacale (NH<sub>3</sub>)** necessita di manganese
- **Protezione antiossidante:**
  - SOD 1, SOD 3, necessitano di Zinco e Rame
  - SOD2, necessita di Manganese
  - Catalasi, necessita di Ferro
  - Glutazione perossidasi, necessita di Cisteina, Acido Glutammico, Glicina e Magnesio
  - Glutazione reductasi, necessita di Vitamina B2, B3, Vitamina E e Vitamina C.

Ci sono poi sostanze che possono agire direttamente danneggiando le strutture mitocondriali. Esempi: il Cianuro e il Monossido di Carbonio (CO) inattivano la Citocromo C ossidasi bloccando la catena respiratoria mitocondriale e provocando in breve tempo la morte; il valproato di sodio inibisce la fosforilazione ossidativa e l'ossidazione degli acidi grassi.

### Come si misura l'attività dei mitocondri?

Il test più adatto è **la misurazione dell'ATP intracellulare**. Poiché i granulociti del sangue contengono molti mitocondri e sono facilmente disponibili, con il prelievo del sangue eparinato, vengono prelevati, purificati, lisati e l'ATP viene misurata quantitativamente mediante una specifica reazione di chemiluminescenza (CLIA). Un altro test è **il rapporto tra acido lattico e piruvico** (se il rapporto tra lattato e piruvato > 20 è possibile un rallentamento/blocco della catena respiratoria). Purtroppo entrambi gli esami sono difficili da reperire nei normali laboratori.

## ***Biotrasformazione***

Con il termine di **Biotrasformazione** si intendono tutti quei processi metabolici necessari per rendere maggiormente idrosolubili varie sostanze chimiche al fine di facilitarne l'eliminazione. Ciò è specialmente

importante per il metabolismo di farmaci e xenobiotici. Questo processo di trasformazione si svolge essenzialmente nel fegato, marginalmente anche in altri organi come polmoni, reni e intestino.

### **La Biotrasformazione avviene in tre fasi.**

La fase I è detta anche funzionalizzazione, perché in questa fase vengono introdotti o esposti gruppi idrofili nello xenobiotico in modo da renderlo più idrofilo. È una fase di preparazione per la fase II dove gli xenobiotici vengono coniugati con varie sostanze ed in questo modo preparati alla eliminazione che avviene nella Fase III.

**Ogni fase ha quindi i suoi enzimi catalizzatori senza i quali le reazioni non possono avvenire.**

**Tra gli enzimi di fase I il più importante è il Citocromo P450.** Questa è una famiglia di isoenzimi epatici che catalizzano l'ossidazione di molti composti di origine endogena oltre a farmaci. Alcune isoforme del Citocromo P450 (CYP) svolgono un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci. Il polimorfismo dei geni che codificano questi enzimi può variare notevolmente l'attività enzimatica dando origine a fenotipi con capacità metabolica differente, avremo quindi, all'interno della medesima popolazione, individui con metabolizzazione dei farmaci che potrà essere lenta, oppure rapida, oppure ultra rapida. Anche la caffeina è metabolizzata dal citocromo **P450**: un metabolizzatore rapido è geneticamente predisposto a produrre un quantitativo maggiore di citocromo P450 e quindi gli effetti di un caffè dovrebbero durare per un tempo più breve rispetto alla media. Un metabolizzatore lento è predisposto geneticamente a produrre un quantitativo minore di citocromo P450 e quindi gli effetti di un caffè dovrebbero durare per un tempo più lungo rispetto alla media.

**Tutti gli enzimi di Fase II sono trasferasi, perché coniugano la sostanza da eliminare con altre sostanze,** ciò ne aumenta il peso molecolare e l'idrosolubilità facilitando l'eliminazione attraverso gli emuntori organici.

Le reazioni della fase II sono **la Glucuronazione** (cioè la coniugazione con l'acido glucuronico), la **Solfatazione** (coniugazione con un gruppo solfato), la **Metilazione** (es. COMT, Catecol O-metiltrasferasi), la **Acetilazione** (la coniugazione con acido acetico), **la Coniugazione con il Glutatione** (formazione di acidi mercapturici), la **Coniugazione con vari aminoacidi** (glicina, taurina, acido glutammico).

Le principali reazioni della fase II del metabolismo degli xenobiotici sono le reazioni di coniugazione o di sintesi in cui intervengono:

- le glutazione-S-trasferasi (**GST**).
- le N-acetiltrasferasi (**NAT**). Utilizza come cofattore dell'acetilazione l'Acetil CoA ottenuto dalla glicolisi. Nell'uomo sono presenti 2 enzimi citosolici: NAT1 e NAT2. NAT1 è presente in molti tessuti, NAT2 è presente prevalentemente nel fegato e nelle cellule epiteliali dell'intestino. Metabolizzano molte ammine aromatiche ed eterocicliche potenzialmente cancerogene (presenti nelle carni bruciate).
- le UDP glucuronosiltrasferasi (**UGT**). I glucuronidi formati nel fegato possono essere escreti con la bile oppure passare nel sangue ed essere escreti dai reni. Le reazioni interessano soprattutto gli acidi carbossilici, alcoli e fenoli, ammine e composti solfidrilici.
- le sulfotrasferasi (**SULT**). Diversi xenobiotici possono essere solfatati: alcoli, fenoli, alcune ammine aromatiche. La reazione catalizzata dalle SULT è un importante passaggio del metabolismo di ormoni, catecolammine, altri neurotrasmettitori e anche di farmaci.

**Gli xenobiotici metilati** sono fenoli, catecoli, amine aromatiche o alifatiche. Il cofattore della metilazione è l'S-adenosilmetionina (SAME) che si trasforma in S-adenosilomocisteina, con la donazione del gruppo metile. Vedi la figura al capitolo "I processi di metilazione".

# Genetica ed Epigenetica

Col termine di “**Genoma**” si intende il corredo genetico completo di una cellula che è costituito da porzioni codificanti dette “geni” ed una grande massa di DNA (98%) non codificante, della quale ancora non si conosce bene l’importanza e la reale funzione, tanto che inizialmente è stata definita “DNA spazzatura”, ma che oggi sembra sempre più certo sia in causa nella regolazione della trascrizione del DNA codificante (\*). In ogni nostra cellula sono contenuti all’incirca 30.000 geni, ciascuno dei quali contiene il codice di una proteina specifica. Questo patrimonio di 30.000 geni è identico in tutte le nostre cellule ed estremamente simile a quello di altre specie viventi. È necessario quindi che ci sia una fine regolazione su quali geni devono essere espressi in uno specifico momento e in una specifica cellula, affinché avvenga la differenziazione tra i diversi organi e tessuti. Si pensa che questa direzione sui geni da aprire e chiudere sia espressa attraverso una proteina: **La MECP2, Metil CpG binding protein 2**. È capace di legare selettivamente il DNA metilato e di reprimere la trascrizione. Come avvenga questa direzione sui geni, chi sia e dove sia il Direttore d’orchestra, che agisce tramite questa proteina ed altri fattori, è in fase di studio. Da studi molto recenti sembra comunque che questa proteina sia in causa nelle **patologie stress-correlate**. **Una riduzione nel sangue della MECP2** sembrerebbe favorire il rischio di sviluppare quadri patologici, in persone, soprattutto donne, che, durante l’infanzia o l’adolescenza, abbiano vissuto esperienze particolarmente avverse.

Il DNA cellulare si trova relegato nel nucleo assieme alla Cromatina che ha il compito di Impaccarlo.

Gli **istoni** sono proteine basiche che costituiscono la componente strutturale della cromatina. Sono proteine cariche positivamente che interagiscono con il DNA, che è carico negativamente. Gli istoni devono organizzare il DNA, compattandolo in maniera ordinata, per essere conservato nello spazio ristretto costituito dal nucleo cellulare. Quando una cellula deve esprimere l’informazione genetica codificata nel suo DNA, la relativa regione viene svolta, i geni localizzati all’interno di essa vengono espressi, e poi la regione viene nuovamente condensata nella sua conformazione quiescente. Le estremità degli istoni possono subire numerose modifiche promosse da specifici enzimi che promuovono acetilazione, metilazione, ubiquitinazione, fosforilazione. Tali reazioni chimiche influiscono sulla struttura della cromatina facilitando la trascrizione o l’inibizione di un gene. Gli attivatori della trascrizione avrebbero una attività acetilasica sull’istone, mentre i repressori della trascrizione sembrano possedere una attività deacetilasica sull’istone. Gli istoni sarebbero quindi in grado di regolare l’espressione genica con **meccanismi epigenetici**.

**Con il termine di “Genetica” si intende la branca della biologia che studia il DNA, i geni, l’ereditarietà e la variabilità genetica negli organismi viventi.**

**Con il termine di “Epigenetica” si indicano le modificazioni chimiche correlate al DNA ed alla cromatina che influenzano il Genoma e soprattutto la sua espressione genica, senza alterare il DNA stesso.**

- Se paragoniamo il funzionamento dell’organismo umano con quello di un computer possiamo dire che l’**epigenoma** è il software di programmazione del genoma, cioè quell’insieme di informazioni provenienti dall’interno dell’organismo e dall’ambiente esterno che interagiscono con i geni presenti nel DNA, che rappresenta l’hardware.
- L’epigenoma decide, in una determinata cellula, che gene deve essere aperto alla trascrizione oppure chiuso, determinando un segnale di espressione genica.
- L’epigenoma può venire ereditato da generazioni di cellule, salvando lo stesso programma genico indotto dall’ambiente e quindi caratteristico di un individuo, ma può anche cambiare, è cioè dotato di plasticità.

Diverse regioni del DNA codificante vengono quindi metilate e riprogrammate, ricevendo un'impronta sia dai genitori, che da una programmazione fetale e neonatale indotta dall'ambiente (alimentazione della madre durante la gestazione, fumo, inquinamento, farmaci, malattie ecc. ecc.). Sono considerati importanti soprattutto i primi 1000 giorni dal concepimento, che attuerebbero una programmazione del fenotipo, poi molto difficile da modificare. Da questa programmazione può derivare la predisposizione a molte malattie. L'ambiente e l'alimentazione continuano ad influenzare epigeneticamente il Genoma dell'individuo per tutta la vita.

Le varie branche della scienza che studiano la relazione tra genoma ed ambiente sono la **Genomica**, che studia il Genoma, la **Proteomica** che studia le proteine, la **Metabolomica** che studia il metabolismo cellulare attraverso i metaboliti delle reazioni chimiche, la **Nutrigenomica**, che studia la correlazione tra espressione genetica e cibo e la **Lipidomica** che studia le relazioni tra gli acidi grassi che compongono le membrane cellulari, il cui equilibrio è fondamentale per proteggere la cellula e favorire i corretti meccanismi di scambio attivo e passivo attraverso le membrane.

(\*) Tra le nuove teorie che assegnerebbero a questa porzione di DNA un ruolo fondamentale nel funzionamento degli organismi viventi, molto originale è quella che assegnerebbe al DNA la funzione di una stazione ricetrasmittente di biofotoni, in grado di ricevere e trasmettere segnali per i processi cellulari. La sua doppia struttura ad elica lo renderebbe simile ad un'antenna per tutte le direzioni. I biofotoni (emissioni spontanee di quanti di luce di quasi tutti i sistemi biologici) rappresenterebbero un vero e proprio linguaggio per la trasmissione in codice di informazioni dentro la cellula e fra loro tra le cellule. Nel 1976 il biofisico Fritz Albert Popp ha dimostrato che il DNA emette spontaneamente **biofotoni** durante le operazioni di apertura e chiusura delle sezioni del DNA, che ne permettono l'espressione genica. Molti scienziati considerano però l'intensità ultra debole dei biofotoni dei sistemi biologici un punto di debolezza di questa teoria. Fino ad oggi abbiamo considerato i processi chimici e la differenza di potenziale di membrana le vie di comunicazione tra le cellule, ma se questa teoria fosse giusta, in parte o totalmente, avremmo una via di comunicazione che viaggia alla velocità della luce!

Un'altra teoria, molto recente, portata avanti dai ricercatori dell'Università di Padova e Monaco, suppone che la trascrizione del DNA sia regolata da un terzo filamento di DNA che, aggiungendosi alla doppia elica, forma un ibrido a tripla elica che ne regola momentaneamente la trascrizione.

# ***I processi di metilazione***

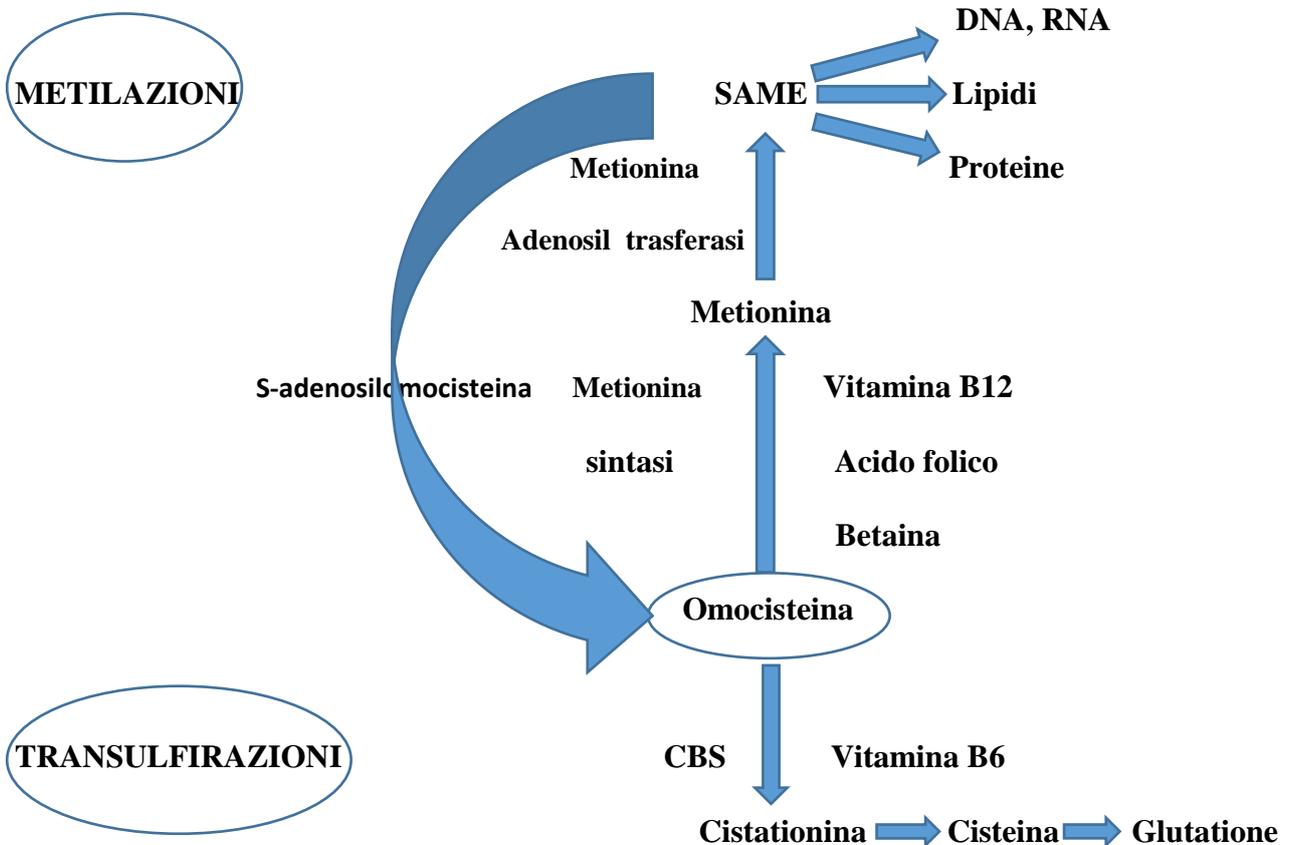
I processi di metilazione sono tra i più importanti processi chimici del nostro organismo. **Consistono nel passaggio a staffetta del gruppo metile CH<sub>3</sub> tra varie sostanze chimiche**, in reazioni complesse del nostro organismo. Dal corretto funzionamento dei meccanismi di metilazione dipendono:

1. la duplicazione, la trascrizione e la riparazione del DNA,
2. la regolazione della crescita cellulare e dell'espressione genica,
3. la sintesi di molte sostanze come neurotrasmettitori (serotonina, melatonina, adrenalina, noradrenalina, acetilcolina), lipidi ed ormoni,
4. l'eliminazione di sostanze tossiche sia esogene che endogene, come metaboliti tossici, metalli pesanti, pesticidi ecc. ecc.
5. la formazione della guaina mielinica dei nervi e quindi il corretto funzionamento della conduzione dello stimolo nervoso.
6. Il mantenimento dell'integrità e fluidità delle membrane cellulari attraverso la metilazione dei fosfolipidi che le compongono.

Il DNA di una cellula non produce sempre tutte le proteine che è in grado di codificare, ma viene modulato, cioè chiuso o aperto, da sostanze che metilano o acetilano la sequenza appropriata in quel momento.

**Quando una cellula non vuole esprimere una certa sequenza del DNA attiva la sua metilazione, attua cioè una repressione della trascrizione di quella porzione di DNA.** La metilazione avviene quindi in zone regolatorie del gene e impedisce il legame dei fattori di trascrizione, che legano l'RNA Messaggero (cosa è un fattore di trascrizione? vedi il capitolo sull'infiammazione cronica di basso grado). La metilazione del DNA viene anche definita come una modificazione epigenetica del DNA, cioè una mutazione del fenotipo, che dipende non dalla espressione genetica, come può avvenire per una mutazione del DNA, ma come conseguenza di un intervento esterno indotto dall'ambiente, che poi si potrebbe tradurre in una modifica permanente delle cellule figlie. Ovviamente un silenziamento genico non programmato è causa di gravi alterazioni e per tale motivo processi di ipermetilazione o ipometilazione del DNA sono associati ad un gran numero di neoplasie ed ereditati dalle cellule figlie. Ovviamente la metilazione di alcuni geni del DNA è essenziale durante lo sviluppo embrionale dato che ogni cellula del nostro organismo ha il medesimo codice genetico, ma per differenziarsi avrà bisogno di una differente espressione genica. Il giusto equilibrio dei processi di metilazione e la corretta presenza di donatori del gruppo metile nei vari passaggi chimici dipendono dalla corretta presenza di: Acido folico, Vitamina B12, Vitamina B6, Betaina. Alcuni metaboliti essenziali di questo ciclo di metilazioni sono: l'Acido metiltetraidrofolico, l'aminoacido Metionina ed il suo derivato S-adenosil metionina (SAME), dovuto alla somma dell'aminoacido essenziale Metionina con l'ATP necessaria per le reazioni di metilazione in vari tessuti, infatti partecipa a moltissime reazioni di metilazione e a tutte le reazioni di sintesi dei composti contenenti zolfo, come ad esempio il Glutatione, che è il nostro principale agente depurativo ed antiossidante. I difetti di metilazione hanno ripercussioni sulla sintesi dei neurotrasmettitori, del Glutatione, delle membrane cellulari, della mielina e del Ciclo di Krebs. **Il SAME è il principale donatore di gruppi metile** e, attraverso l'enzima Catecol-orto-metil-transferasi (COMT), è capace di degradare le catecolamine attraverso la metilazione. Partecipa inoltre a centinaia di processi di metilazione ed è l'unica molecola ad agire con metilazioni nel Sistema Nervoso Centrale, perché attraversa la barriera ematoencefalica. Agendo sulla sintesi dei neurotrasmettitori come Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina e Serotonina, è efficace in molte sindromi neuropsichiatriche in forma lieve, come la depressione. Il SAME è comunemente noto anche con il nome di Ademetionina. Il SAME, dopo la perdita del gruppo CH<sub>3</sub> nei vari processi di metilazione si trasforma in adenosil- Omocisteina e poi in Omocisteina + adenosina. Al centro della serie di reazioni correlate alla formazione di Metionina e SAME c'è dunque **l'aminoacido Omocisteina**, che è l'unico aminoacido che non troviamo come componente di proteine, ma è solo un metabolita intermedio per la corretta formazione di altri aminoacidi. L'Omocisteina è un aminoacido non essenziale, sintetizzato a livello muscolare ed epatico attraverso la demetilazione della

Metionina ed è indispensabile sia per il metabolismo della Metionina che per la sintesi della Cisteina e dei suoi derivati, come il Glutazione. Ha un ruolo centrale nelle vie di rimetilazione e transulfurazione.



L'Omocisteina prende nell'organismo due vie: la via della Metionina e la via della Cisteina. Nel primo caso l'Omocisteina viene convertita in Metionina attraverso la rimetilazione e per questa reazione sono indispensabili la Vitamina B12, che dona il radicale metilico alla Metionina, l'Acido folico, che rimetila la Vitamina B12, la Betaina che costituisce una via alternativa. La reazione avviene ad opera dell'enzima Metionina sintasi, codificato dal gene MTR. Successivamente la Metionina viene convertita in SAME dall'enzima Metionina adenosil trasferasi, codificato dal gene MAT. Nella seconda via l'Omocisteina subisce una transulfurazione a Cistationina ad opera dell'enzima Cistationina Beta Sintetasi (CBS) in presenza di Vitamina B6. La Cistationina a sua volta è necessaria per la sintesi del Cisteina, tappa importante per la biosintesi del Glutazione. Da queste considerazioni appare chiaro come tante reazioni indispensabili per la vita della cellula siano condizionate dalla presenza di un adeguato substrato e soprattutto di una adeguata funzionalità degli enzimi che catalizzano queste reazioni. Questi enzimi sono a loro volta condizionati da 2 aspetti: la presenza di **varianti genetiche nella popolazione dette polimorfismi** e la necessità della presenza di oligoelementi e vitamine per il loro funzionamento. Per comprendere quindi come una pressione ambientale possa compromettere il buon funzionamento delle reazioni chimiche è importante approfondire questi argomenti nei capitoli relativi ai Polimorfismi a singolo nucleotide e agli Oligoelementi e Vitamine. **Il dosaggio nel sangue dell'Omocisteina**, se elevato, indica una carenza di Acido folico o di Vitamina B 12, molto meno probabili sono la carenza della Vitamina B6 o della Betaina. La carenza può essere correlata a deficit nutrizionali, per esempio una dieta vegana, o a patologie gastro intestinali, come le gastriti croniche o la celiachia, che interferiscono con l'assorbimento della vitamina B12,

oppure infine a malattie congenite come i polimorfismi genetici. Le alterazioni del gene MTHFR riguardano l'Acido folico e sono abbastanza frequenti, quelle invece dei geni MTR e MTRR riguardano la Vitamina B 12 e sono più gravi; quelle del gene CBS riguardano la formazione dei precursori del Glutathione. MTR codifica l'enzima Metionina sintasi necessario per la sintesi della Metionina e che necessita di Vitamina B12 e Acido folico. MTRR codifica il passaggio con metilazione della Cobalamina a Metilcobalamina.

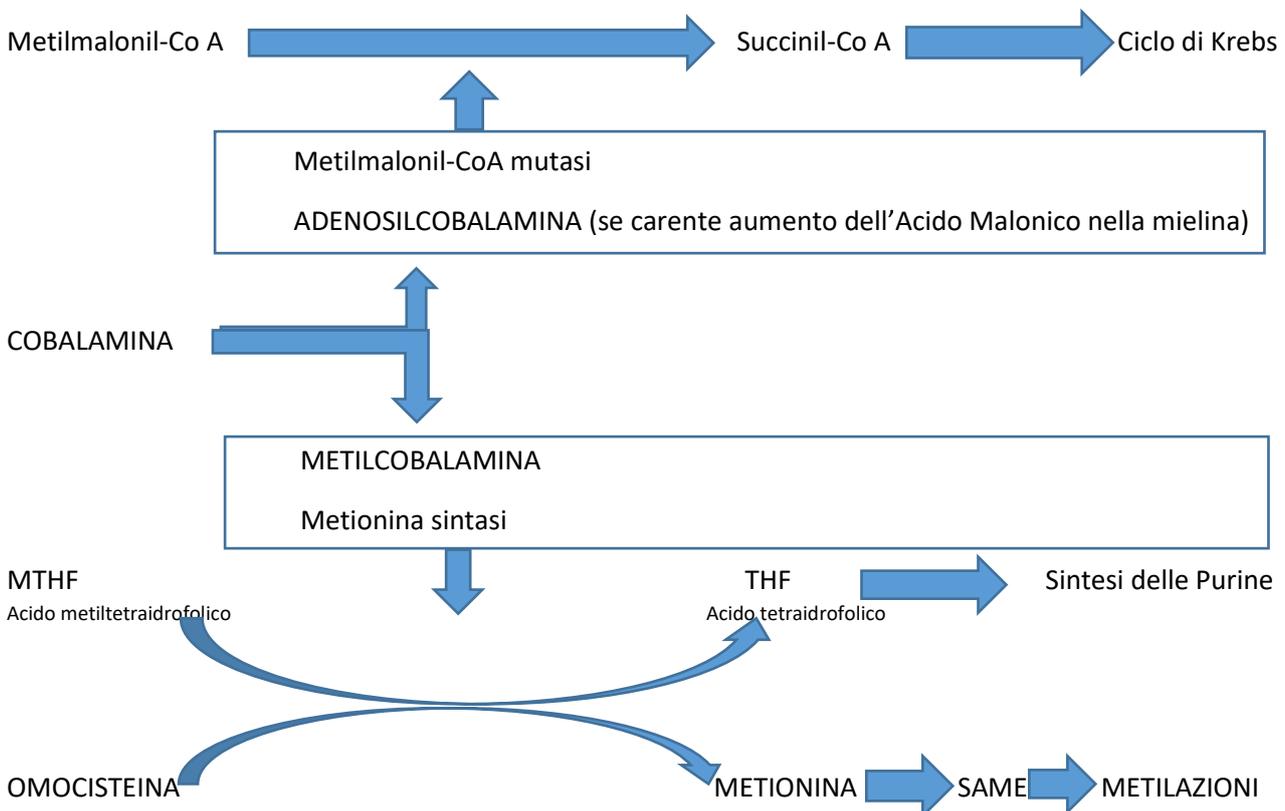
L'iperomocisteinemia è più frequente negli anziani. Se è molto elevata di solito è correlata a polimorfismi genetici e merita sempre un approfondimento in tal senso. L'Omocisteina alta nel sangue è comunque da prendere sempre in considerazione perché è un fattore pro infiammatorio, causa di malattie dell'endotelio vascolare. Importante in questi casi è il trattamento con Vitamina B12, Acido folico, Vitamina B6 e Betaina e sono già presenti in commercio integratori con questa associazione. Esistono comunque delle malattie metaboliche rare dovute a mutazioni genetiche che, se presenti in forma omozigote sono molto gravi per i danni neurologici presenti fin dalla nascita (diverse varianti genetiche della Acidemia metilmalonica).

# Vitamina B12 o Cobalamina

È una vitamina idrosolubile, una macromolecola che racchiude al centro un atomo di cobalto legato a quattro atomi di azoto. La forma naturale in cui di solito viene assunta è l'**Idrossicobalamina**, legata ad un gruppo OH. L'Idrossicobalamina si trova anche nel plasma e nelle cellule, ma le forme metabolicamente attive sono la **Metilcobalamina**, per il legame con un gruppo metilico, e la **5 desossiadenosilcobalamina**. L'assorbimento avviene dopo un'iniziale legame con il Polipeptide R, dal quale viene poi separata nel duodeno dove si lega al Fattore intrinseco, una glicoproteina prodotta dalle cellule parietali gastriche. Questo complesso viene riconosciuto da un apposito recettore degli enterociti dell'ileo e ciò ne permette l'assorbimento. Nel plasma si lega a due proteine di trasporto la transcobalamina I e II dando origine al complesso **olotranscobalamina** definita "vitamina B 12 biologicamente attiva", che dovrebbe essere misurata con l'esame del sangue per avere l'esatta dimensione di un'eventuale carenza. Questo complesso infatti, a differenza della frazione libera, viene riconosciuto da un recettore specifico che consente l'ingresso della vitamina nelle cellule.

L'azione Biologica della vitamina all'interno delle cellule è dunque svolta dalle sue forme:

## Metilcobalamina e Desossiadenosilcobalamina.



La **Desossiadenosilcobalamina** catalizza la reazione di conversione del Malonil Co A in Succinil Co A che viene poi avviato al ciclo di Krebs.

La **Metilcobalamina** catalizza due importanti reazioni che avvengono in contemporanea, quella catalizzata dalla Metionina sintasi, che converte l'Omocisteina in Metionina (il principale donatore di metili nella sua forma SAME) e la conversione contemporanea dell'acido folico metilato, il 5 metiltetraidrofolico MTHF, in acido tetraidrofolico, THF, reazione nella quale la Cobalamina perde il gruppo metilico, che viene acquisito dall'Omocisteina che si trasforma in Metionina e la Cobalamina riacquista il gruppo metilico dal MTHF.

**Nel caso di carenza grave della Vitamina B12 entrambe queste reazioni verrebbero a mancare, con gravi conseguenze soprattutto neurologiche.**

L'acido malonico che, in caso di carenza della B12, non viene convertito in succinico si accumula soprattutto nella guaina mielinica e la riduzione dei processi di metilazione andrebbe a ripercuotersi gravemente sui fosfolipidi della mielina. Il risultato finale, nelle forme più gravi, è una **neuropatia demielinizzante con atassia**. Di solito inizialmente si ha una riduzione della sensibilità vibratoria e dei riflessi con instabilità motoria. La neuropatia non è necessariamente associata all'anemia megaloblastica, quadro clinico più noto associato alla carenza di Vitamina B12.

Nell'organismo la Vitamina B12 si accumula nel fegato, che ne può contenere il 90% del totale (quantità globale stimata nell'organismo 2,5 mg) rendendo quindi poco attendibili i dosaggi ematici. Viene eliminata con la bile.

Si trova prevalentemente nei prodotti animali, soprattutto il fegato, mentre quelli vegetali non la contengono a meno che non abbiano subito una contaminazione biologica (es. Tempeh)

La carenza di Cobalamina, oltre alla nota anemia macrocitica, determina Mieloneuropatia e/o neuropatia ottica ad esordio tipicamente subacuto, più frequente con l'avanzare dell'età, variabilmente associata alla macrocitosi delle emazie. È forse la più frequente neuropatia nei paesi sviluppati.

Non si conoscono patologia da sovraesposizione alla B12.

Le cause di carenza sono:

- La dieta Vegetariana
- il deficit di produzione di Fattore Intrinseco in tutte le forme di gastrite cronica, soprattutto autoimmune (importante dosare anticorpi anti fattore intrinseco ed anti mucosa gastrica) ed in caso di gastrectomia.
- L'uso continuativo di farmaci inibitori della pompa protonica.
- Le patologie ileali
- L'insufficienza pancreatica.
- L'esposizione all'ossido nitrico
- Aumentato fabbisogno in gravidanza.

Esistono poi delle mutazioni genetiche rare che possono determinare, se presenti in forma omozigote, delle gravi neuropatie congenite, presenti alla nascita o causa di aborto (Acidemia metilmalonica con o senza omocistinuria), ma anche le forme genetiche meno rare, dovute ai polimorfismi dei geni MTR e MTRR possono causare un deficit di utilizzazione della B12, soprattutto se associate con altre cause di malassorbimento ed in questo caso la malattia può comparire anche in età adulta. MTR codifica l'enzima Metionina sintasi necessario per la sintesi della Metionina e che necessita di Vitamina B12 e Acido folico. MTRR codifica il passaggio, con metilazione, della Cobalamina a Metilcobalamina.

# Glutazione

## Azione antiossidante

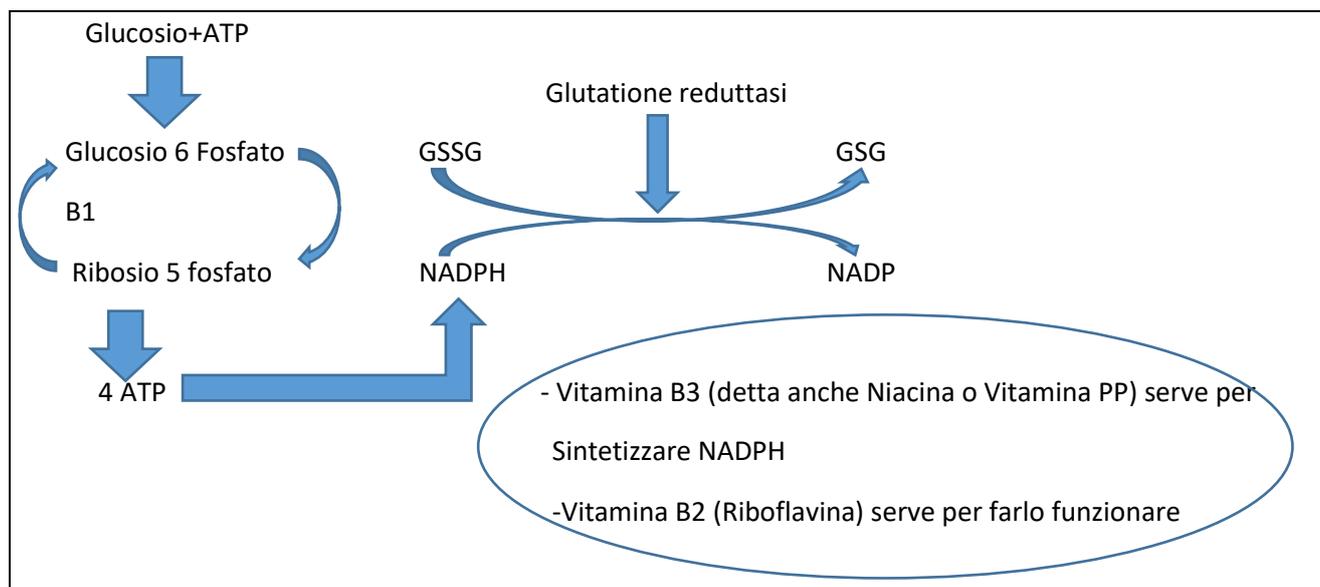
Il Glutazione è un tripeptide costituito dai seguenti aminoacidi: Cisteina, Glicina ed Acido glutammico. È prodotto dall'organismo soprattutto a livello epatico ed è la principale difesa contro i radicali liberi in quanto entra a far parte della composizione di una famiglia di enzimi antiossidanti, la **Glutazione perossidasi, GSH-Px**, che sfrutta la capacità del **Glutazione ridotto, GSH**, di cedere uno ione idrogeno H<sup>+</sup> e neutralizzare così l'elettrone spaiato delle Specie Ossidanti. Così facendo **passa dalla forma ridotta alla forma ossidata, GSSG**:

**Glutazione ridotto (2 GSH) + Acqua ossigenata (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) → Glutazione ossidato (GSSG) + 2 H<sub>2</sub>O**

A questo punto, ad opera di un **enzima NADPH dipendente, la Glutazione reduttasi**, il Glutazione ossidato torna in forma ridotta e riacquista la propria attività antiossidante.

Questa funzione di riduzione del Glutazione ossidato, è molto importante per la membrana cellulare dell'eritrocita, per proteggerla dall'emolisi. Infatti nella malattia del Favismo, dove c'è l'assenza della Glucosio 6 fosfato deidrogenasi, si interrompe il ciclo dei Pentoso fosfati riducendo la disponibilità di NADPH con la conseguenza di rendere impossibile la riduzione del Glutazione ossidato con la conseguente perossidazione dei lipidi di membrana e l'emolisi.

## Ciclo dei Pentoso fosfati e rigenerazione del Glutazione ossidato



La disponibilità di ATP consente la disponibilità di NADPH riducente, che può essere impiegato nell'eritrocita per la rigenerazione della Metaemoglobina ad opera dell'enzima **Metaemoglobina reduttasi** e del Glutazione ridotto ad opera dell'enzima **Glutazione reduttasi**. Una caratteristica del Glutazione è che quando viene ossidato, non diventa instabile e pro ossidante come altri agenti antiossidanti. Purtroppo è scarsamente assimilabile per via orale e per questo motivo si preferisce dare dei **precursori come la N-acetilcisteina** e favorire l'autoproduzione da parte del fegato.

Nella valutazione dello stress ossidativo è importante **la misurazione nel sangue del Glutazione e del rapporto Glutazione ridotto / Glutazione ossidato** che nelle cellule sane si mantiene 9:1. L'aumento intracellulare del Glutazione ossidato è caratteristico dell'invecchiamento.

### Azione disintossicante e chelante

Questa azione dipende dalla forma enzimatica **Glutazione transferasi, GST**. È una famiglia di enzimi, circa una ventina, con azione detossificante-antiossidante, che catalizza la coniugazione di varie molecole tossiche con il Glutazione, rendendole meno attive e più facilmente eliminabili. Tutte le GST hanno funzione detossificante verso sostanze xenobiotiche dannose, come sostanze chimiche cancerogene, sostanze inquinanti ambientali, ma anche verso agenti antitumorali. Ogni GST può riconoscere un gran numero di molecole pericolose per la cellula e legarle al Glutazione. Ciò avviene soprattutto nel fegato dove l'enzima Glutazione transferasi costituisce fino al 10% del totale delle proteine. Purtroppo la Glutazione transferasi lega al Glutazione anche farmaci antitumorali diminuendone l'efficacia. La Glutazione transferasi è un enzima di Biotrasformazione di fase II, ed agisce dopo l'intervento del Citocromo P-450, che è il principale responsabile delle reazioni della fase I. La Glutazione transferasi porta al legame tra Glutazione e xenobiotici (pesticidi, insetticidi, idrocarburi policiclici aromatici ecc.), o metaboliti di xenobiotici, o alcuni prodotti del metabolismo cellulare formando dei coniugati fortemente idrofilici, generalmente privi di attività biologica, che vengono rapidamente escreti dalla cellula e dall'organismo. Le GST svolgono quindi un ruolo protettivo nei confronti di sostanze cancerogene, come i prodotti dell'ossidazione del benzene, ma in alcuni casi, la reazione di coniugazione rappresenta un'attivazione di pro cancerogeni (idrocarburi alogenati, fumo di sigaretta, disinfettanti, pesticidi e solventi). È probabile quindi che questi enzimi svolgano un importante ruolo nella suscettibilità individuale a tumori polmonari, leucemie, epatopatie correlate all'ambiente e allo stile di vita (smog, fumo di sigaretta, abuso di alcool, ecc.), oltre alle malattie correlate all'attività professionale (tumori polmonari, della vescica, ecc. in lavoratori esposti). Il Glutazione legato a queste sostanze non si rigenera ma viene in parte eliminato attraverso la via biliare e in parte metabolizzato. Assieme all'effetto disintossicante c'è anche l'effetto chelante sui ioni come ferro, piombo, alluminio, mercurio, cadmio, di solito contenuti negli xenobiotici. Il Glutazione disintossica il fegato da: metalli pesanti, benzene e derivati, clorati, nitrati e nitriti e farmaci come il paracetamolo. L'attività biochimica delle GST ha quindi il compito di proteggere il DNA e le altre strutture cellulari dai danni prodotti dall'inquinamento. La famiglia degli enzimi GST, in base alla localizzazione nella cellula, è composta da 3 superfamiglie: i citosolici, i mitocondriali e i microsomiali (detti MAPEG, membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism).

### Polimorfismi GST

Come verrà meglio spiegato nel capitolo relativo ai polimorfismi genetici, per valutare la capacità antiossidante e detossificante di un singolo individuo non si può prescindere dalle caratteristiche dei geni codificanti gli enzimi, che possono presentare delle differenze della varietà allelica, in individui appartenenti alla stessa popolazione, con espressione fenotipica diversa della proteina codificata, e quindi anche una maggiore o minore funzionalità di un enzima. A partire dagli anni '80 sono stati identificati numerosi polimorfismi a carico delle GST. Nel caso della detossificazione operata dalla GST, ci sono nell'uomo una ventina di tipi, suddivisi in classi. Sono stati studiati soprattutto in funzione della diversa suscettibilità al cancro su base genetica, probabilmente dovuta alla diversa abilità di coniugare e quindi detossificare composti eterofili ed i loro metaboliti. Alcune GST solubili legano vari composti idrofobici tra i quali gli acidi biliari, l'eme, la bilirubina, vari steroidi e alcuni farmaci. Questo legame sembra possa essere importante per il trasporto di tali composti nella fase acquosa della cellula. Altre GST solubili legano proteine intracellulari coinvolte nella trasduzione del segnale. Le GST sono altamente polimorfiche e sono suddivise in sette classi, Alfa ( $\alpha$ ), Mu ( $\mu$ ), Pi ( $\pi$ ), Sigma ( $\sigma$ ), Theta ( $\theta$ ), Zeta ( $\zeta$ ), Omega ( $\omega$ ) e Sigma ( $\sigma$ ) in base alle caratteristiche biochimiche.

Alfa( $\alpha$ )	GSTA1 GSTA2 GSTA3 GSTA4 GSTA5
Mu( $\mu$ )	GSTM1 GSTM2 GSTM3 GSTM4 GSTM5
Pi( $\pi$ )	GSTP1
Theta( $\theta$ )	GSTT1 GSTT2

Zeta( $\zeta$ )	GSTZ1
Omega( $\omega$ )	GSTO1 GSTO2
Sigma ( $\sigma$ )	PGD2

Le varianti alleliche osservate possono originare da mutazioni (sostituzioni nucleotidiche) o, meno comunemente, da delezioni. La variabilità allelica delle GST è molto comune nella popolazione e determina differenze individuali nel metabolismo dei farmaci e degli xenobiotici.

Per conoscere la capacità potenziale di un individuo, sia antiossidante che detossificante, si può richiedere l'esame de Genoma, o di parte di esso, che permette di valutare abbastanza facilmente i Polimorfismi a singolo nucleotide. Presso vari laboratori sono disponibili pacchetti di esami che comprendono l'analisi di vari geni, raggruppati tra quelli che riguardano la patologia che si vuole studiare, generalmente si tratta di patologie multifattoriali. Si ha così una immagine della predisposizione di un individuo riguardo una malattia o un gruppo di malattie. Per quanto riguarda le malattie "ambientali" lo studio dei geni che codificano proteine strettamente correlate con la protezione dall'ossidazione e con la detossificazione è sicuramente utile, anche se è possibile che un individuo geneticamente svantaggiato non si ammali mai perché, avendo uno stile di vita ottimale ed abitando in regioni a basso inquinamento, riesce a smaltire sia i radicali liberi che le sostanze xenobiotiche. Al contrario un individuo con un corredo genetico ottimale ma con un cattivo stile di vita (alimentazione errata, sedentarietà, alcool, fumo, droga ecc. ecc.) e abitante in una zona altamente inquinata (es. "terra dei fuochi" o vicinanze all'ILVA di Taranto) potrebbe non riuscire ad eliminare la totalità delle sostanze dannose e cancerogene assorbite.

Questi esami sono comunque indispensabili, assieme a tanti altri, se si vuole passare da una medicina semplicemente curativa ad una preventiva o meglio predittiva, non solo genericamente adatta a tutta la popolazione, ma specifica per un determinato individuo.

Per essere più concreti e esplicativi, attenendosi all'esempio dello studio dei polimorfismi a gene singolo relativi agli enzimi GST, il laboratorio ci darà una risposta così articolata:

- di solito vengono presi in considerazione, perché ritenuti più importanti, GSTM1, GSTP1, GSTT1. Nel caso di GSTM1 e GSTT1 si ricercherà l'eventuale delezione del gene, che è la forma polimorfica svantaggiosa rispetto alla normalità della popolazione, cioè l'assenza del gene di queste proteine con conseguente assenza dell'attività enzimatica relativa. Cosa può comportare ciò? Nel caso sia presente la delezione di GSTM1 o GSTT1, "GENOTIPO NULLO" o "DEL" sarà la risposta del laboratorio relativa a uno o ad entrambi i geni e vorrà dire che è assente l'attività enzimatica codificata dai relativi geni. La percentuale di individui con genotipo nullo GSTM1 è sensibilmente più elevata nelle popolazioni caucasica ed asiatica piuttosto che in quella africana, mentre, la frequenza del genotipo nullo del GSTT1 sarebbe del 20 % tra caucasici, del 40% tra africani ed all'incirca del 60% tra gli asiatici.
- Per i polimorfismi della GSTP1 sono state identificate delle varianti alleliche che comportano alterazioni di alcuni aminoacidi della proteina codificata con alterazioni dell'attività enzimatica. "GENOTIPO A/A normale attività enzimatica" sarà la risposta del laboratorio in caso di omozigosi normale, cioè quello più frequente nella popolazione, "GENOTIPO A/G" e conseguente "ridotta attività enzimatica", in caso di polimorfismo con eterozigosi e "GENOTIPO G/G" e "ridotta attività enzimatica" in caso di polimorfismo con omozigosi. Tra le principali conseguenze biologiche a carico dei polimorfismi della GSTP1, di particolare importanza risultano lo sviluppo di tumori e la chemioresistenza (per esempio al clorambucile, utilizzato come chemioterapico nel trattamento della leucemia linfocitica cronica).

Cellule di soggetti con Genotipo nullo del GSTM1 e GSTT1, e polimorfismi sfavorevoli di GSTP1 sono pertanto maggiormente suscettibili di danni al DNA in relazione all'esposizione a diversi agenti cancerogeni, per esempio gli idrocarburi poliaromatici come il benzene (\*).

Conoscere quindi la predisposizione genetica di un soggetto esposto (sia esso un lavoratore del settore o un abitante di una zona altamente inquinata), permette una medicina preventiva altamente efficace.

(\*) Per chi vuole approfondire e comprendere l'importanza dal punto di vista della Medicina Ambientale degli enzimi GST consiglio un interessante lavoro sulla sensibilità al benzene, soprattutto in addetti ai lavori con maggiore esposizione, "Studio dei polimorfismi delle Glutazione transferasi nell'aumentata suscettibilità ai processi tumorali: caratterizzazione strutturale e funzionale della Glutazione transferasi di cianobatterio" CICCONI, SARAH 2010, disponibile su internet.

### **Polimorfismi GPX1 (GSH-Px)**

Per quanto riguarda i polimorfismi della Glutazione perossidasi viene studiato il gene GPX1. Sono state identificate delle varianti alleliche che comportano alterazioni dell'enzima codificato con alterazioni della sua funzionalità. "GENOTIPO C/C normale attività enzimatica" sarà la risposta del laboratorio in caso di omozigosi normale, cioè quello più frequente nella popolazione, "GENOTIPO C/T" e conseguente "ridotta capacità antiossidante e detossificante", in caso di polimorfismo con eterozigosi e "GENOTIPO T/T" e "ridotta capacità antiossidante e detossificante" in caso di polimorfismo con omozigosi.

### **Diminuzione del Glutazione ridotto**

I processi di depurazione dell'organismo dalle sostanze tossiche avvengono soprattutto nel fegato e sono spesso causa di stress ossidativo. Il cattivo funzionamento degli enzimi collegati al Glutazione comporta l'accumulo di sostanze tossiche e radicali liberi con conseguente danno soprattutto epatico. Per esempio Cobalto e Nichel inducono una diminuzione del Glutazione intracellulare già in dosi sub tossiche.

# Vitamina C o Acido ascorbico

È una delle vitamine più importanti per le sue molteplici azioni. Ha fondamentalmente due azioni biologiche: l'azione non enzimatica e l'azione enzimatica.

## Azione non enzimatica

L'acido ascorbico ha una forte azione antiossidante, con formazione di radicali liberi poco ossidanti ed in grado di ritornare alla forma iniziale di acido ascorbico per un enzima dipendente dal Glutathione. In alternativa può diventare in parte ossalato ed alcuni suoi metaboliti possono danneggiare le proteine per glicazione

## Azione enzimatica

Interviene nella **dopamina beta ossigenasi** che trasforma la dopamina in noradrenalina. Interviene nella sintesi della Carnitina indispensabile per il trasporto degli acidi grassi nei mitocondri. Con varie modalità partecipa alla formazione di aminoacidi come Prolina e Lisina ed al metabolismo della Tirosina.

**L'interesse maggiore è dunque per la spiccata azione antiossidante, infatti mantiene la concentrazione di GSH (Glutathione ridotto) intracellulare** e previene la formazione delle nitrosammine, proteggendo dalla mutagenesi.

Esistono moltissimi studi sulla vitamina C che dimostrerebbero una riduzione degli eventi coronarici con l'integrazione ed un maggiore incidenza del rischio di cancro con la carenza e ciò è in accordo con quanto ci si aspetta riducendo lo stress ossidativo.

A differenza di altri antiossidanti, come la vitamina A la vitamina E, dosaggi alti di vitamina C non avrebbero effetto di aumento della mortalità. Viene assorbita per trasporto attivo nell'intestino tenue e l'assorbimento è condizionato dalla dose: maggiore è la dose somministrata minore è percentualmente la dose assorbita. Dopo l'assorbimento passa nel sangue si distribuisce in tutti i tessuti e nelle cellule circolanti, maggiormente nel fegato e nei muscoli. È escreta per via renale come acido ossalico. Dosaggi superiori a 200 mg assorbiti sono pro ossidanti e quindi sono da evitare soprattutto nei soggetti anziani con malattie croniche da stress ossidativo.

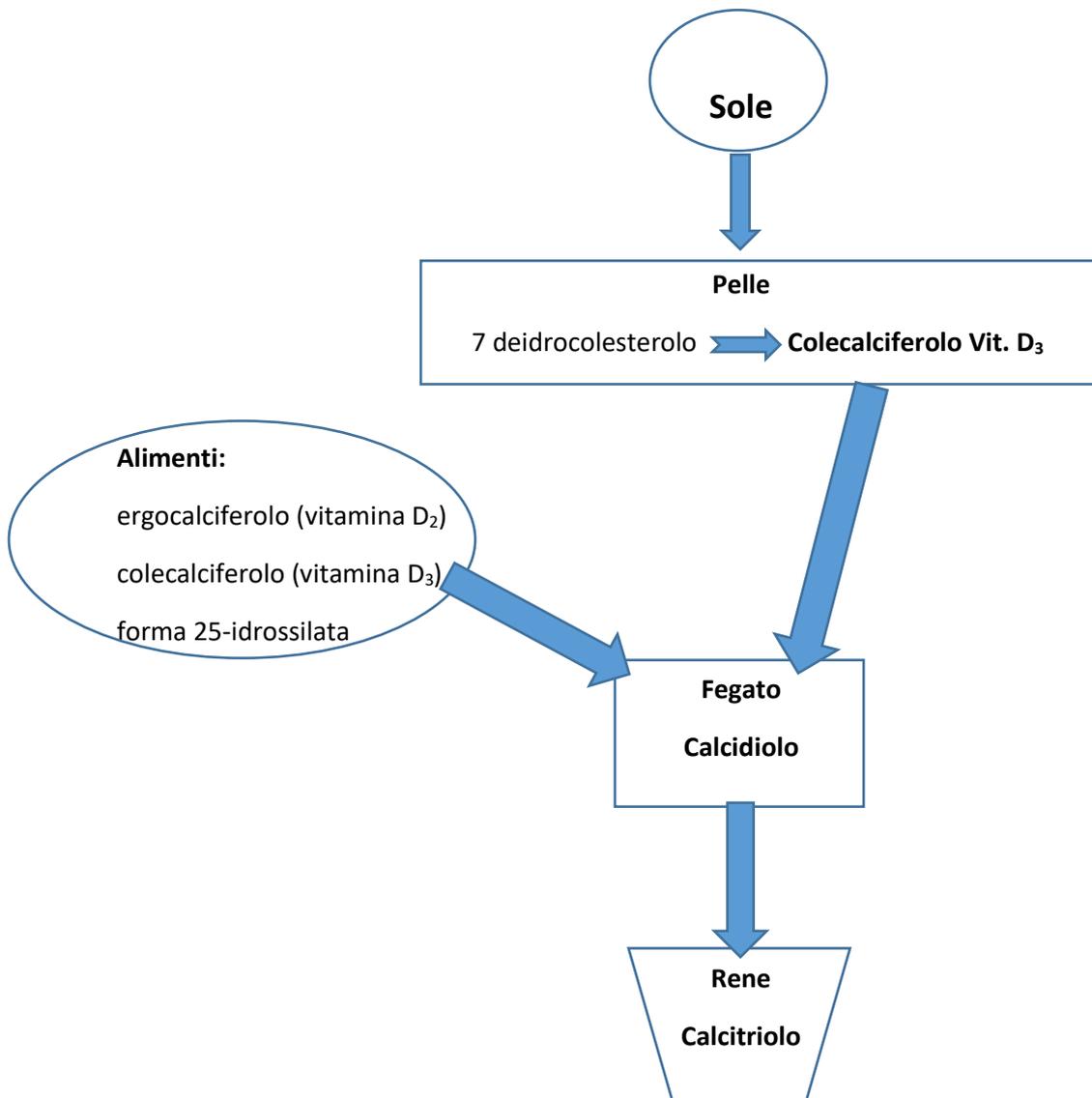
Le fonti prevalenti sono i vegetali come ribes nero, agrumi, fragole, kiwi, cavoli e broccoli.

La carenza provoca lo Scorbuto (debolezza, petecchie emorragiche o emorragie, febbre, depressione) e forme subcliniche più lievi sono dovute ad alterazioni alimentari con poca frutta e verdura.

# Vitamina D

La forma attiva della vitamina è il **Calcitriolo (1,25-diidrossicolecalciferolo)**. Altre forme della vitamina riconosciute dall'organismo sono ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>), colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) e la forma 25-idrossilata (calcifediolo). È una Vitamina liposolubile.

**Il 1,25-diidrossicolecalciferolo o Vitamina D endogena** deriva dal 7 deidrocolesterolo cutaneo trasformato, per azione dei raggi solari, in **colecalciferolo, che viene poi trasportato con il sangue al fegato. A livello epatico viene idrossilato in Calcidiolo (25-idrossicolecalciferolo)**, che viene trasportato ed idrossilato a livello renale (da parte di un enzima della famiglia dei citocromo P450, l' 25-idrossivitamin D3 1-alfa-idrossilasi) dando la forma attiva, cioè il Calcitriolo. **La Vitamina D esogena**, nelle sue varie forme, assunta con il cibo, costituisce il 10-20% del totale della Vit. D utilizzata e viene assorbita con gli alimenti attraverso la mucosa intestinale.



**Il principale regolatore è l'enzima 1-alfa-idrossilasi, che attiva la vitamina D<sub>3</sub>.** Questo enzima è regolato positivamente dal PTH, che ne aumenta l'attività e negativamente dai livelli plasmatici di calcitriolo e di calcio. La proteina di trasporto legante la Vitamina D appartiene alla famiglia delle albumine e viene denominata VDBP, dall'inglese *D-binding protein*. VDBP è capace di legarsi e veicolare tutta la vitamina D, incluso ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>), colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) e la forma

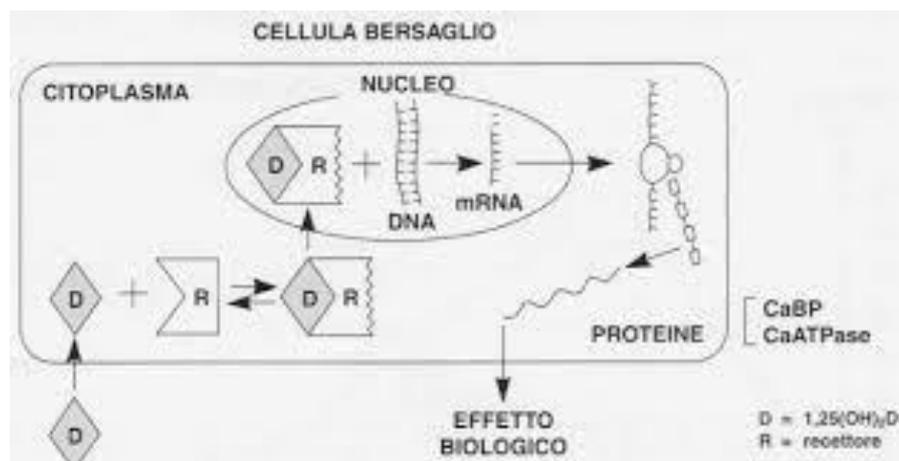
25-idrossilata (calcifediolo) oltre al prodotto ormonale attivo, 1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo). **Solo la vitamina D libera è biologicamente attiva.** Circa l'1% della vitamina D totale è presente in forma libera. Il restante 99% è legato, soprattutto alla VDBP e in piccola parte all'albumina e alle lipoproteine. La vitamina D in forma legata non può penetrare nelle cellule, è biologicamente inattiva e funge come riserva per l'organismo. Se nel gene VDBP è presente un certo polimorfismo (polimorfismo T420K), il fegato produce meno VDBP, con un conseguente aumento delle concentrazioni di Vitamina D libera (25-OH- D<sub>3</sub>) e calo di quella totale, che viene normalmente dosata nel sangue. Di conseguenza, negli individui che presentano tale condizione o in caso di malattie epatiche, renali o malnutrizione, il livello di Vitamina D totale non aumenta in modo adeguato nonostante un'eventuale supplementazione. In questi casi è opportuno dosare la Vitamina D libera.

## Azioni della Vitamina D

- Tutti conoscono l'azione della **Vitamina D sull'omeostasi di calcio e fosforo. Mantiene il livello di calcio e fosforo del sangue promuovendo la formazione ossea attraverso la deposizione di calcio nelle ossa.** Rachitismo e Osteomalacia sono le malattie in caso di carenza rispettivamente nel bambino e nell'adulto. Senza la Vitamina D solo il 10-15% del calcio verrebbe assorbito ma, grazie alla sua attività, l'**assorbimento del calcio** presente negli alimenti aumenta fino al 30% e, durante la crescita, addirittura fino all'80%. Una funzione analoga viene svolta anche nel rene, prevenendone l'eliminazione. Nelle **ossa**, che contengono il 99% del calcio presente nel nostro corpo, **la vitamina D controlla anche l'azione di cellule chiamate osteoclasti** che, se necessario, liberano il **calcio presente nelle ossa.**

Però la Vitamina D non è solo una Vitamina in senso stretto, è bensì un Ormone, cioè una sostanza che, prodotta dall'organismo in determinate circostanze, agisce a distanza, veicolata dal sangue, su appositi recettori citoplasmatici, inducendo vari effetti su organi ed apparati.

- Ha una **funzione autocrina** modificando l'espressione genica cellulare. La forma attiva della Vitamina D regola molteplici geni, oltre 1000, attivando o inattivando il DNA nucleare in vari tipi di cellula.



L'1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> si lega ad un recettore nucleare specifico chiamato Vitamin D receptor: VDR. Questo complesso si lega ad una regione del DNA vicina al gene da attivare ed innesca il processo di trascrizione del DNA, con la formazione di peptidi che hanno effetto su vari sistemi.

- Esistono notevoli prove scientifiche che la **vitamina D<sub>3</sub>** abbia un effetto **benefico sulle difese immunitarie. Ha proprietà antinfiammatorie e immunoregolatorie.** Ha, infatti, un'azione **modulante nei confronti della risposta infiammatoria. Agisce inibendo il fattore di trascrizione**

**NF-kB che provoca la formazione delle citochine e della cascata di eventi che ne consegue (Inflammosoma). L'azione antiinfiammatoria si esplica soprattutto a livello intestinale proteggendo la mucosa intestinale da una infiammazione eccessiva.** La Vitamina D rinforza la risposta immunitaria delle **barriere di difesa** come la cute, le **prime vie respiratorie** e l'**apparato gastrointestinale**, agendo sul sistema immunitario attraverso la stimolazione di cellule sia dell'immunità innata che di quella adattiva, agendo sia sui linfociti T che B e promuovendo l'azione macrofagica su virus e batteri. Tra i vari meccanismi c'è anche una modulazione della vasodilatazione locale con aumento dell'ossido nitrico che provoca la lisi della parete batterica. Il deficit di Vitamina D è stato associato a diverse malattie croniche infiammatorie, al cancro ed alle malattie autoimmunitarie.

- **Ha quindi una azione di protezione della parete intestinale con la sua azione antiinfiammatoria ed immunomodulante, ma anche con una azione sull'adesione tra le cellule epiteliali, elemento fondamentale della parete intestinale, per evitare una permeabilità patologica.**
- Un altro effetto importante è la **modulazione della resistenza insulinica a livello cellulare** e prevenzione della conseguente infiammazione cronica di basso grado. L'insulina agisce tramite un recettore cellulare che permette al glucosio di entrare nelle cellule. Ma quando consumiamo quantità eccessive di zuccheri semplici, ciò provoca picchi insulinemici con brusche oscillazioni glicemiche e il blocco dei recettori con conseguente mancata risposta all'insulina. Ne consegue che gli zuccheri, sempre per azione dell'insulina, vengono convertiti in trigliceridi ed accumulati nel fegato e nel tessuto adiposo, con gravi conseguenze, come l'infiammazione cronica di basso grado. Le cause principali della resistenza insulinica sono la dieta con eccesso di zuccheri ed uno stile di vita sedentario, ma possono essere implicati molteplici fattori ambientali, che agiscono sui recettori dell'insulina, ma anche sui recettori della Vit.D (per esempio i Pfas). La resistenza insulinica è uno dei più importanti fattori patologici nel mondo occidentale a causa delle alterazioni metaboliche e dell'infiammazione cronica che ne conseguono. Dalla resistenza insulinica dipendono malattie come l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete nelle persone predisposte e le malattie cardiovascolari, inoltre predispone al cancro e alle malattie autoimmunitarie.
- **La Vitamina D controlla anche la crescita cellulare. Ciò comporta delle correlazioni con i tumori.** In alcuni tumori, come quelli della mammella e della prostata, i suoi livelli sono alterati.
- Esistono studi anche riguardo **l'azione sul Sistema nervoso centrale.** Agisce come neuro immunomodulatore, regolatore di fattori neurotrofici, neuro protettore e sostiene i processi di neuro plasticità. La sua importanza è confermata dal fatto che si trovano suoi recettori praticamente in tutte le aree del sistema nervoso centrale, incluso l'ippocampo. **Una meta-analisi di vari lavori ha confermato la sua importanza e l'azione di prevenzione riguardo la depressione attraverso i suoi molteplici meccanismi d'azione,** come il controllo sull'omeostasi del calcio, sulla produzione di serotonina, sulla riduzione dell'espressione delle citochine infiammatorie e di conseguenza anche sullo stress ossidativo e la neuroinfiammazione.

## Valori consigliati

L'AIFA afferma che l'integrazione di Vitamina D è consigliata con valori inferiori a 12 ng/ml (30 nmol/L). Al di sopra di questi livelli è raccomandata la sua somministrazione solo in caso di specifiche patologie, come l'osteoporosi. Si è stimato che **i benefici a livello scheletrico della vitamina D** si possano vedere quando le sue **concentrazioni** nel sangue sono comprese **tra 30-50 ng/ml**, che corrispondono a circa **800 UI**.

Probabilmente molte delle molteplici azioni della Vitamina D si esplicano con valori ematici molto superiori ai 12 ng/ml e, secondo alcuni autori, è auspicabile, se necessario, integrare fino a raggiungere valori > 50 ng/ml. D'altra parte le preparazioni farmaceutiche attuali, per via orale, rendono quasi impossibile superare i 250 ng/ml, soglia di tossicità. I sintomi dell'intossicazione sono quelli gravi correlati all'ipercalcemia, condizione più facilmente possibile in caso di iperparatiroidismo.

Gli alimenti più ricchi di **Vitamina D3** sono soprattutto i **pesci** ricchi di grassi, come il **salmone**, le **sardine**, le **aringhe** e gli **sgombri**, ma si trova anche nel **fegato** e nel **turlo delle uova**, nel **burro** e in alcuni **latticini**. La **Vitamina D2** invece è di **origine vegetale** e si trova soprattutto in alcuni **funghi** e nella **frutta secca**, ma è meno assimilabile rispetto alla vitamina D3, ed è quindi frequente riscontrare una **carenza di vitamina D nei vegetariani e nei vegani**.

## ***Oligoelementi***

Calcio, magnesio, sodio, potassio, fosforo, zolfo, vengono definiti macro elementi perché devono essere in quantità maggiore rispetto agli altri. Altri elementi sono ugualmente necessari per i processi biologici, ma in quantità molto inferiori e per questo vengono definiti oligoelementi: ferro, rame, zinco, selenio, manganese, iodio, molibdeno, cobalto, silicio, vanadio, nichel. Altri oligoelementi sono presenti ma di questi si conoscono poco le funzioni: cromo, fluoro, alluminio, cadmio, boro. Ciascun oligoelemento partecipa a determinate reazioni chimiche, spesso come fattore indispensabile all'attività di specifici enzimi e quindi **i metalli che interferiscono con l'assorbimento degli oligoelementi, sostituendosi spesso a loro, bloccano delle attività enzimatiche**. Molti oligoelementi entrano anche a far parte della struttura di alcune aminoacidi e quindi delle proteine, talvolta modellandone anche la forma, dalla quale dipende il legame a specifici recettori.

## ***Metallotioneine***

Prima di descrivere le principali caratteristiche di alcuni oligoelementi è necessario spiegare cosa sono le **Metallotioneine**: sono delle proteine, ricche soprattutto di cistina, aminoacido con alto contenuto di zolfo, che servono a **mantenere l'omeostasi intracellulare dei metalli, principalmente lo zinco**. Sono localizzate a livello cellulare nell'Apparato del Golgi e partecipano attivamente alla chelazione dei metalli tossici come cadmio e mercurio, che vengono così inattivati e trasportati ai reni ed al fegato. Sono soprattutto prodotte in risposta al livello di zinco e rame, ma anche di cadmio e mercurio. La loro produzione è regolata attraverso il fattore di trascrizione MTF-1 (Metal Binding Transcription Factor) di cui lo zinco il principale induttore (cosa è un fattore di trascrizione? Vedi il capitolo sulla infiammazione cronica di basso grado). Quindi l'individuazione dell'intossicazione ad opera di vari metalli potrebbe avvalersi del dosaggio delle Metallotioneine. Dato che normalmente la cellula non produce tioneine specifiche per metalli tossici, poiché la loro funzione principale è comunque quella di mantenere la normale omeostasi dello zinco, appena il livello cellulare dei metalli si innalza si attiva subito la trascrizione del DNA con la produzione di queste proteine con attività chelante ed antiossidante. Purtroppo è molto difficile reperire laboratori in grado di misurare le Metallotioneine. **Comunque alti valori di Metallotioneine nell'organismo corrispondono ad una alta concentrazione di metalli tossici come cadmio e mercurio oppure con un'alta concentrazione di zinco, oltre che come marker di stress ossidativo**.

**Anche il dosaggio delle porfirine urinarie, se elevato può essere un indice aspecifico di intossicazione da metalli pesanti.**

## ***Zinco***

È un elemento essenziale per la crescita e lo sviluppo di tutte le forme di vita.

Il corpo umano richiede 10- 20 mg di zinco nella dieta quotidiana e contiene 2-3 grammi ogni 70 chilogrammi.

I livelli plasmatici normali sono 80- 120 µg/dl, ma purtroppo non sono indicativi della reale possibile carenza, perché il 99% dello zinco assorbito si trova all'interno delle cellule, quasi esclusivamente legato ad aminoacidi, principalmente cisteina e istidina. Un aumento dei livelli di zinco determina la produzione di Metallothioneine con effetto tampone. Viene eliminato principalmente per via intestinale.

Gli alimenti a maggiore contenuto di zinco sono: la carne, le uova, i crostacei, il latte, i cereali e i vegetali (ma nei vegetali è meno disponibile perché può legarsi all'acido fitico generando dei complessi non assorbiti). Carenze di zinco si riscontrano nella nutrizione parenterale prolungata, nella gastrite atrofica dell'anziano (assieme alla carenza di ferro e vitamina B12), nelle malattie renali, nella dialisi, nelle ustioni e nelle malattie intestinali, come il morbo di Crohn, le coliti, nell'alcolismo e nel trattamento con diuretici. Partecipa a diverse funzioni biochimiche: **funzione catalitica, funzione strutturale, funzione regolatoria e trascrizionale, funzione antiossidante.**

### **Funzione catalitica**

Lo Zinco esercita questa funzione da solo o in associazione ad altri oligoelementi. Sono oltre 300 gli enzimi che contengono zinco. Elenco di seguito alcuni importanti esempi.

**Le Proteasi come le aminopeptidasi e la carbosipeptidasi** sono enzimi in grado di rompere i legami peptidici in una precisa posizione, agendo nella digestione proteica con la formazione di peptidi di varia lunghezza. Le aminopeptidasi sono secrete dal duodeno mentre la carbosipeptidasi è prodotta dal pancreas.

**L'anidrasi carbonica** è un enzima molto importante per l'equilibrio acido base. È implicata nello scambio tra CO<sub>2</sub> e bicarbonati nel sangue e l'eliminazione di CO<sub>2</sub> col respiro. È situata all'interno del globulo rosso e nelle cellule del tubulo renale.

**L'alcol deidrogenasi** trasforma l'alcol in acetaldeide con una reazione di ossidazione che ci protegge velocemente dai danni dell'alcol. È situata nello stomaco e nel fegato.

**La lattico-deidrogenasi** catalizza la conversione dell'acido lattico in piruvico.

Vari enzimi coinvolti nella riparazione replicazione trascrizione degli acidi nucleici come la **DNA polimerasi e la RNA polimerasi.**

### **Funzione strutturale**

Lo zinco entra a far parte delle cosiddette "**proteine a dita di zinco**". Queste proteine sono codificate dall'uno per cento del genoma umano. **Lo zinco presente nella struttura proteica permette alla catena di aminoacidi di ripiegarsi acquistando una forma capace di legarsi al DNA in siti specifici per la regolazione dell'espressione di alcuni geni codificanti.** Per esempio è implicato nella funzione di estrogeni, testosterone, vitamina D, insulina. Le proteine leganti zinco sono implicate anche nell'adesione cellulare.

### **Funzione antiossidante**

Tramite enzimi come la superossidodismutasi, le Metallothioneine e la protezione dalla perossidazione degli acidi grassi nelle membrane cellulari, agisce come un importante elemento antiossidante.

**Alcuni metalli pesanti, soprattutto cadmio e mercurio, possono, in caso di intossicazione sia acuta che cronica, sostituire lo zinco determinando quindi l'impossibile funzionamento di moltissimi importanti enzimi come la carbosipeptidasi, e danneggiando la funzione delle "proteine a dita di zinco", inibendo il loro legame con il DNA e danneggiandone la trascrizione.**

Un eccesso di zinco può interferire con il metabolismo del rame.

La carenza di zinco si ripercuote sui tessuti con proliferazione cellulare veloce, come il sistema immunitario che risulta per questo indebolito. Per il medesimo motivo gli annessi cutanei come unghie e capelli risentono di questa carenza. Anche la funzione dell'ormone gonadotropo GH, in carenza di zinco, può determinare alterazioni della crescita. Nel sistema nervoso centrale la carenza di zinco può interferire con la funzione del neurotrasmettitore glutammato. Anche l'asse ipotalamo-ipofisi- cortico- surrene può essere alterato in carenza di zinco.

## Rame

Il fabbisogno giornaliero nell'adulto è di 1,5-3 mg die. In un individuo adulto sono presenti circa 70- 100 mg ogni 70 chilogrammi di peso. I livelli plasmatici normali sono compresi tra 60-160 µg/dl. L'assorbimento del rame avviene nell'intestino tenue ad opera di trasportatori specifici e poi si lega a varie proteine all'interno dell'enterocita. L'assorbimento del rame può essere inibito da alti livelli di zinco, ma non il contrario. Viene eliminato con la bile. Il fegato ne controlla l'eliminazione in base al livello di metallotienine. Gli alimenti più ricchi di rame sono il fegato ed il rene; altri alimenti sono la frutta secca, i cereali integrali, i legumi, la carne ed il cioccolato. Viene trasportato nel sangue per il 95% dalla Ceruloplasmina, una proteina sintetizzata dal fegato, dove si lega al rame e lo redistribuisce poi ai tessuti. La Ceruloplasmina è fondamentale per il metabolismo del ferro perché ossida lo ione ferroso (Fe 2+) in ferrico (Fe3+) permettendone così il legame con la transferrina e la rimozione del ferro dai depositi tissutali. La carenza della Ceruloplasmina presente nel Morbo di Wilson provoca quindi sintomi da carenza di ferro.

### Funzione antiossidante

È presente assieme allo Zinco nell' **enzima Superossidodismutasi (SOD)** nelle forme citoplasmatiche ed extracellulari, mentre la forma mitocondriale dell'enzima è caratterizzata dalla presenza del Manganese come cofattore. È uno dei principali enzimi antiossidanti:

**2 O<sub>2</sub><sup>-</sup> (anione superossido) + 2 H<sup>+</sup> → O<sub>2</sub> (ossigeno) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (acqua ossigenata). Alla quale deve poi far seguito la reazione: 2 O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ↔ O<sub>2</sub> + 2 H<sub>2</sub>O ad opera dell'enzima Catalasi, per completare l'azione di smorzamento dell'azione pro ossidante dei radicali.**

### Funzione energetica

Insieme al ferro è presente nella **Citocromo C Ossidasi**, enzima presente nelle creste della membrana interna del mitocondrio, coinvolto nella catena di trasporto di elettroni con produzione di energia, sotto forma di ATP.

### Funzione regolatoria

È presente nella **Tirosinasi**, che opera la sintesi della **DOPA** (diidrossifenilalanina) a partire dalla Tirosina. Dalla DOPA deriva la **Dopamina**, importante neurotrasmettitore dal quale dipendono il movimento, la memoria, la sensazione di piacere, la ricompensa, la produzione di prolattina, la regolazione del sonno, e l'attenzione. Dalla Dopamina derivano la **Noradrenalina** prima e l'**Adrenalina** poi, sempre ad opera di un enzima in cui è presente il rame, la **Dopamina β ossigenasi**. La Tirosinasi opera infine anche la sintesi della **Melanina**, sempre con la DOPA come precursore.

### Funzione strutturale

È presente nella **Lisinopril ossidasi** che partecipa ai legami tra collagene ed elastina nel tessuto di sostegno connettivale.

La carenza di Rame è dipendente dalle malattie che determinano malassorbimento, come il morbo celiaco, la nutrizione parenterale prolungata e l'eccesso di zinco nella dieta, di solito a causa di supplementazioni

esagerate di zinco. Inoltre è possibile la carenza o l'eccesso conseguenti a malattie genetiche (morbo di Menkes, morbo di Wilson). La carenza patologica provoca anemia ipocromica a causa della riduzione dell'attività della Ceruloplasmina. Sempre la riduzione provoca anomalie delle ossa per alterazioni del collagene, ipopigmentazione della cute, riduzione dell'elasticità sia cutanea che delle pareti vascolari, difetti neurologici e diminuzione delle difese antiossidanti. L'intossicazione da Rame è rara e più spesso di origine professionale (viticoltori e uso del solfato di rame come fungicida).

## Manganese

Il Manganese è presente in quantità massima di 20 mg per 70 Kg di peso, localizzato soprattutto nelle ossa, nel fegato, pancreas e reni. Il manganese è coinvolto in molti processi enzimatici importanti per la vita. Lo troviamo come cofattore in molte reazioni enzimatiche importanti:

- Ha un ruolo importante nel metabolismo osseo: è un **cofattore dell'enzima Glucosiltransferasi e prende parte alla formazione dei proteoglicani favorendo l'incorporazione del calcio nel tessuto osseo.**
- Permette la **sintesi della Glutamina dall'Acido Glutammico** (entrambi aminoacidi da non confondere con il sale glutammato di sodio). La glutamina è il principale aminoacido usato dall'organismo come fonte di atomi di Azoto per la sintesi di aminoacidi e delle basi puriniche e pirimidiniche. Importantissimo è l'enzima che catalizza la reazione, cioè la **Glutamina sintetasi**, che necessita del manganese come cofattore. La Glutamina è l'aminoacido più presente nel SNC ed è il precursore del neurotrasmettitore Glutammato.
- **La Superossidodesmutasi (SOD)** è uno dei più importanti enzimi con attività antiossidante. Abbiamo 3 varianti dell'enzima SOD: la SOD 1 e la 3, che hanno come cofattori l'insieme di Rame e Zinco, la SOD 1 è situata nel citoplasma, mentre la SOD 3 è extracellulare, e la **SOD 2, che ha come cofattore il Manganese, ed è situata nel Mitocondrio, sede del maggior numero di reazioni ossidanti con produzione di radicali liberi. La Superossidodesmutasi catalizza la reazione:**  
$$2 O_2^- + 2 H^+ \rightleftharpoons O_2 + H_2O_2$$
**Alla quale deve poi far seguito la reazione:  $2 O_2 + H_2O_2 \rightleftharpoons O_2 + 2 H_2O$  ad opera dell'enzima Catalasi, per completare l'azione di smorzamento dell'azione pro ossidante dei radicali.**
- Nella Gluconeogenesi è un cofattore della **Piruvato carbossilasi**.
- Nel metabolismo dell'acido urico è presente nella **Xantinoossidasi**.

Quindi il significato del Manganese come oligoelemento consiste in un'azione sulla tolleranza glucidica, sul metabolismo delle ossa e delle cartilagini, sul bilancio del Glutammato nel SNC e sulla capacità antiossidante di ogni individuo. È dannoso sia in eccesso che in difetto.

Fonti di Manganese: cereali, legumi, noci, caffè, the, alcuni tipi di frutta e vegetali. ecc. Per quanto riguarda la possibile intossicazione professionale è possibile durante la saldatura ad arco con elettrodi consumabili contenenti manganese, perché si formano ossidi di manganese e l'inalazione ha un effetto tossico sui polmoni e sul sistema nervoso centrale, con aumento nei mitocondri dei gangli basali dell'encefalo. Ne consegue il trasporto attraverso la barriera Ematoencefalica mediante DMT-1 (divalent metal transporter 1) proteina che lega una varietà di metalli bivalenti tra cui il cadmio, il rame, il ferro ed il manganese. La penetrazione di Manganese nel Sistema Nervoso Centrale provoca sintomi simil parkinsoniani, anche con piccoli carichi di Manganese.

Poiché viene eliminato dal fegato attraverso i Sali biliari anche una importante epatopatia potrebbe causare livelli elevati di Manganese nel sangue.

# Selenio

Il Selenio è un metallo e ha alcune somiglianze con l'arsenico. In natura è raro. Nel cibo si trova in forma organica nella quale è meglio assimilato, soprattutto nel pesce e nelle frattaglie come il cuore ed il fegato, ma anche in alcuni cereali ed in semi oleosi. La sua presenza in altri alimenti come frutta e ortaggi è molto condizionata dalla ricchezza nel terreno di questo minerale. È indispensabile per il funzionamento cellulare. Nell'organismo umano è presente soprattutto nel fegato e nella tiroide, legato ad aminoacidi come Seleno metionina e Seleno cisteina ed entra quindi a far parte di varie proteine come la Seleno proteina P e la Seleno proteina W, considerate antiossidanti. Un corpo di 70 chilogrammi contiene dai 13 ai 20 mg di Selenio. Nel sangue i valori normali sono compresi tra i 70 ed i 110 µgr/L.

È un componente indispensabile di alcuni enzimi come la **Glutazione perossidasi e la Tioredossina disolfuro reduttasi**. Il suo compito principale nel nostro organismo è ostacolare l'ossidazione delle molecole nelle membrane cellulari, quindi ha principalmente un effetto antiossidante in sinergia con la Vitamina E.

## Selenio e Glutazione perossidasi (GSH-Px)

Attraverso la reazione:  $2 \text{GSH (Glutazione ridotto)} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{GSX-Px}} \text{GSSG (Glutazione ossidato)} + 2 \text{H}_2\text{O}$

contrasta l'aumento dei radicali liberi, soprattutto specie ossidanti come il Perossido d'idrogeno (acqua ossigenata  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) nelle membrane cellulari, dalla cui integrità dipende la vita della cellula.

## Selenio e Tioredossina disolfuro reduttasi

Catalizza la reazione: tioredossina +  $\text{NADP}^+ \rightleftharpoons$  tioredossina disolfuro +  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  ed appartiene alla classe delle proteine enzimi ossido riduttasi, contrastando quindi i radicali liberi.

## Selenio e Tiroide

Agisce a livello tiroideo come Seleno cisteina, parte integrante della Desiodasi, enzima di conversione dell'ormone T4 in T3 (ormone attivo). Carenze di Iodio e Selenio favorirebbero le malattie tiroidee, anche quelle autoimmunitarie. Anche a livello tiroideo esplica, con il Glutazione, la sua azione antiossidante.

## Selenio e metalli pesanti

C'è competizione tra l'assimilazione tra Selenio e Mercurio, Cadmio ed Argento, e quindi sembra svolgere un ruolo di antagonista nelle intossicazioni da metalli pesanti. Al tempo stesso questi metalli possono agire diminuendo la presenza del Selenio e la sua azione enzimatica.

## Carenza

La sua carenza è soprattutto nei soggetti con malassorbimento o in età avanzata, sopra i 90 anni. Può essere ridotto anche nell'alimentazione vegana se associata a cibi provenienti da terreni poveri di selenio. Bassi livelli di Selenio sono stati correlati a malattie cardiache (anche rare e prevalenti in Cina), maggior rischio di tumore al pancreas, cataratta, invecchiamento precoce, malattie tiroidee, e tutte le malattie croniche correlate ai danni causati dai radicali liberi. Potrebbe interessare anche la Policistosi ovarica.

## Eccesso

Se assunto in eccesso (integratori) può causare danni agli annessi cutanei, come distrofie ungueali e perdita di capelli. In intossicazioni gravi può dare nausea, vomito, diarrea, confusione mentale, affaticamento, alito

con odore di aglio, ed in casi estremi cirrosi epatica ed edema polmonare. È sconsigliato nel paziente con familiarità al diabete mellito perché sembra che possa aumentarne il rischio.

### Integrazione

La sua integrazione è utile nelle malattie croniche correlate allo stress ossidativo, a cicli, e nelle malattie tiroidee resistenti alle terapie.

## Magnesio

Il Magnesio è presente, in un adulto di 70 kg, in una quantità pari a 20-28 g (circa 1000 mmol) distribuiti per il 60% nello scheletro e non prontamente scambiabili con il magnesio presente negli altri compartimenti, per il 39% nei muscoli e nei tessuti molli e solo per l'1% nei fluidi extracellulari, con una concentrazione plasmatica compresa tra 0.7 e 1.1 mmol/l (1.7-2.6 mg/dl). Il fabbisogno giornaliero è di circa 420 mg nell'uomo e di 320 mg nelle donne. Nelle piante, il magnesio è lo ione centrale della clorofilla mentre nei vertebrati è il quarto catione più abbondante ed è essenziale, soprattutto all'interno delle cellule dove assolve a numerose funzioni fisiologiche tra le quali la sintesi del Glutathione, principale agente antiossidante, del DNA e del RNA. Viene assorbito dalla mucosa intestinale sia per trasporto passivo per gradiente di concentrazione sia per trasporto attivo e l'escrezione è renale, in parte condizionata dal riassorbimento tubulare, come per altri elettroliti.

A differenza di quanto si è portati a pensare dalla poca importanza che comunemente si dà al dosaggio della magnesemia, è un minerale importantissimo per la sua azione a vari livelli: principalmente sulla muscolatura, sul Sistema Nervoso, sul metabolismo osseo, e sullo stato generale di benessere. **È infatti il cofattore di più di 300 enzimi**, specialmente quelli coinvolti nel **metabolismo energetico**, perché interagisce con le molecole di ATP (adenosina trifosfato). Sappiamo che l'ATP è un vero serbatoio di energia, cioè la principale fonte di energia dei processi chimici del nostro organismo, ma questa molecola non può restare libera nelle cellule e crea quindi un legame chimico stabile in particolare con il Magnesio, che ha carica positiva ( $Mg^{2+}$ ), e questo legame le permette di interagire con diversi enzimi. Quindi il Magnesio è un cofattore enzimatico che permette l'attivazione o l'inibizione di alcuni enzimi ATP dipendenti. Si tratta prevalentemente di Chinasi, un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia delle Fosfotransferasi, in grado di trasferire gruppi fosfato da molecole donatrici ad alta energia (come l'ATP) a specifici substrati; tale processo è definito *fosforilazione*. Tutte le Chinasi richiedono la presenza di uno ione metallico, come un  $Mg^{2+}$  o un  $Mn^{2+}$ , e sono responsabili dell'attivazione fino al 30% delle proteine funzionali del corpo che sono coinvolte nella trasduzione del segnale, ossia la trasmissione di un determinato segnale all'interno della cellula.

**L'azione sulla contrazione muscolare** è tra le funzioni più importanti e più note del magnesio: la muscolatura scheletrica converte l'energia chimica fornita dall'ATP in energia meccanica, che viene utilizzata per la contrazione. In questo caso il magnesio, grazie al suo legame con l'ATP, ha la fondamentale funzione di fornire ai muscoli l'energia necessaria a compiere questo processo. Agisce inoltre influenzando il processo di contrazione e rilassamento muscolare con un intervento sulla gestione del calcio da parte delle cellule muscolari. Partecipa alla contrazione delle cellule cardiache e al controllo del battito del cuore. Oltre che sulla muscolatura striata, **agisce anche rilassando la muscolatura liscia. A livello uterino, oltre che con il rilassamento muscolare agisce anche riducendo il livello di prostaglandine**, il cui innalzamento nel periodo mestruale è la causa principale dei dolori durante il ciclo. Grazie alle sue attività sul rilassamento muscolare favorisce anche il riposo notturno.

Il magnesio svolge anche un ruolo nel trasporto attivo di ioni di calcio e di potassio attraverso le membrane cellulari, un processo importante per la conduzione dell'impulso nervoso, la contrazione muscolare e il normale ritmo cardiaco.

**Contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso**, le cui cellule necessitano di un altissimo fabbisogno di energia per la loro normale attività. Grazie al suo ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori regola la trasmissione degli impulsi nervosi sia a livello centrale che a livello periferico (soprattutto nel **mantenimento del potenziale di riposo**) e mantiene una corretta attività cerebrale, determinando una situazione di benessere ed evitando situazioni di stanchezza. Il magnesio ha dimostrato avere effetti sul sistema nervoso periferico in alcuni studi clinici e sugli animali. Questi effetti sono considerati dovuti al blocco del recettore NMDA, all'attenuazione della sensibilizzazione centrale (vedi capitolo sulla patogenesi della Sensibilità chimica multipla e della Fibromialgia) e agli effetti sul rilassamento muscolare.

**Contribuisce all'equilibrio elettrolitico** ed è coinvolto direttamente nel **mantenimento del metabolismo osseo**. Il magnesio è necessario per il processo di sintesi della Vitamina D, che fissa calcio e fosforo nelle ossa e agisce anche sull'assorbimento del calcio a livello intestinale. D'altra parte concentrazioni molto elevate di ioni calcio e fosfato causano una riduzione dell'assorbimento di magnesio. Attraverso l'azione delle Chinasi favorisce la sintesi proteica.

È importante per un corretto **rilascio di insulina** da parte delle cellule beta pancreatiche. Un deficit di magnesio potrebbe quindi contribuire a causare **resistenza insulinica** e alterare la tolleranza al glucosio.

Per quanto riguarda il **tessuto adiposo** agisce come antinfiammatorio, riducendo la produzione di interleuchina 1 e TNF-alfa e, di conseguenza, lo stress ossidativo dovuto alla produzione di specie reattive dell'ossigeno, fortemente associate all'insorgenza di diabete mellito tipo 2, ipertensione, sindrome metabolica e invecchiamento. Al contrario l'ipomagnesemia favorisce lo stress ossidativo e contrasta la vasodilatazione arteriolare indotta dall'Ossido Nitrico.

#### **Alcuni esempi più noti di reazioni a cui partecipa il magnesio**

Nella glicolisi una molecola di glucosio è scissa in due molecole di piruvato attraverso vari passaggi. Nel primo passaggio il glucosio è fosforilato e si trasforma in glucosio-6-fosfato e tale reazione è catalizzata dall'esochinasi la cui attività dipende da  $Mg^{2+}$ .

**La Fosfo frutto Chinasi** è un enzima che nella glicolisi catalizza la trasformazione del fruttosio-6-fosfato in fruttosio-1,6-difosfato secondo la reazione:  $\text{fruttosio-6-fosfato} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{fruttosio-1,6-difosfato} + \text{ADP}$ . Richiede la presenza di  $Mg^{2+}$  ed è attivato da ADP e AMP e inibito da elevate concentrazioni di ATP. La fosfofruttochinasi è come un piccolo computer molecolare che sente i livelli di molecole diverse e decide se è il momento giusto per la scissione dello zucchero. Per esempio, quando sono alti i livelli di ADP ed AMP, la cellula ha bisogno di sintetizzare ATP, e così l'enzima si attiva.

**La Piruvico Chinasi** è un enzima che nella glicolisi catalizza la sintesi del piruvato necessaria alla formazione di ATP nel globulo rosso, secondo la reazione:  $\text{ADP} + \text{fosfoenolpiruvato} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{piruvato}$ . Nel processo è richiesto uno ione  $Mg^{2+}$  oltre che uno ione  $K^+$ .

**L'isocitrato deidrogenasi** è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi che prende parte al ciclo di Krebs. Questo enzima è costituito da tre subunità che richiedono la presenza dello ione  $Mg^{2+}$  o  $Mn^{2+}$ .

**La desossiribonucleasi** opera l'idrolisi del DNA, che viene attivata dallo ione  $Mg^{2+}$  oltre che dallo ione  $Ca^{2+}$ .

**L'enzima adenosintrifosfatasi** ha un ruolo essenziale nel mantenimento del gradiente di concentrazione del potassio all'interno e all'esterno delle cellule e viene attivato dal magnesio.

**Il Glutathione** viene sintetizzato a partire da glutammato e cisteina, uniti da un legame peptidico atipico dall'enzima Glutammato-Cisteina Ligasi. Poi l'enzima Glutathione Sintetasi lega una glicina al precedente composto formando così il Glutathione. Entrambe le reazioni necessitano di energia sotto forma di ATP e dipendono dalla presenza di  $Mg^{2+}$  come cofattore enzimatico.

I **sintomi** che possono essere ricondotti alla carenza di magnesio sono la stanchezza immotivata, l'irritabilità, l'ansia, l'insonnia, la debolezza muscolare, i crampi e le contrazioni muscolari o addominali.

**L'ipomagnesemia** si accompagna in circa il 50% dei casi ad ipopotassiemia. Una sua carenza è stata associata a numerose patologie, tra cui insulino-resistenza, diabete, asma, osteoporosi ed insufficienza renale cronica per aumentata escrezione. Gli inibitori di pompa protonica rappresentano una delle principali cause di ipomagnesemia. Altre cause di ipomagnesemia sono la denutrizione e problemi intestinali che ne alterano l'assorbimento. Nei pazienti con insufficienza renale cronica è frequente l'uso concomitante di inibitori di pompa e diuretici, con rischio quindi di ipomagnesemia e conseguente peggioramento della funzione renale anche per i meccanismi di vasocostrizione arteriolare conseguenti allo stress ossidativo. D'altra parte proprio l'insufficienza renale cronica può essere una causa di

**Ipermagnesemia** specialmente in concomitanza dell'assunzione di integratori di magnesio o di antiacidi a base di sali di magnesio. Altre cause di Ipermagnesemia possono dipendere da una eccessiva introduzione di magnesio come integratore. Ciò comporta di solito nausea, diarrea e crampi addominali. In caso di grave aumento si possono avere: affaticamento muscolare, con ripercussioni anche sulla respirazione, disturbi della conduzione cardiaca, con aritmie fino all'arresto, disturbi del Sistema Nervoso Centrale come depressione e letargia, alterazioni della pressione arteriosa e disturbi intestinali con rallentamento o paralisi della peristalsi intestinale.

Le principali fonti di magnesio sono il cacao amaro, le noci, le nocciole, le mandorle, i datteri secchi, i piselli, i fagioli, gli ortaggi a foglia verde come gli spinaci, i fichi e i cereali integrali.

Gli integratori a base di magnesio che si trovano in commercio sono in genere sotto forma di citrato o di cloruro.

Il magnesio viene usato soprattutto per i suoi effetti benefici sulla digestione, sulla peristalsi intestinale, sulla stanchezza muscolare, sui crampi, spesso abbinato con il potassio, ed ovviamente in maniera mirata in molte situazioni di squilibrio elettrochimico. Per i suoi effetti sulla gestione dell'ATP da parte della cellula, è molto usato, come terapia di fondo, nella Sensibilità Chimica Multipla, nella Fibromialgia e nelle malattie croniche ove si ritenga rilevante lo stress ossidativo. Potrebbe essere usato, con cautela, nelle situazioni nelle quali la normale terapia non dia buoni risultati, per migliorare la risposta terapeutica nella Depressione e nel Diabete mellito.

# Disglicemia ed AGEs

## **Glicazione proteica non enzimatica (glicotossine)**

In condizioni particolari di aumento della glicemia e dell'insulina, oppure per alimentazione sbagliata o per predisposizione genetica si può avere il fenomeno della Glicazione proteica non enzimatica.

Con il termine s'intende una reazione non enzimatica, casuale, tra glucosio o fruttosio ed amminoacidi proteici con formazione di AGEs (Advanced Glycation end products, prodotti finali della glicazione avanzata). Sono glicosidi formati dalla reazione non enzimatica tra uno zucchero ed una proteina o un lipide (in questo caso ALEs), al contrario di quella enzimatica che avviene in siti precisi ed è necessaria per la funzione di certe proteine. Gli AGEs pregiudicano il funzionamento delle proteine interessate, sono altamente ossidanti e quindi causa di stress ossidativo ed inoltre, dopo formati, si depositano nella matrice extracellulare dove, oltre allo stress ossidativo, scatenano la reazione infiammatoria perché riconosciuti come estranei, "non self", dal sistema immunitario. Sono strettamente correlati all'alimentazione e al tipo di cottura. Si formano per una serie di reazioni chimiche delle quali solo quelle iniziali sono reversibili.

**L'emoglobina glicosilata, parametro di riferimento per il Medico riguardo il Diabete, è un tipico prodotto della glicazione non enzimatica.**

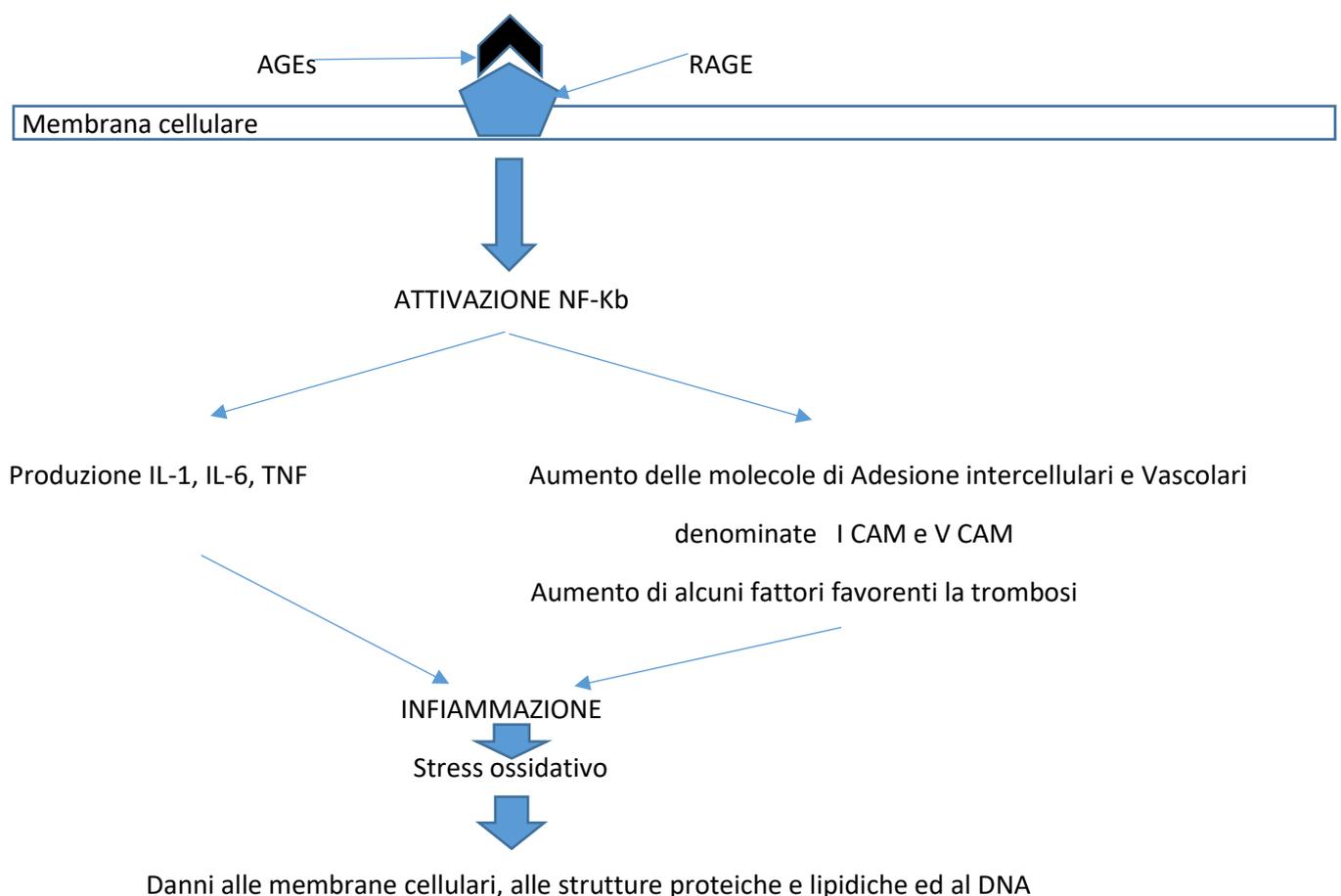
### **Vengono distinti AGEs endogeni ed esogeni.**

Quelli endogeni si formano quando le proteine si trovano in un ambiente ad alta concentrazione di zuccheri con aumento dell'insulina, quindi soprattutto nel Diabete e nella Sindrome metabolica.

Quelli esogeni dipendono da certi cibi e dalla loro cottura. L'introduzione di AGEs esogeni avviene con certi cibi fritti o grigliati o al forno, soprattutto nelle loro superfici abbrustolite, anche del pane, dei biscotti, dei prodotti da forno, dei cibi grigliati e delle patate fritte. L'Acilammide è uno degli AGEs che si formano da cibi amidacei cotti al forno, fritti o arrostiti ad alte temperature 120-150°C, oppure dalla tostatura del caffè. Negli animali può sviluppare mutazioni geniche e tumori in vari organi, mentre esistono lavori contrastanti per quanto riguarda l'uomo, per tale motivo l'IARC (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro) ha classificato l'Acilammide tra i "probabili cancerogeni per l'uomo", mentre l'EFSA (l'Agenzia europea per la sicurezza alimentare) invita a limitarne il consumo. Comunque gli AGEs agirebbero soprattutto nelle cellule con vita più lunga come quelle del SNC della cute e dell'osso. Possono determinare danni al DNA per la rottura delle eliche con alterazione dei processi di riparazione, replicazione e trascrizione. Solo il 10% degli AGEs ingeriti viene assorbito. Dopo l'assorbimento intestinale, attraverso la vena Porta, entrano in circolo ed una parte viene eliminata con le feci mentre un'altra parte viene filtrata ed eliminata per via renale. Gli AGEs alterano la struttura e la funzione delle proteine, dei grassi e del DNA.

**L'assorbimento degli AGEs viene ritenuto uno dei meccanismi fondamentali dell'invecchiamento assieme all'ossidazione e al declino ormonale.** Agiscono con danni alla pelle ed alla matrice extracellulare. Con questo termine "matrice extracellulare" si intende quello spazio intercellulare interstiziale che dovrebbe essere considerato un organo a se stante, date le relazioni con il sistema di sostegno, la circolazione sanguigna e linfatica, l'apparato immunitario ed è sede di reazioni chimiche con accumulo di metaboliti, che risultano dei veri segnali tra le cellule e che possono essere fortemente condizionati da tanti fattori (<https://www.retepas.com/ambulatori/5017-anatomia-scoperto-un-nuovo-organo-nel-corpo-umano/>). Gli AGEs aumentano l'attività dei fibroblasti con attivazione di enzimi, metallo proteinasi e radicali liberi, che portano alla morte dei fibroblasti, all'aumento della loro produzione e quindi a senescenza cellulare. L'intero processo favorisce la produzione di Citochine pro infiammatorie con alterazioni della funzione estetica, dell'elasticità e della funzione del derma e della cute. Altro tessuto prediletto dagli AGEs è l'endotelio arterioso, essendo a maggior contatto con il glucosio e l'insulina plasmatici. La loro presenza

nella matrice extracellulare dei vasi comporta l'aumento dello stress ossidativo oltre all'inibizione dell'Ossido Nitrico necessario per la vasodilatazione, associato a rigidità della parete per l'azione sulle fibre collagene, sull'Endotelina 1. Tutto ciò comporta modifiche dell'endotelio con deposizione di LDL, Fibrina, aumento dell'aggregazione piastrinica, infiammazione, trombogenesi, attivazione di citochine e richiamo di macrofagi, in definitiva tutto quello che chiamiamo "placca aterosclerotica" e che è frutto di una situazione multifattoriale. Le proteine glicosilate hanno un ruolo fondamentale nelle lesioni cellulari e tissutali nel Diabete, nell'invecchiamento vascolare e nell'insufficienza renale. La glicazione può alterare proteine plasmatiche circolanti come albumina, insulina, immunoglobuline, enzimi come a superossidodismutasi plasmatica, SOD, e l'alcoldeidrogenasi epatica, ma altera anche molte altre proteine come l'emoglobina, l'eparina, l'antitrombina III ecc. Conseguenze della glicazione dei tessuti sono l'aumento della permeabilità vascolare e l'opacizzazione del cristallino. Favorisce i depositi di albumina, immunoglobuline, complemento e lipoproteine nelle pareti arteriose con varie conseguenze come la perdita di elasticità dei grandi vasi. La glicazione perturba la funzione del DNA con possibili danni cromosomici e danneggia i processi di riparazione, replicazione e trascrizione. La glicazione delle proteine LDL induce varie alterazioni che riducono la possibilità di riconversione in colesterolo. Ma non sono solo gli AGEs che dobbiamo evitare: quando i grassi e gli oli vengono riscaldati ad alte temperature, si formano gli ALEs (Advanced Lipoxidation End products) che sono altrettanto dannosi e, anche essi, altamente pro-infiammatori. **Le proteine AGEs sono riconosciute da uno specifico recettore che si trova sulla superficie delle cellule che viene chiamato RAGE (Receptor for Advanced Glycation end products). L'attivazione del recettore provoca infiammazione, infatti attiva il fattore di trascrizione nucleare NF-kB.** L'infiammazione è poi strettamente correlata allo stress ossidativo, alla trombogenesi, all'infiammazione della parete vascolare ed all'angiogenesi patologica, contribuendo a molte delle complicanze a lungo termine del Diabete.



La formazione degli AGEs è casuale e dipende quindi dalla durata dell'aumento della glicemia e dal turnover proteico per quanto riguarda gli AGEs endogeni. Per quanto riguarda quelli esogeni dipende dalla qualità dei cibi e dalla cottura, dalle temperature raggiunte, soprattutto se superiori a 180°C. **La formazione degli AGEs viene oggi considerato un processo fisiologico fino a quando non supera le capacità di depurazione dell'organismo e molto dipende dall'alimentazione.**

Gli interventi farmacologici e nutrizionali devono situarsi a monte della formazione perché le fasi finali della glicazione non enzimatica sono irreversibili.

Esistono dei lavori che dimostrerebbero come l'**Aminoguanidina**, un derivato dell'aminoacido guanidina, si legghi ai prodotti della fase iniziale della glicazione formando un prodotto areattivo in grado di prevenire la formazione di microvasi a livello retinico, la macro angiopatia renale, la neuropatia diabetica e di migliorare l'elasticità della parete arteriosa. Può essere utile nella prevenzione della cataratta.

Anche la **Carnosina** (o L- carnosina) sarebbe utile in tal senso. È una molecola naturale presente nel muscolo e nel cervello ed anche un biomarcatore potenziale dell'invecchiamento, perché è alta nei muscoli che si contraggono attivamente, mentre è bassa nelle distrofie muscolari (tipo Duchenne). La concentrazione muscolare diminuisce con l'età. La Carnosina entra in competizione con altre fonti di aminoacidi per la glicazione formando carnosina glicosilata soprattutto con l'idrossiacetone oltre che con glucosio e fruttosio. È anche antiossidante e protegge le membrane cellulari. Il suo uso come integratore ridurrebbe AGEs potenzialmente cancerogeni, radicali liberi e tossine. È priva di tossicità per l'organismo che è in grado di eliminarla. Avrebbe quindi una azione benefica nella cataratta, sull'apparato immunitario, prolungherebbe la vita dei fibroblasti e rivitalizzerebbe le cellule con senescenza avanzata. Viene usata come anti-aging e nei processi di cicatrizzazione degli anziani. Sarebbe potenzialmente anticancerogena ed agirebbe sui danni da AGEs e  $\beta$  amiloide come protettore nella malattia di Alzheimer. Avrebbe anche un'azione chelante sui metalli pesanti. È quindi una molecola molto interessante nel diabete e nelle malattie croniche dell'invecchiamento, ma soprattutto con una funzione preventiva.

## ***Metalloproteasi MMPs ed anti Metalloproteasi TIMPs***

**Le Metalloproteasi (MMPs)** sono una famiglia di enzimi proteolitici, la cui funzione principale è di degradare le proteine, soprattutto della **matrice extracellulare**, come il collagene, la laminina, la fibronectina, l'elastina e la parte proteica dei proteoglicani. **Sono prodotte da tutte le cellule durante i processi di fisiologico rimodellamento dei tessuti.** Mentre alcune cellule producono le Metalloproteasi altre cellule producono i relativi inibitori, cioè delle **anti Metalloproteasi (TIMPs)**. Questi inibitori organizzano una sorta di muraglia che circonda l'area di azione delle Metalloproteasi. È quindi presente un **bilanciamento tra proteasi ed anti proteasi**, che serve a mantenere fisiologico questo processo di rimodellamento dei tessuti. Purtroppo numerose influenze possono scardinare questo equilibrio, in particolare i ROS prodotti in maniera eccessiva in caso di Stress ossidativo. Le Metalloproteasi sono attivate dai raggi ultravioletti o dall'infiammazione ed il loro meccanismo proteolitico richiede la presenza di ioni metallici come cofattori, principalmente zinco, talvolta cobalto. Hanno la funzione di governare la penetrazione dei linfociti nella zona di infiammazione attraverso la lamina basale dei capillari. Sono coinvolte nei processi patologici come le malattie degenerative e le malattie infiammatorie con attivazione linfocitaria, infine favoriscono la penetrazione delle cellule tumorali e quindi la progressione del tumore.

## Azione dello stress ossidativo sul bilanciamento tra metallo proteasi ed anti metallo proteasi

Stress ossidativo  Attivazione delle MMPs e Blocco delle TIMPs  Danno della matrice

### Danni alla matrice extra cellulare

ROS  Reticolazione del collagene e dell'elastina (rughe) e riduzione della capacità di rigenerazione

MMPs  Degradazione del collagene e inibizione della formazione di nuovo collagene

AGEs  Perdita di elasticità del tessuto connettivo, infiammazione, inibizione della proliferazione cellulare (sulla cute) con conseguente invecchiamento accelerato.

## Nitrosammine

Le proteine, una volta ingerite, vengono scomposte in aminoacidi ed assimilate dai villi intestinali. Se prima dell'assimilazione vengono aggredite da microrganismi come batteri o funghi possono subire una degradazione (decarbossilazione) con produzione di composti azotati chiamati **Ammine biogene**. Quelle derivate dall'Arginina sono la Putrescina, la Spermidina e la Spermina. Dall'Istidina deriva l'Istamina, dall'Ornitina deriva la Putrescina e dalla Lisina deriva la Cadaverina. La Tiramina dalla Tirosina, ma anche Adrenalina, Noradrenalina e Serotonina sono ammine biogene e importanti neuromediatori chimici.

Le ammine biogene sono quindi composti organici contenenti azoto e quando incontrano nitriti o nitrati, in ambiente acido, possono formare **le Nitrosammine**. Nell'ambiente acido dello stomaco i nitriti si trasformano in acido nitroso, che, con passaggi successivi, si lega all'azoto delle Ammine biogene formando quindi le Nitrosammine. Queste, accumulandosi nel corpo e legandosi al DNA ne provocano alterazioni, soprattutto della replicazione, **con effetto cancerogeno per la cellula**.

**Cosa sono i nitriti e i nitrati?** Sono molecole di azoto legate ad atomi di ossigeno  $\text{NO}_3^-$  = nitrati,  $\text{NO}_2^-$  = nitriti. In natura sono essenziali per la crescita dei vegetali, che li utilizzano assieme alla luce solare per sintetizzare le loro proteine. Nell'uomo però, soprattutto i nitriti, possono legarsi alle Ammine biogene dando le Nitrosamine e per questo motivo è consigliabile limitare l'uso. Nitrati e nitriti sono presenti soprattutto in alimenti vegetali come verdure provenienti da campi eccessivamente concimati o coltivate in serra. I Nitriti poi sono usati nell'industria alimentare per conservare ed allungare la data di scadenza dei cibi, perché impediscono ai batteri di aggredire le proteine, soprattutto nella conservazione dei salumi e degli insaccati. I nitriti si possono formare anche nella bocca per cattiva igiene orale e nell'intestino per disbiosi ad opera di batteri come E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterococchi, Stafilococchi ecc. ecc. Nitriti e nitrati possono essere presenti anche nell'acqua che beviamo a causa della contaminazione della falda acquifera con concimi azotati o batteri.

Oltre al possibile effetto cancerogeno, le Nitrosammine danneggiano il globulo rosso. L'Emoglobina è formata da una parte proteica, la Globina, legata ad un gruppo non proteico, Eme, che contiene un atomo di ferro allo stato ferroso  $\text{Fe}^{2+}$  in grado di legarsi all'ossigeno. Se l'atomo di ferro viene ossidato dai nitriti e diventa ione ferrico  $\text{Fe}^{3+}$  non può più legarsi all'ossigeno, trasformando l'Emoglobina in Metaemoglobina, con conseguente ipossia.

I principali agenti con i quali l'organismo si difende dai Nitriti sono gli antiossidanti (Vitamina C, Vitamina E, Flavonoidi), che cedono elettroni alle molecole di Nitriti, NO<sub>2</sub>, trasformandoli in Monossido di azoto (Ossido nitrico, NO), che non è in grado di legarsi alle ammine biogene.

Quindi una alimentazione con molta frutta e verdura e senza cibi con conservanti a base di nitriti è sempre da consigliare. Secondo l'AIRC (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro) il consumo di insaccati con conservanti è una delle cause accertate di cancro allo stomaco. In Europa vi sono delle leggi che stabiliscono le dosi massime di nitriti e nitrati che possono venire aggiunte come additivi alimentari, nonché le dosi massime residue nei prodotti finali, ma, dati i rischi di salute pubblica, la via da seguire è la progressiva eliminazione, dato che esistono delle alternative per la conservazione.

## ***Polimorfismi genetici a singolo nucleotide***

Il nostro DNA è una struttura formata da una sequenza di molecole chiamate nucleotidi, formate ciascuna dall'unione di uno zucchero a 5 atomi di carbonio, un gruppo fosfato ed una base azotata. Adenina e guanina sono basi azotate puriniche, citosina e timina sono basi azotate pirimidiniche. Le basi azotate dei singoli nucleotidi, si appaiano con quelle di un'altra sequenza in modo di comporre una struttura a doppia elica, secondo lo schema A-T e G-C, ossia l'adenina (A) con la timina (T) e la guanina (G) con la citosina (C).



I geni corrispondono a porzioni della sequenza di nucleotidi del genoma situate all'interno del DNA e contengono le informazioni necessarie per codificare proteine. **Un allele è una delle diverse forme in cui può presentarsi lo stesso gene** all'interno della medesima popolazione e fa parte del patrimonio ereditato dal padre e dalla madre. Ciascun gene è presente in ogni individuo con 2 alleli (uno ereditato dalla madre ed uno dal padre) che possono quindi essere uguali (omozigosi) o diversi (eterozigosi). Se l'espressione di un carattere dell'individuo richiede solo un allele, quel carattere è considerato dominante. Se l'espressione di un carattere dell'individuo richiede entrambi gli alleli, quel carattere è considerato recessivo. **Un allele è quindi una determinata sequenza di nucleotidi, che codifica la sintesi di una proteina, in un determinato punto della molecola di DNA.** Due alleli dello stesso gene possono essere uguali o differire per una sola coppia di basi oppure per diverse migliaia, e sono in grado di determinare il fenotipo. La maggior parte degli alleli osservati determinano un cambiamento minimo o nullo nella funzione della proteina codificata, tuttavia, a volte, alleli diversi dello stesso gene possono determinare fenotipi diversi riguardo la proteina codificata. Per fenotipo si intende ciò che è realmente l'individuo, mentre il genotipo è il corredo genetico in esso contenuto, con tutte le sue informazioni, molte delle quali però restano non espresse. Quindi solo una parte del genotipo partecipa alla formazione del fenotipo.

La possibile variazione di un solo nucleotide viene definita **polimorfismo a singolo nucleotide o "snp"** (single nucleotide polymorphism)

Con il termine di **Polimorfismo genetico** si intende quindi la presenza, nella popolazione di una specie, di più alleli di uno stesso gene che si presentano con una frequenza maggiore dell'1%. I Polimorfismi genetici possono essere dovuti alla mutazione, all'inserzione o alla delezione di tratti nella sequenza del DNA, fino al **cambiamento di un singolo nucleotide**, che può modificare la proteina codificata e di conseguenza, se si tratta per esempio di un enzima, potrebbe modificarne la funzione sia in senso migliorativo che peggiorativo. La presenza di mutazioni nella sequenza di nucleotidi del gene codificante può corrispondere quindi alla sostituzione di un aminoacido nella sequenza di una proteina, la quale a sua volta può comportare o meno la variazione funzionale di quella proteina. In base alla legge della selezione naturale, diversi Polimorfismi sono presenti contemporaneamente nella medesima popolazione, con frequenza anche alta, perché, in qualche modo, sono ugualmente vantaggiosi rispetto all'allele maggiormente presente. L'ambiente comunque influisce molto sulla diffusione di alcuni Polimorfismi perché, per esempio, sono vantaggiosi in certe aree geografiche in quanto rendono l'individuo più resistente alle malattie endemiche locali. Altri Polimorfismi sono invece estremamente rari e spesso presenti in modo recessivo, manifestandosi quindi nel fenotipo solo se presenti in forma omozigote. Dal punto di vista della Medicina ambientale queste acquisizioni sono molto importanti per comprendere il diverso modo di reagire degli individui nei confronti degli inquinanti ambientali e dei farmaci. Disponendo di una mappa genetica con le caratteristiche degli alleli codificanti di un individuo riguardo un determinato carattere, per esempio la funzionalità di un enzima depurante o antiossidante, non solo è possibile comprendere, ma è possibile anche di predire quale sarà la risposta di quell'individuo nei confronti di una determinata terapia o di un inquinante ambientale.

Nel caso poi delle malattie multifattoriali, come ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, malattie degenerative neurologiche, abortività ripetuta ecc. ecc. è possibile uno studio predittivo di incidenza, dedotto dalla somma dei geni che in qualche modo partecipano ai meccanismi etiopatogenetici conosciuti e correlati con la malattia in causa.

La scienza che si occupa di questo è la **Genomica** e noi siamo il frutto di una selezione operata in milioni di anni dall'ambiente.

Grazie al **sequenziamento del Genoma umano** è stato possibile avere una mappa della sequenza del DNA, che ha rivelato una variabilità individuale bassissima, 0,1% circa. Nell'ambito di questa variabilità una grossa parte è determinata proprio dai Polimorfismi a singolo nucleotide. Quindi è possibile richiedere ad un laboratorio specializzato la geno-tipizzazione di alcuni di questi polimorfismi in un determinato individuo, per studiare la sua predisposizione rispetto ad una patologia o ad una possibile alterazione biochimica o metabolica. Possiamo avere quindi un quadro dell'individuo completamente diverso da quanto fino ad oggi siamo abituati ad avere, che ci permette di cominciare a ragionare sull'interazione tra quel soggetto e l'alimentazione, lo stile di vita e l'ambiente dove vive e lavora. Ciò ci permetterà di comprendere se sia più o meno esposto a determinate patologie o di avere conferma dei meccanismi patogenetici delle patologie riscontrate.

In pratica questi laboratori, tramite un prelievo del sangue venoso o il brushing buccale, offrono un'ampia gamma di pannelli di polimorfismi da studiare (per esempio riguardo le malattie cardiovascolari, la facile abortività, le malattie neurodegenerative croniche). Per quanto riguarda le patologie strettamente correlate con l'inquinamento ambientale sono molto importanti i pannelli che riguardano soprattutto i geni degli enzimi in causa nello stress ossidativo, nella detossicazione cellulare e nell'infiammazione. Non è sempre facile la lettura dell'esame, ma generalmente viene rilasciato un referto con le conclusioni metaboliche, se il gene studiato risultasse alterato.

Non sarebbe corretto elencare i laboratori, dato che sicuramente finirei col fare un torto a chi dovessi mancare di menzionare, però non posso non citare l'Azienda ospedaliera S. Andrea di Roma che, con il Laboratorio **DiMA** (Diagnostica Molecolare Avanzata) offre un'indagine genetica definita **D-MIFAR** molto

ampia, che prende in considerazione i polimorfismi riguardanti moltissimi geni. L'esame è nato per valutare i farmaci più idonei da assumere in caso di necessità in base ai propri polimorfismi e si sta rivelando un presidio prezioso soprattutto per i pazienti affetti da **Sensibilità Chimica Multipla (MCS)**. L'80% circa di questi pazienti è portatore di importanti polimorfismi che riguardano la detossificazione e lo stress ossidativo, mentre solo il 20% della popolazione generale presenta polimorfismi ugualmente importanti. Poiché oggi l'incidenza della malattia viene valutata nel 2% circa della popolazione generale (considerando anche le forme più lievi), ancora una volta è importante ricordare che l'altro aspetto determinante, oltre la predisposizione genetica, è la presenza di alte concentrazioni di inquinanti nell'ambiente dove si vive e si lavora, oltre allo stile di vita (tipo di alimentazione, alcool, fumo, droghe ecc. ecc.). Purtroppo anche il sesso sembra un fattore predisponente importante, dato che le donne sono statisticamente più esposte alla MCS in quanto i sistemi di depurazione sarebbero sovraccaricati dal metabolismo degli estrogeni (teoria più accreditata). Assieme all'indagine genetica **D-MIFAR** si può richiedere privatamente il **C-MIFAR**, una consulenza particolareggiata da parte di uno specialista del reparto, riguardo i farmaci tollerati e quelli da evitare in base ai polimorfismi presentati.

Restando nell'ambito dello studio delle patologie ambientali è utile valutare i polimorfismi che riguardano gli enzimi deputati alle reazioni di detossificazione ed antiossidanti, perché permettono di capire come un individuo risponderà all'esposizione di sostanze xenobiotiche come metalli pesanti, pesticidi, solventi, farmaci ecc. ecc. o all'aggressione di germi patogeni. Viene definito **allele Wild Type** quello normalmente presente nel genotipo della maggioranza della popolazione, mentre viene definito **allele mutato** quello differente e che può determinare quindi una variazione del fenotipo. Si avranno così individui con entrambi gli alleli normali indicati come wt/wt = wild type, individui con 1 allele wt ed uno mutato, ed individui con entrambi gli alleli mutati. L'allele mutato può quindi determinare un modo di reagire diverso rispetto alle sostanze ambientali ed ai farmaci, un modo di reagire che può essere svantaggioso o vantaggioso. In pratica vengono studiati i geni, ciascuno dei quali è classificato con una sigla che racchiude l'abbreviazione della proteina codificata ed ulteriori elementi di classificazione che ne identificano la sede all'interno dei cromosomi. Nel referto del laboratorio, per definire una mutazione a carico di un singolo nucleotide, vengono riportate le iniziali della coppia di basi azotate modificate. Ad esempio, se le sequenze individuate tra l'allele Wild Type e quello dell'individuo studiato sono AGACCTAA e AGACTTAA, è presente un polimorfismo a singolo nucleotide che differenzia i due alleli C e T e sarà indicato come C/T se eterozigote o T/T se omozigote, cioè se la mutazione è presente in entrambi gli alleli dell'individuo. Di solito il laboratorio aggiunge, nei casi di gene mutato, una breve nota di spiegazione delle conseguenze che la mutazione comporta in base a quanto conosciuto dalla letteratura in materia.

Quindi i polimorfismi più importanti nell'ambito della medicina ambientale sono quelli relativi agli enzimi di biotrasformazione di Fase I e Fase II.

In particolare per la fase I sono studiati alcuni polimorfismi appartenenti alla famiglia del Citocromo P-450 come il P450 1A1 (CYP1A1), che è un enzima che partecipa alla detossificazione epatica di numerose sostanze xenobiotiche, come gli idrocarburi policiclici aromatici, oltre al metabolismo di molti importanti farmaci. Anche CYP1A2 partecipa alla detossificazione epatica di numerose sostanze xenobiotiche, di farmaci e della caffeina. Altri polimorfismi relativi ai componenti della famiglia del Citocromo P-450 sono il CYP2D6 (con diverse varianti che possono aumentare o diminuire l'attività enzimatica rispetto ad alcuni farmaci come il destrometorfano), il CYP2C9 (responsabile della resistenza al Warfarin), il CYP2C19 (responsabile del metabolismo del Clopidogrel), il CYP3A5.

I polimorfismi relativi ad enzimi di fase II sono i più studiati perché relativi ad enzimi detossificanti ed antiossidanti ed ogni laboratorio ha un pannello relativo a questo elenco di geni. Oltre ai polimorfismi relativi al Glutatione già ricordati nel relativo capitolo (GSTM1, GSTP1, GSTT1, GPX1) troviamo altri polimorfismi relativi allo stress ossidativo ed alla detossificazione: PON1, CAT, SOD2, NAT2, UGT1A1.

Sono poi presenti pannelli relativi ai polimorfismi di geni coinvolti nei meccanismi dell'inflammazione:

IL1 $\alpha$ -889; IL1 $\beta$ +3953, TNF $\alpha$ -308, IL1RA+2018.

Importante anche il pannello relativo al ciclo della Omocisteina e delle metilazioni (vedi il capitolo relativo):

CBS C699T, CBS T1080C, MTHFR A1298C, MTHFR C677T, MTR A2756G, MTRR A66G, TCN2 (776C/G).

Spesso studiati sono anche i polimorfismi dei geni relativi al metabolismo della serotonina: 5-HTT (trasportatore della Serotonina) e TPH (Triptofano idrossilasi)

Delle catecolamine: COMT (catecolortometiltransferasi)

Del metabolismo dei solfiti: Il gene SUOX è coinvolto nella attività di detossificazione dei solfiti assieme al gene CBS (già considerato nel ciclo della Omocisteina)

Del metabolismo dell'Ossido Nitrico: Ossido Nitrico sintetasi endoteliale (eNOS): polimorfismi -786 T>C, Glu298Asp e VNTR introne 4.

## ***Microbiota intestinale***

### ***Generalità***

I termini Microbiota e Microbioma vengono spesso usati indifferentemente. Microbiota corrisponde a tutti i microrganismi presenti in un essere umano o vegetale. Microbioma è il patrimonio genetico complessivo della popolazione di microrganismi e con questo termine si intende anche la sua interazione con l'ospite. Comunemente indichiamo con Microbiota la massa di microrganismi presenti nel nostro intestino, ma il termine comprende tutti i germi presenti nel nostro corpo (Microbiota della pelle, vaginale, del canale digerente ecc. ecc.) con eccezione del sistema circolatorio sanguigno. Tutti questi microrganismi vivono in simbiosi con l'ospite e possiedono un patrimonio genetico ricchissimo formato da geni indispensabili per la vita dell'ospite, per esempio enzimi per la digestione di sostanze altrimenti non digeribili. **Il genoma dei microrganismi può essere quindi considerato un secondo genoma che si somma al primo, quello umano**, e lo accompagna per tutta la vita. Il Microbiota intestinale è formato da circa 1,5 kg di batteri e da altri microrganismi che vivono nel nostro intestino formando un **Ecosistema** in cui la vita tra le varie specie presenti è correlata ed è parimenti correlata con l'ospite. I rapporti tra le varie specie possono essere di commensalismo o di simbiosi:

**Commensalismo** tra due microrganismi: uno approfitta degli scarti o del nutrimento dell'altro senza recarsi danno.

**Simbiosi**: associazione stretta tra i microrganismi dalla quale tutti traggono un vantaggio reciproco.

L'**omeostasi** dell'ecosistema intestinale dipende da molti fattori, alcuni dipendono dai germi altri dall'organismo ospite.

**Fattori che dipendono dai germi:**

Velocità di riproduzione, tasso di mortalità, quantità espulsa con le feci, quantità assunta con gli alimenti, produzione di acido lattico e perossido di idrogeno, produzione di sostanze tossiche per le altre specie batteriche, sintesi di **Batteriocine**. I batteri competono tra loro sia per nutrienti che per spazio e da ciò dipende la densità batterica e la comunicazione intercellulare. In questa competizione entrano in gioco vari fattori come la produzione di Batteriocine prodotte dai batteri lattici. Sono proteine a basso peso

molecolare con effetto battericida o batteriostatico e sono innocue per l'uomo perché degradate dalle proteasi. A differenza degli antibiotici che sono ad ampio spettro, hanno uno spettro molto limitato a ceppi della stessa specie o a ceppi di specie filologicamente correlate. Sono sicuramente prodotte dai lattobacilli, forse anche dai Bifido batteri ed agiscono con vari meccanismi.

#### **Fattori che dipendono dall'organismo:**

Secrezione gastrica, motilità intestinale, secrezione biliare e pancreatica, immunità locale, utilizzo di antibiotici (diretto o indirettamente con il cibo), tipo di alimentazione, strato di muco che riveste l'intestino.

### ***Come si forma il Microbiota intestinale?***

Nell'utero materno il feto vive una condizione di quasi sterilità e la formazione del suo Microbiota varia a seconda di vari fattori.

- ❖ **La modalità del parto.** Se il parto è naturale riceve germi vaginali e fecali quando passa attraverso il canale del parto. Sono perlopiù germi acidofili provenienti dalla vagina della madre. Se il parto è cesareo invece il patrimonio di germi con il quale verrà incontro il neonato è completamente differente. Per questo motivo si va diffondendo l'uso tra i ginecologi di passare una salvietta nella vagina della madre sul volto e sul corpo del neonato dopo un parto cesareo.
- ❖ **L'allattamento.** Se al seno materno il neonato riceve Bifido batteri, che durante la gravidanza proliferano nei dotti galattofori materni. Nell'allattamento artificiale sono presenti solo germi ambientali.

Col tempo il Microbiota si stabilizza fino ad assimilarsi a quello di un adulto dopo i 36 mesi. L'uso di antibiotici naturalmente può depauperizzare e mutare la flora batterica. Nella regione appendicolare persistono comunque delle riserve dei principali ceppi che possono ricolonizzare l'intestino. Il Microbiota continua comunque a mutare tutta la vita in funzione dei fattori già precedentemente elencati. Dopo i quarant'anni e comunque in età avanzata, dopo i 60 anni, va incontro ad una involuzione impoverendosi soprattutto riguardo la Biodiversità. Sembra che chi nasca con parto cesareo sia più predisposto all'obesità ed il Microbiota delle persone obese è diverso da quello delle persone magre. Uno dei fattori più importanti del Microbiota è dunque la **Biodiversità**, cioè la varietà di microrganismi dei quali è composto. Più è differenziato e più è in grado di far fronte alle patologie intestinali. C'è una nuova branca di studio che misura la biodiversità e l'unità di misura è l'indice di Simpson. Un altro fattore importante è la **permeabilità della parete intestinale**. Un certo grado di permeabilità, sia attiva che passiva, è fisiologica e localizzata soprattutto nell'intestino tenue dove avviene la gran parte dell'assimilazione degli alimenti ad opera dei succhi biliari e degli enzimi pancreatici. Molte patologie però, dalle più banali come una gastroenterite, alle più complesse come la Celiachia, il Morbo di Chron, la Colite ulcerosa, le Allergie alimentari o a sostanze presenti negli alimenti come per esempio il Nichel, vari farmaci come gli antibiotici o gli inibitori di pompa e varie situazioni metaboliche possono provocare infiammazione della parete ed alterare la permeabilità con conseguenze su altri organi, apparentemente non collegate con l'intestino. Una delle più recenti acquisizioni è a dir poco stupefacente: se da bambini subiamo esperienze particolarmente avverse o malattie infiammatorie intestinali, ciò spingerebbe il nostro organismo ad attivare il sistema immunitario, che è il nostro sistema principale di difesa contro ciò che è esterno a noi. Ne consegue uno stato di infiammazione della parete intestinale con un nuovo adattamento tra parete e Microbiota, con selezione quindi anche dei germi del Microbiota, in funzione dei vantaggi che possono apportare in questa situazione di allarme persistente. Questo adattamento tra parete e Microbiota con una esaltata propensione verso l'infiammazione viene chiamato **Adattoma** e deriva dalla forte e stretta relazione tra microrganismi e sistema immunitario. Nel tempo la situazione si può normalizzare, se non sopravvengono altre cause di stress, ma, in occasione di situazioni intestinali patogene o di situazioni avverse, la reazione immunitaria di quell'individuo sarà sempre più forte, talvolta esagerata, rispetto ad individui senza problemi infantili.

Situazioni invece di stress persistenti possono scatenare una infiammazione persistente e malattie autoimmunitarie come la Colite ulcerosa o il morbo di Crohn (questa è la teoria).

## ***Apparato digerente e Microbiota***

Alcuni numeri per comprendere le dimensioni del sistema digerente: la superficie di scambio polmonare è di 200 m<sup>2</sup> mentre la superficie di scambio gastrointestinale è di 400 m<sup>2</sup>.

**Tempi di svuotamento:** l'esofago 10 secondi, lo stomaco tre ore, l'intestino tenue 7 ore, il colon e retto anche oltre 30 ore.

**Caratteristiche dell'epitelio del colon:** è rivestito da un gel mucoso. Lo strato più interno del muco, quello a contatto con l'epitelio è idrosolubile, mentre lo strato esterno sovrapposto è più vischioso e formato da muco, batteri e sostanze varie. Il muco è prodotto dalle cellule globose dell'intestino con funzione protettiva ed è formato da polimeri della mucina, lunghe catene polipeptidiche glucosate. I polisaccaridi che formano questo gel sono i nutrienti della microflora. La varietà di muco è specifica per ogni individuo, geneticamente determinata e ne determina anche la resistenza alle infezioni.

Il cibo viene elaborato nell'intestino tenue ad opera dei Sali biliari e degli enzimi digestivi e qui vengono assorbite le sostanze assimilabili. Dopo il transito nell'intestino tenue, attraverso la valvola ileocecale, il cibo giunge nell'intestino crasso dove è presente sostanzialmente tutto il Microbiota intestinale (in realtà ogni porzione del tratto digerente ha la sua piccola quota di batteri). Nel Colon circa il 95% dei Batteri sono anaerobi ed il 5% sono aerobi.

Il 67% sono rappresentati da 2 grandi specie batteriche: **I Bacteroides ed i Firmicutes.**

**I Bacteroides**, se prevalgono, di solito caratterizzano un individuo magro, con minore infiammazione intestinale. Sono strettamente correlati con il sistema immunitario dell'intestino al quale forniscono informazioni ed infine scompongono la fibra con la produzione di acidi grassi a catena corta, soprattutto l'Acido butirrico.

**I Firmicutes** aiutano la digestione dei grassi ed aumentano la quota calorica assorbita con la dieta, proprio in virtù della maggiore digestione ed assimilazione dei cibi grassi. È più facile quindi rilevare la prevalenza di Firmicutes in soggetti grassi, anzi alcuni esperimenti sui topi (trapianto di feci) hanno dimostrato che sarebbero la causa dell'obesità almeno in alcune persone non rispondenti alla dieta. Di solito sono aumentati a causa della dieta occidentale (opposta la dieta mediterranea) con alto introito di zuccheri e grassi.

Nel Microbiota ci sono poi circa un 15% di **Bifidobatteri** un 2% di **Lattobacilli** un 5% di **Escherichia coli ed Enterococchi** ed un 13% di **Clostridi, Proteus e Klebsiella.**

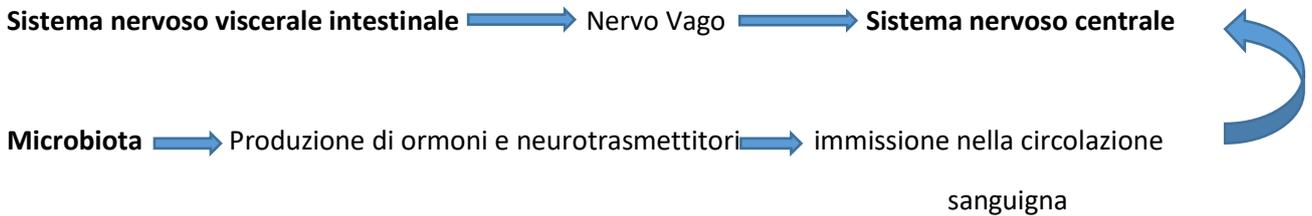
**I Bifidobatteri** sono numerosi nei neonati, soprattutto se allattati al seno. Essi svolgono un ruolo chiave nello sviluppo del sistema immunitario e delle capacità digestive del bambino. Sono importanti perché prevengono i batteri patogeni e partecipano alla scomposizione della fibra.

**I Lactobacilli**, pur non essendo una quota rilevante, sono molto importanti perché proteggono l'intestino dai batteri patogeni e dalla Candida attraverso la produzione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nociva per quei germi. Sono però molto sensibili alla terapia antibiotica che ne determina il calo e di conseguenza un aumento della Candida.

## ***Concetti importanti da tenere sempre presenti riguardo il Microbiota***

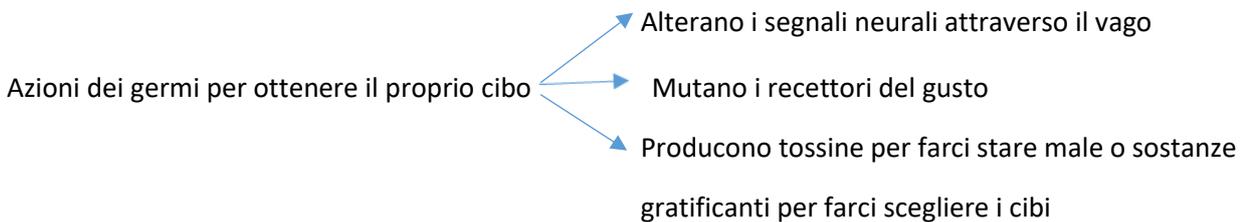
Bisogna considerare il **Microbiota come un organo vero e proprio** a causa delle sue molteplici interazioni con l'intestino e, attraverso l'intestino, con tutto il corpo, Sistema Nervoso Centrale compreso. il Microbiota è in simbiosi con la parete intestinale.

**L'intestino è il nostro secondo cervello**, il primo se consideriamo la scala evolutiva. Ha quindi un complesso Sistema Nervoso Viscerale e comunica con il cervello attraverso il nervo vago e attraverso sostanze chimiche che sono veri ormoni e neurotrasmettitori, messi in circolo dopo l'assorbimento intestinale. Molte di queste sostanze sono prodotte direttamente dal Microbiota o sono prodotte da sostanze assorbite tramite il Microbiota, quindi il Microbiota comunica in vario modo con il sistema nervoso centrale.



Esempi: la Dopamina è un neurotrasmettitore chiamato anche “ormone del benessere” ed è prodotto in grande quantità dai germi intestinali. Domanda: viene prodotto come ricompensa per gratificare l'ospite ed ottenere ancora substrato? Cioè perché voglio un'altra fetta di torta? Altre sostanze chimiche prodotte dai microbi sono la Serotonina (dal Triptofano), che agisce sul tono dell'umore, il GABA che è un neurotrasmettitore anti ansia e molte sostanze simili ad ormoni e regolatori della fame. Alla base di tutto ciò c'è la continua competizione tra le varie specie di germi che, nutrendosi di sostanze diverse, hanno metabolismi ed esigenze diverse, che devono soddisfare per sopravvivere. La differenza è soprattutto tra i germi che si nutrono di zuccheri e che hanno una fortissima richiesta, verso quelli che si nutrono di grassi.

**In un certo senso quindi il Microbiota è in grado di manipolare sia Quanto mangiamo che Cosa mangiamo.**



Il Microbiota metabolizza molte sostanze e partecipa alla digestione del cibo.

**Nutre la parete intestinale metabolizzando la fibra ed i polisaccaridi che resistono all'idrolisi dei succhi pancreatici, producendo degli acidi grassi a catena corta, soprattutto l'Acido butirrico, che sono il nutrimento della parete intestinale.** La stipsi degli anziani è spesso correlata alla involuzione del Microbiota ed alla mancanza di fibra, con una forte riduzione dell'Acido butirrico.

**L'azione dell'Acido butirrico** si esplica soprattutto nel colon discendente mentre invece la **Glutamina** agisce soprattutto nel colon ascendente.

**Più il Microbiota è diversificato, cioè più è ricco di specie differenti, più è in grado di mantenere una omeostasi sana** cioè di difendersi dalla intrusione dei patogeni ed è ricco di geni capace di produrre enzimi che metabolizzano più sostanze.

**I principali fattori della dieta che determinano selezione batterica** sono la presenza o l'assenza di fibra alimentare e la presenza o assenza di carne e latticini.

**Il Microbiota produce vitamine** cioè sostanze indispensabili all'organismo umano che non è in grado di produrre: Vitamina K2 e Vitamine del gruppo B come Biotina, Cobalamina, Acido folico, Acido nicotinico, Acido pantotenico, Riboflavina e Tiamina.

**Il Microbiota promuove l'assorbimento di Ferro, Calcio e Magnesio.**

**Il Microbiota interagisce in maniera strettissima fin dall'infanzia con il sistema immunitario.** Il sistema immunitario intestinale denominato GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) è formato dalle Placche di Peyer e dai Follicoli linfoidi isolati. Quando nasciamo abbiamo meccanismi innati con i quali il sistema immunitario inizia a difendere l'organismo, ma per il resto è un sistema vergine e quindi deve imparare a difendersi. La prima cosa che deve fare, per sopravvivere, è imparare a distinguere tra ciò che è nocivo e ciò che è indispensabile e ciò viene attraverso il contatto con il mondo circostante. Questo contatto è sempre mediato dal Microbiota (di tutti i tessuti, in particolare quello intestinale). Purtroppo nei millenni di evoluzione il nostro Microbiota si è impoverito, sia per scelte alimentari che per l'inquinamento ambientale e questo rende più difficile l'apprendimento, perché nell'intestino ci sono meno germi "maestri" o "amici" che gli sottopongono le varie sostanze. Succede sempre più spesso che in alcuni individui, probabilmente geneticamente predisposti o epigeneticamente condizionati, il "self" cioè tutto ciò che entra a pieno titolo a comporre l'individuo non venga correttamente riconosciuto e invece sia scambiato per "non self", estraneo e quindi dannoso, da eliminare e quindi attaccato con tutti i meccanismi innati frutto dell'evoluzione. Alle alterazioni del Microbiota sono imputati l'aumento delle malattie allergiche e l'obesità, entrambe maggiormente presenti nei bambini nati con parto cesareo e quindi con un Microbiota diverso. Anche l'allattamento artificiale influenzerebbe molto la situazione, soprattutto riguardo le allergie. Il fatto che il Microbiota tipico di un individuo non venga attaccato dal sistema immunitario vuol dire che le informazioni che passa alla parete intestinale sono tali da farlo riconoscere come "self". Tra parete intestinale e Microbiota si stabilisce una comunicazione bidirezionale, una sorta di Network di notizie condivise, come avviene tra le cellule di uno stesso tessuto. L'Ecosistema che si instaura protegge la parete, soprattutto l'endotelio, dalle noxae nocive. Se però, e ciò avviene sempre, si introduce qualche sostanza nociva o germe patogeno la popolazione del Microbiota, con le sue modificazioni conseguenti all'arrivo della noxa patogena, manda delle informazioni alla parete intestinale, che reagisce con i meccanismi dell'infiammazione. L'infiammazione in sé, a livello intestinale, non è una malattia, ma è uno dei meccanismi con i quali l'Ecosistema cerca di riequilibrarsi, **ma se concorrono varie cause che aggravano o mantengono l'infiammazione allora incominciano i problemi: viene meno l'integrità dell'endotelio e della parete intestinale** (sindrome dell'intestino permeabile) e la capacità del sistema immunitario di identificare le strutture "self" e "non self" con la penetrazione di sostanze che altrimenti non avrebbero permeato la parete. Ciò porta a reazioni incrociate allergiche verso sostanze presenti nell'organismo, di solito macro molecole, altre volte è però il sistema Immunitario che reagisce in maniera sbagliata per alterazioni genetiche o indotte dall'ambiente (epigenetiche). Restano molte ricerche da fare perché ci sono fatti non facilmente spiegabili, per esempio non è sempre chiaro quando dei comuni germi intestinali diventino patogeni. Ci sono popoli con batteri intestinali inoffensivi per loro ma che invece determinano malattie con infiammazioni intestinali in altre popolazioni. L'unica cosa che possiamo supporre è che tutto sia regolato dalla relazione che si stabilisce tra il Microbiota e la parete intestinale e ciò è condizionato dalla ricchezza del Genoma complessivo di un Microbiota, cioè dalla ricchezza nella Biodiversità. Per esempio il Genoma può modificare l'assorbimento dei farmaci: il paracetamolo è generalmente epatotossico ma se nel Genoma sono presenti geni che favoriscono i batteri capaci di metabolizzare i solfani ciò non avviene. Nell'intestino tenue di solito la colonizzazione batterica è soppressa dalla veloce peristalsi e dalla presenza di enzimi pancreatici e sali biliari. Sono comunque presenti dei batteri nella parte distale dell'ileo in scarsa quantità. La maggiore concentrazione batterica è nel colon. Sono batteri anaerobi, difficilmente coltivabili in laboratorio. Il loro riconoscimento è possibile grazie all'esame del **Sequenziamento Genomico**: si cerca cioè il gene che codifica l'rRNA 16 S (RNA ribosomiale) che è presente in tutti i batteri ma è geneticamente diverso in ciascuna specie (**test del Microbiota**).

### ***Microbiota PH intestinale ed Acido butirrico***

L'ambiente del colon è povero di zuccheri semplici, già assorbiti nel tenue come mono e disaccaridi, mentre sono presenti polisaccaridi (es. foglie e semi) che resistono all'idrolisi degli enzimi pancreatici, come amido,

inulina, e FOS (frutto oligosaccaridi), oligosaccaridi della soia, pectine, gomme, mucillagini. Sono presenti poi grassi e proteine. Nel colon prossimale (cieco, appendice, flessura epatica e colon trasverso), grazie all'alta presenza di substrato glucidico, prevalgono i batteri saccarolitici, cioè utilizzatori di zuccheri ed il PH è di 5-6. Vi è anche una rapida crescita batterica. La parete intestinale è stimolata per quanto riguarda motilità e nutrimento dalla **Glutamina** prodotta dal Microbiota. Nel colon distale (flessura splenica, colon discendente, sigma e retto) è presente poco substrato glucidico, mentre è particolarmente presente quello proteico, prevalgono quindi i batteri proteolitici ed il PH è neutro 7, mentre la crescita batterica è scarsa. Il nutrimento e la motilità della parete intestinale di questa parte del colon dipende principalmente dall'**Acido butirrico** (acido grasso a catena corta prodotto, con l'acido acetico e quello propionico, dalla fermentazione dei carboidrati ad opera dei Bifidobatteri e dei Lactobacilli) la cui carenza determina atrofia della mucosa. L'Acido butirrico è metabolizzato dall'epitelio del colon e regola l'accrescimento e la differenziazione cellulare. Ha inoltre un'azione protettiva sulla mucosa del colon verso il cancro, perché previene la degradazione del DNA, più facile per senilità e dieta con troppa carne o altre sostanze. Inibisce poi la crescita di batteri aerobi e/o patogeni come la Salmonella. Abbassa il PH cioè acidifica e favorisce la riparazione delle cellule endoteliali. Migliora i sintomi del morbo di Crohn, della Colite ulcerosa e della Celiachia ed è anche utile per il riassorbimento di acqua e sodio. Infine favorisce un'adeguata produzione di Citochine. Dal butirrato i batteri producono il **GABA (acido gamma amino butirrico)**, che è un neurotrasmettitore che può agire anche a livello cerebrale, mentre a livello locale migliora la peristalsi ed ha un'azione antiinfiammatoria, che previene l'invecchiamento dell'endotelio.

Avanzando nel colon si riscontrano quindi una diminuzione dei carboidrati, un aumento del residuo proteico, un aumento dei batteri produttori di proteasi e del PH. Le feci hanno un PH leggermente alcalino, fino a 8, nella parte finale dell'intestino crasso.

I processi putrefattivi operati dai batteri produttori di proteasi come Clostridi, Bacteroides e Peptococchi portano alla formazione di:

- ancora acidi grassi a catena corta (acido butirrico, propionico ed acetico)
  - **Metaboliti tossici** che devono essere smaltiti dal fegato per non danneggiare il SNC
- Ammoniaca e Solfuro di idrogeno che possono alterare il DNA cellulare aumentando il rischio cancerogeno
  - Formazione di Ammine biogene. Agmatina e Cadaverina dagli aminoacidi Arginina e Lisina. Mercaptano ed Istamina da Cistina ed Istidina. Tiramina dalla Tirosina
  - Formazione di composti fenolici come Indolo e Scatolo, potenzialmente cancerogeni.

## ***Il Microbiota e la fibra alimentare***

Per definizione la fibra alimentare è "la componente dietetica resistente alla degradazione degli enzimi digestivi" dal punto di vista chimico è "la somma dei polisaccaridi di origine non amidacee e della lignina". In pratica **la fibra vegetale alimentare è costituita sempre da carboidrati che resistono alla digestione enzimatica intestinale e solo in parte sono fermentati dalla flora batterica intestinale** e poi assorbiti, ma in genere non viene considerata importante dal punto di vista calorico.

Solitamente viene classificata in due categorie: la fibra insolubile e la fibra solubile. La fibra insolubile, principalmente lignina e cellulosa, non viene digerita, richiama acqua nel lume intestinale e migliora la

stipsi perché aumenta la peristalsi accelerando il transito. La fibra solubile, costituita da gomme, mucillagini pectine, galattomannani, inulina e FOS, è caratterizzata da una notevole idrofilia, lega quindi le molecole dell'acqua formando un gel che aderisce alla mucosa intestinale. Viene fermentata dalla flora batterica, ma solo per quanto riguarda la sua frazione fermentabile.

Le principali proprietà della fibra sono le seguenti:

- rallenta lo svuotamento gastrico con conseguente senso di sazietà.
- riduce sia l'assorbimento che la produzione di colesterolo
- favorisce il controllo della stipsi cronica, soprattutto atonica, con vari meccanismi come la produzione dell'acido butirrico di cui si è già parlato e l'aumento della massa e della viscosità delle feci.
- rallenta l'assorbimento di alcune sostanze e ciò può essere di aiuto in alcune situazioni: per esempio è di aiuto a chi ha problemi metabolici come i diabetici, perché rallenta l'assorbimento del glucosio riducendo quindi il picco di insulina.
- riduce il rischio di tumori intestinali con vari meccanismi: produce acidi grassi a catena corta, soprattutto il butirrico, che prevengono sia l'invecchiamento endoteliale che la degradazione del DNA ed inoltre mantiene costante il PH impedendo i germi nocivi di stabilirsi e di produrre tossine cancerogene.

## ***Prebiotici Probiotici Postbiotici***

I **prebiotici** sono ingredienti che possono essere fermentati in modo selettivo, determinando quindi dei cambiamenti specifici del Microbiota, conferendo quindi un beneficio alla salute dell'ospite.

I **probiotici** sono microrganismi vivi, che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite.

I **postbiotici** sono i metaboliti dei batteri probiotici.

Tutti i prebiotici sono fibre, ma non tutte le fibre sono prebiotiche, perché devono resistere all'acidità gastrica, devono essere fermentabili dalla microflora intestinale e devono stimolare la crescita di batteri potenzialmente associati alla salute dell'ospite. Generalmente i prebiotici hanno la tendenza di ridurre il PH, aumentare gli acidi grassi a catena corta, ridurre la colesterolemia ed aumentare i Bifidobatteri. Vengono usati soprattutto per la riduzione delle infezioni intestinali, per la riduzione del rischio di Obesità, Diabete di tipo 2 e Sindrome metabolica, per la riduzione e il miglioramento della IBD e per la riduzione del rischio dei tumori del colon. Le principali fibre prebiotiche usate sono l'Inulina, i FOS e le mucillagini.

## ***Microbiota e senescenza***

Invecchiando l'organismo cambia: di solito c'è un calo della massa magra ed un aumento della massa grassa, compaiono difficoltà di digestione e riduzione anche della massa scheletrica. Nell'età più avanzata compare anche la sindrome da fragilità, cioè la riduzione delle riserve energetiche e della resistenza allo stress, dovuto a diverse cause (biologiche, chimiche, fisiche, psicologiche e sociali). Tutti gli organi si avviano ad un declino generalizzato che chiamiamo vecchiaia. Il Microbiota muta durante la vita, soprattutto dopo i 60 anni, per riduzione della Biodiversità dei germi che lo compongono. Dopo i 90 anni invece troviamo individui con un Microbiota caratterizzato dall'aumento della Biodiversità ed è quindi probabile che appunto nella Biodiversità ci siano dei fattori di protezione intestinale, che portano ad una maggiore salute e longevità.

Nell'anziano, oltre alla diminuzione della Biodiversità dei germi del Microbiota, abbiamo anche un cambiamento delle specie dominanti con una variazione dal metabolismo saccarolitico a quello

proteolitico, che porta ad un aumento delle specie aerobie facoltative. C'è una riduzione dei microrganismi benefici ed un aumento dei potenziali patogeni. Il risultato è una riduzione delle specie produttrici di acidi grassi a catena corta (Acido butirrico), con possibile comparsa di atonia della parete e stipsi. C'è un aumento della permeabilità intestinale con possibile passaggio di tossine e germi e ciò altera la comunicazione intestino-cervello, favorendo l'infiammazione che, partendo dalla parete intestinale con la produzione di citochine, si estende a tutto l'organismo ed al Sistema Nervoso Centrale.

**Invecchiamento** ➡ **infiammazione sistemica cronica di basso grado** ➡ **neuroinfiammazione cerebrale**

C'è l'ipotesi, avallata da lavori sperimentali sui topi, che alcune sostanze prodotte dalla flora intestinale possano invertire questo processo, in particolare l'Acido butirrico, che agirebbe soprattutto sulla Microglia, che nella senescenza si orienta verso un fenotipo pro infiammatorio (fattori epigenetici che influenzano l'invecchiamento?). Gli acidi grassi a catena corta forse agiscono come inibitori dell'istone deacetilasi, con effetto antinfiammatorio e miglioramento della memoria. Nella popolazione anziana migliorano anche il sintomo stanchezza ed i parametri di fragilità (Handgrip). Nell'anziano quindi la dieta ricca di fibre è uno strumento per migliorare l'asse intestino-cervello.

## ***La Disbiosi intestinale***

La Disbiosi intestinale consiste nello squilibrio tra i gruppi batterici della flora intestinale, che determina disturbi funzionali che possono trasformarsi in malattie, con sintomi come disturbi digestivi, gonfiore e dolori addominali e con la possibile ripercussione su tutti gli organi. A seconda del gruppo di batteri che prendono il sopravvento abbiamo **due tipi diversi di Disbiosi**.

- ❖ **La Disbiosi fermentativa per accentuata flora batterica di tipo saccarolitico.** Aumentano le specie Enterobatteriacee, i Lattobacilli, i Bifido batteri, gli Streptococchi, mentre diminuiscono i Bacteroides e i Clostridi. È caratterizzata da gonfiore addominale, flatulenza non particolarmente maleodorante e diarrea alternata a stipsi. È spesso dovuta ad una dieta con apporto eccessivo di carboidrati (pane e pasta). Una forma particolarmente grave della Disbiosi fermentativa è la malattia SIBO (small intestinal bacterial overgrowth, sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue). È dovuta all'invasione del tenue da parte di batteri dal colon. Di solito nel tenue c'è solo una debole presenza batterica. L'invasione del tenue anche da parte di flora batterica proteolitica provoca gonfiore e fermentazioni dolorose alla parte destra dell'addome. La flora proteolitica poi provoca anche la formazione di Ammine biogene che derivano dalla degradazione di certi aminoacidi e che provocano l'attivazione del sistema immunitario, con infiammazione della parete e penetrazione nel sangue delle ammine, dell'Istamina e di particelle di cibo. Queste molecole provenienti dai vari cibi provocano una reazione immunitaria con produzione di Ig E e così si può diventare allergici o intolleranti a cibi prima ben tollerati. Normalmente l'Istamina, derivata dalla degradazione dell'istidina, o liberata dalla reazione infiammatoria, viene degradata dalla DAO, diaminoossidasi, presente nell'epitelio endoteliale (o dalla n-metiltransferasi), prima di entrare nel sangue. Se ci sono cause congenite genetiche di deprivazione della DAO, o il danneggiamento dell'epitelio intestinale dovuto all'infiammazione o l'inibizione della DAO da parte di alcuni farmaci, tutti questi motivi possono favorire l'assorbimento dell'Istamina con i sintomi della cosiddetta **Sindrome sgombroide**: la comparsa acuta ed improvvisa durante la digestione di cefalea, prurito, rush cutanei al collo ed al volto, disturbi respiratori, tachicardia.
- ❖ **La Disbiosi putrefattiva** è invece dovuta ad una dieta ricca di grassi e carne, non bilanciata da un adeguato apporto di fibre. La mancanza di fibra non digeribile porta ad un aumento dei Bacteroides, della flora proteolitica e dei fenomeni putrefattivi, con feci molto maleodoranti. Altri sintomi sono il gonfiore, i dolori e la flatulenza, con maggiore localizzazione al fianco sinistro, riducendosi la flora saccarolitica. C'è anche una riduzione della tolleranza al glucosio.

I sintomi classici della Disbiosi sono il meteorismo, la flatulenza, le alterazioni dell'alvo con diarrea e stipsi, tenesmo, crampi, evacuazione urgente con muco fecale ed intolleranza ad alcuni cibi. Oltre ai sintomi locali intestinali, in corso di Disbiosi intestinale si possono presentare, per tutti i vari meccanismi già elencati, molti sintomi sistemici come cefalea, nervosismo, ansia, depressione, alitosi, riniti, dermatiti, eczemi, stanchezza cronica, dolori articolari, invecchiamento della pelle, caduta delle difese immunitarie.

La Disbiosi può essere causata da molte cause come le diete sbagliate, perché molto sbilanciate, l'uso di farmaci come antibiotici, inibitori di pompa, cortisonici, ma vi sono anche **stressors intestinali ai quali raramente si pensa: agenti fisici come le radiazioni elettromagnetiche, agenti chimici come i pesticidi, additivi, conservanti, metalli pesanti ed altre sostanze tossiche alimentari, agenti biologici come i microrganismi patogeni o commensali diversi dalla solita flora batterica (viaggi e cambio di clima)**. La Biodiversità di un Microbiota di solito, se accentuata, lo rende più resistente agli stressors.

## ***Parete intestinale ed infiammazione***

Abbiamo visto che la parete intestinale reagisce con l'infiammazione a tutti gli attacchi, chimici, fisici e biologici ed un certo grado di infiammazione deve essere considerato fisiologico perché collegato sia al network di informazioni che l'endotelio riceve dal Microbiota sia alla tolleranza del sistema immunitario, cioè la capacità di distinguere tra il "self" e "non self". Alla base della salute della parete addominale intestinale e quindi del suo stato di infiammazione, c'è l'integrità dell'endotelio, che non permette a sostanze estranee di superare la barriera ed entrare nel sangue. **Le cellule dell'endotelio intestinale sono fortemente adese tra loro e lo spazio tra le varie cellule è chiuso da fasci di proteine che fanno da congiunzione fra le cellule, le tight junctions.** Questa barriera controlla il flusso di aminoacidi solubili, zuccheri, acidi grassi, ma anche proteine ad azione immunogena presenti negli alimenti, lipopolisaccaridi batterici ecc. Tutte le situazioni che partendo dal Microbiota e dalla sua relazione con la parete la alterano possono innescare un'infiammazione minima sub mucosale, che può evolvere, a seconda delle circostanze e della gravità, verso l'alterazione delle tight junctions, con l'alterazione della permeabilità della barriera. Le cause possono essere situazioni classiche ben note come la **Celiachia** o le malattie infiammatorie autoimmunitarie come il **Morbo di Crohn** o la **Colite ulcerosa, le allergie alimentari**, ma ci sono anche tante **situazioni di infiammazione silente, sostenute da cause di Disbiosi intestinale** come l'uso di farmaci antibiotici, cortisonici, inibitori di pompa, l'azione tossica sul Microbiota da parte di metalli pesanti come il mercurio, le tossine della candida, lo stress, le alterazioni ormonali, la dieta con eccesso di zuccheri soprattutto raffinati, l'eccesso di acidi grassi saturi o di carne con PH intestinale troppo alto, i batteri patogeni, i funghi, le micotossine ( aflatossine, ocratossine, Dan ecc.). Anche le lecitine presenti in alcuni alimenti possono non essere geneticamente tollerate. Tutte queste situazioni possono sfociare nella cosiddetta **Leaky gut sindrome o Sindrome dell'intestino permeabile**. La causa può essere la somma di più agenti infiammatori che promuovono contemporaneamente l'infiammazione della parete, che, se rilevante, porta alla perdita di unione tra le cellule dell'endotelio con il passaggio di macromolecole e tossine. È possibile anche la penetrazione di germi patogeni. A questo punto la sintomatologia può essere estremamente varia con sintomi locali, come dolore, gonfiore, crampi, flatulenza, alterazioni dell'alvo, nausea, associati a sintomi sistemici come prurito, eritemi, eczemi, sindromi pseudo allergiche, cefalee, rush cutanei, intolleranze alimentari, epatopatie tossiche, alterazioni dell'umore, del carattere, del sonno, sindromi neurologiche, stanchezza, difficoltà di concentrazione, della memoria, dolori diffusi, alterazione del gusto.

## ***Quali esami possiamo fare per confermare il sospetto di una Leaky gut sindrome o Sindrome dell'intestino permeabile?***

Penso che l'esame più utile sia il dosaggio della **Zonulina nel sangue** perché è una proteina dalla quale dipende la permeabilità tra le cellule dell'endotelio intestinale e quindi più alto è il valore più è probabile la

patologia della parete. In alternativa **nelle feci** si possono ricercare due sostanze: ancora la **Zonulina e l'α1 antitripsina**, che aumentano se c'è un danno della parete intestinale. Sempre nelle feci si può effettuare la ricerca della **Calprotectina fecale (presente nel citoplasma dei granulociti neutrofili)**, che aumenta caratteristicamente quando c'è un'inflammatione importante della parete, ma potrebbe essere negativa per un'inflammatione silente. C'è poi la **“prova con lo zucchero” che consiste nel dosaggio nelle urine nel rapporto lattulosio/mannitolo**, dopo la somministrazione di una miscela dei due zuccheri sotto forma di bevanda. Il mannitolo ha molecole piccole mentre il lattulosio ha molecole grandi che passano solo se c'è la sindrome dell'intestino permeabile.

Nel sangue si dosano poi i soliti accertamenti che riguardano l'inflammatione, per esempio l'emocromo, la Proteina C reattiva, la VES, il fibrinogeno, che potrebbero però essere negativi pur in presenza di inflammatione di basso grado, perché sostenuta dalla presenza di citochine pro infiammatorie. Allora può essere utile dosare la **PCR ad alta risoluzione, l'Interleuchina 1 e l'Interleuchina 6**. Un altro esame interessante è il **Recaller test che dosa PAF e BAF** probabilmente rilasciati dalla parete intestinale.

**Il Disbiosi test** consiste nel dosaggio urinario di **Indacano e Scatolo**. Indacano e Scatolo sono metaboliti del Triptofano. L'aumento dell'Indacano nelle urine indica un aumento dei fenomeni putrefattivi intestinali ad opera di specie come Klebsiella e Proteus, che producono anche ammoniaca e fenoli che raggiunto il fegato possono provocare danni epatici, anche se il paziente non beve alcolici. L'odore delle feci è dovuto alla somma di queste sostanze.

**Il test del Microbiota può essere fatto attraverso il sequenziamento genomico batterico**. È un esame sicuramente molto interessante che dà un quadro generale della possibile presenza di una Disbiosi, ma uno degli importanti limiti di questo esame è il confronto con il Microbiota caratteristico della popolazione di riferimento. Poiché il tipo di alimentazione seleziona la flora microbica intestinale, il Microbiota studiato tramite un progetto nazionale negli Stati Uniti d'America non è certamente comparabile al Microbiota di una popolazione come quella italiana, che ha una alimentazione molto diversa. Sarebbe quindi auspicabile che esistessero degli studi di riferimento nazionali se non addirittura regionali. Sono diverse le sedi universitarie che offrono questo servizio a costi contenuti, con una risposta interpretativa ed i relativi consigli dietetici, il tutto per raccogliere dati ed avere una mappa del Microbiota italiano.

**Il Profilo Metabolomico** degli acidi organici valuta 58 metaboliti urinari. L'analisi fornisce indicazioni su squilibri alla base di molte patologie croniche e relative anche alle tossine batteriche e fungine derivate dall'intestino, controlla i valori nutrizionali che esprimono carenze vitaminiche o di antiossidanti, indica se i sistemi detox sono efficienti, controlla la funzionalità dei neurotrasmettitori e tanto altro. Può essere di aiuto nel caso si sospetti una Disbiosi da Candida.

**Il Breath test al lattulosio, H<sub>2</sub> Breath test**, consiste nel misurare l'emissione col respiro di idrogeno dopo un carico di lattulosio. Normalmente il picco di emissione compare dopo 30- 90 minuti, tempi superiori o inferiori indicano alterazioni del normale transito del cibo. È un esame utile per la diagnosi di SIBO.

**La terapia** poi è conseguente all'ipotesi eziopatogenetica e quindi orientata verso varie possibilità da mettere in atto contemporaneamente con prebiotici e probiotici. L'epitelio intestinale si rinnova completamente in sei giorni e quindi l'efficacia delle cure si dovrebbe poter vedere in tempi brevi, anche se alcune situazioni sono molto difficili da eradicare. Con la dieta è possibile modificare il Microbiota in tre giorni, ma poi bisogna continuare lo stesso regime alimentare per potere avere un risultato efficace.

## ***Un capitolo a parte: La Disbiosi da Candida***

la Candida albicans, lievito saprofito con funzione di fermentazione degli zuccheri, è un germe presente in tutte le mucose capace di dare infezione nelle situazioni in cui si abbassano le difese immunitarie, di solito in grado di contenerne la moltiplicazione. La Disbiosi intestinale da Candida, a differenza di quella vaginale,

è un'entità poco conosciuta, probabilmente rara e per questo poco studiata. I dati che riporto sono per lo più osservazionali. La Disbiosi da Candida è spesso associata alla Disbiosi fermentativa perché anch'essa causata da una crescita eccessiva di batteri Saccarolitici, con i vari fenomeni che comportano una forte produzione di acido lattico e ciò determinerebbe un abbassamento del PH, che attiva la Candida. È normalmente un microorganismo saprofito, ma quando si attiva produce ife che si diffondono nei tessuti (per esempio la vagina) colonizzandoli. Un altro fattore che favorisce l'attivazione della candida, oltre al PH basso, è la presenza di una minore adesione alla parete della flora batterica normalmente presente. Ciò favorirebbe la penetrazione delle ife nella parete e la cronicizzazione. La presenza della Candida provocherebbe quindi l'inibizione di molti enzimi indispensabili per la digestione con conseguente notevole meteorismo e l'interferenza con l'assorbimento di vitamine, oligoelementi e aminoacidi. Un'altra caratteristica possibile sarebbe la comparsa di intolleranze o allergie verso cibi prima ben tollerati e ciò sarebbe dovuto alla infiammazione della parete intestinale, che ne altera la permeabilità favorendo il passaggio di macromolecole proteiche che si riversano nel sangue. Queste molecole possono provocare una reazione prevalentemente Th2 dei linfociti (cioè con evoluzione verso la formazione di anticorpi circolanti). Sono possibili anche autoanticorpi se queste macromolecole hanno una struttura affine a quella delle strutture tissutali dell'individuo. Alla base deve comunque esserci la sindrome dell'intestino permeabile. Di solito il sistema immunitario e il Microbiota sono in grado di contenere questo lievito, ma se la capacità del sistema immunitario si indebolisce o se il Microbiota si altera la Candida si attiva e così si possono avere infezioni vaginali, mugugno orale, infezioni cutanee da pannolino, onicomicosi, raramente infezioni polmonari ed infine la candidosi intestinale. La diagnosi è essenzialmente clinica e molto controversa, perché poco conosciuta nell'ambito medico. I sintomi importanti da prendere in considerazione sono il meteorismo e la comparsa di intolleranze ed allergie cutanee da adulti, prurito cutaneo, l'uso recente di farmaci che possono indebolire il sistema immunitario come i corticosteroidi o il Microbiota come gli antibiotici, la concomitanza con malattie sistemiche debilitanti come HIV, Diabete mellito, Chemioterapia, Radioterapia, Abuso di alcol o droghe, stress prolungato, tabagismo, squilibri ormonali. Bisogna ricordare anche l'uso di cibi che potrebbero essere contaminati da antibiotici o estrogeni e la presenza di amalgama in otturazioni dentarie a causa del costante assorbimento di mercurio. La relazione tra mercurio e Candida non è riconosciuta ufficialmente, sembra comunque che i lieviti siano resistenti al mercurio mentre i batteri e il sistema immunitario possono venire compromessi sempre dal mercurio, favorendo l'attivazione e la diffusione della Candida. Inoltre la Candida potrebbe anche trasformare il mercurio inorganico in organico, che è ancora più dannoso perché una volta assorbito supera la barriera ematoencefalica. Secondo alcuni la simbiosi mercurio-candida sarebbe un meccanismo di difesa dell'organismo che accetta la Disbiosi da Candida come mezzo per contenere e segregare il mercurio. Una dieta ricca di pane, carboidrati e zuccheri raffinati provocherebbe soprattutto il gonfiore intestinale verso il lato destro dell'addome per cui sarebbe necessaria una diagnosi differenziale con la SIBO. Altri sintomi possono essere alterazioni dell'alvo, crampi addominali, nervosismo, stanchezza, perdita di peso, malessere generalizzato, dolori generalizzati, il tutto dovuto ad infiammazione diffusa. Infine sarebbe una caratteristica peculiare l'esaltato desiderio di dolci, che potrebbe essere dovuto a sostanze assorbite che agiscono a livello cerebrale, condizionando le scelte. La diagnosi strumentale è molto difficile, comunque possono essere ricercati gli **anticorpi anti Candida** nel sangue IgM, IgG, IgA, si può fare **l'intradermoreazione con Candida, la coprocultura su terreni di cultura particolari**. Forse indirettamente può essere di aiuto il "**test del Microbiota**". Interessante il "**test Metabolomico**" perché permette tra l'altro la misurazione nelle urine di metaboliti che aumentano in caso di Candidosi come L'Arabinosio e L'Arabitolo.

## ***Il Microbiota in relazione ad alcune patologie sistemiche***

Esistono moltissimi studi riguardo la alterazione del Microbiota come causa o concausa di patologie sistemiche. Sono studi molto interessanti soprattutto per comprendere le relazioni tra intestino ed il resto

del corpo, ma non mi sembra che per ora abbiano delle importanti ricadute dal punto di vista clinico e terapeutico.

## **Microbiota, obesità, sindrome metabolica e Diabete tipo 2**

Di solito in una dieta si calcolano la quantità di calorie introdotte e quelle consumate con il metabolismo e l'attività fisica. Ci sono importanti lavori che però confermano che un maggiore o minore assorbimento di calorie è determinato dal Microbiota. I pazienti obesi sono portatori di una flora intestinale diversa con maggiore componente di Firmicutes, che regolano un maggiore assorbimento di calorie. Questo Microbiota è presente fin dall'infanzia e permette un assorbimento dal 3 al 5% in più di calorie. Con l'obesità si può incorrere anche nella Sindrome metabolica, con aumento dell'assorbimento del glucosio, picchi di insulina ed una possibile evoluzione verso l'insulino-resistenza che, nei soggetti geneticamente predisposti, evolve verso il Diabete mellito tipo 2. Anche nella gravidanza c'è una modifica del Microbiota in funzione dell'aumento ponderale.

La prevalenza dei batteri Firmicutes supera del 20% la presenza di Bacteroides e Prevotella ed è correlata con una dieta più ricca di carne, latticini, grassi vegetali idrogenati, e povera di fibre. I trattamenti possibili quindi sarebbero tramite la dieta, i prebiotici, i probiotici, la chirurgia bariatrica e il trapianto fecale. È importante evitare gli antibiotici perché peggiorano l'obesità. Nella dieta è importante aumentare i vegetali e la fibra. Ultime considerazioni: se la madre è obesa ed ha quindi un Microbiota obeso, passerà questo Microbiota tramite il parto ed il bambino sarà predisposto all'obesità, con peggioramento durante l'adolescenza perché nella dieta degli adolescenti purtroppo abbondano grassi e carboidrati, mentre scarseggiano i vegetali. Nei bambini nati con parto cesareo c'è un aumento dell'obesità e delle malattie allergiche.

## **Microbiota e Diabete tipo 1**

Il Diabete tipo 1 è su base immunitaria e compare in età giovanile. Dalla nascita il Microbiota è impegnato ad aiutare il sistema immunitario della parete intestinale nel riconoscimento tra "self" e "non self". Se in questa fase non c'è il giusto equilibrio tra Bacteroides, Bifido batteri ed Escherichia coli, ciò provocherebbe una distorsione del sistema immunitario con suscettibilità alle malattie autoimmunitarie, per una Disbiosi pro infiammatoria, ma con meccanismo da chiarire. Probabilmente esiste una suscettibilità genetica che l'infiammazione intestinale, con i suoi meccanismi e prodotti, è in grado di slatentizzare.

## **Microbiota ed Aterosclerosi**

Oltre ai noti fattori genetici (familiarità ed ipercolesterolemia) e alimentari (aumento nella dieta di colesterolo e trigliceridi) e gli altri fattori di rischio (sesso, sedentarietà, ipertensione, diabete, obesità e fumo) esistono dei fattori di rischio che riguardano la formazione della placca aterosclerotica, collegati ad un eccesso di Colina nell'intestino, che determina un eccesso del suo composto organico derivato dal metabolismo del Microbiota: Trimetil amina, TMAO.



La TMAO (Trimetil ammina N-ossido) modula il metabolismo del colesterolo inducendo infiammazione a livello delle cellule endoteliali aortiche e favorendo la formazione della placca aterosclerotica. La TMAO è prodotta dal catabolismo batterico di carne rossa, uova e prodotti lattiero-caseari. I suoi precursori sono la Fosfatidilcolina, la Colina, la L-carnitina, la betaina e la lecitina presenti appunto in questi alimenti. Può essere dosata nel sangue in alcuni laboratori ed è considerata un fattore prognostico negativo per la malattia aterosclerotica.

Esiste una patologia strana collegata alla TMA, si chiama Trimetilamminuria, ma è chiamata anche la malattia dell'odore di pesce. Se la monossidasi responsabile dell'ossidazione della TMA in TMAO è assente manca l'ossidazione che toglie l'odore alla molecola e la sua eliminazione nelle secrezioni corporee è particolarmente sgradevole. La forma principale è genetica e riguarda la presenza di varianti dell'enzima Flavina monossigenasi 3 (FMO3). Esiste anche una forma secondaria della malattia, non dovuta ad alterazioni genetiche, ma causata dall'aumento dell'assorbimento di TMA per disbiosi intestinale dovuta a particolari modificazioni del Microbiota ed eccesso di precursori nella dieta.

### ***Microbiota ed ipertensione arteriosa***

Sono stati condotti degli esperimenti su topi iniettando angiotensina II in due gruppi di topi con diverso Microbiota. La pressione arteriosa aumentava solo nei topi con Disbiosi.

### ***Microbiota e malattie croniche intestinali***

Le malattie croniche intestinali hanno una flora batterica caratteristica, diversa tra loro e diversa da quella del soggetto sano. L'alterazione del Microbiota è causa o effetto della malattia? Sicuramente i fenomeni di infiammazione e di permeabilità della parete, con aumento dello stress ossidativo per accumulo dei ROS, sono meccanismi patogenetici importanti delle malattie croniche.

### ***Disbiosi intestinale e malattie neurologiche***

Come abbiamo già visto ci sono dei meccanismi di segnalazione che operano in maniera bidirezionale tra intestino e cervello con la mediazione del Microbiota: le strutture coinvolte sono il Sistema Nervoso Centrale, il Sistema Nervoso Enterico, il Sistema Nervoso Autonomo, il Sistema Neuroendocrino ed il Sistema Neuroimmunitario.

Il Sistema Nervoso Centrale e quello enterico si sviluppano in parallelo e comunicano tra loro tutta la vita formando l'asse intestino-cervello. Fondamentale è anche il ruolo del Microbiota ed il suo patrimonio genetico. L'esposizione a particolari microrganismi in momenti specifici della crescita potrebbe avere quindi conseguenze sia sul comportamento che sulle malattie. Di conseguenza i trattamenti che alterano la flora intestinale potrebbero influenzare il sano sviluppo cerebrale. Vi sono lavori in tal senso, anche se non in grado di dare conclusioni definitive.

#### ***Microbiota e Malattia di Parkinson***

I meccanismi che potrebbero alterare l'asse intestino-cervello nel Parkinson sono:

la composizione alterata del Microbiota, una diminuzione degli acidi grassi a catena corta, errati segnali inviati dal nervo vago, un alterato metabolismo dei farmaci.

Alla base del morbo di Parkinson, che è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori e non, c'è la compromissione dei meccanismi mediati dalla Dopamina. La sintesi della Dopamina nel cervello è attivata dagli enzimi produttori di Dopamina che sono controllati dal Microbiota intestinale. Si crede anche che questi meccanismi siano la fonte dei problemi di costipazione nella malattia di Parkinson e dell'infiammazione intestinale. È stata trovata una forte diminuzione delle Prevotellacee nei pazienti con M. di Parkinson e un aumento di Enterobatteriacee. La diversità però non era in sé molto significativa, ma esiste uno studio clinico italiano realizzato nel 2015, che ha mostrato un miglioramento della costipazione nei pazienti affetti da Parkinson, che prendevano il latte fermentato arricchito di probiotici (Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillo e Bifidobacterium) e di prebiotici. Si è visto che molti pazienti presentavano stipsi molti anni prima dell'insorgere della malattia.

## Microbiota e Malattia di Alzheimer

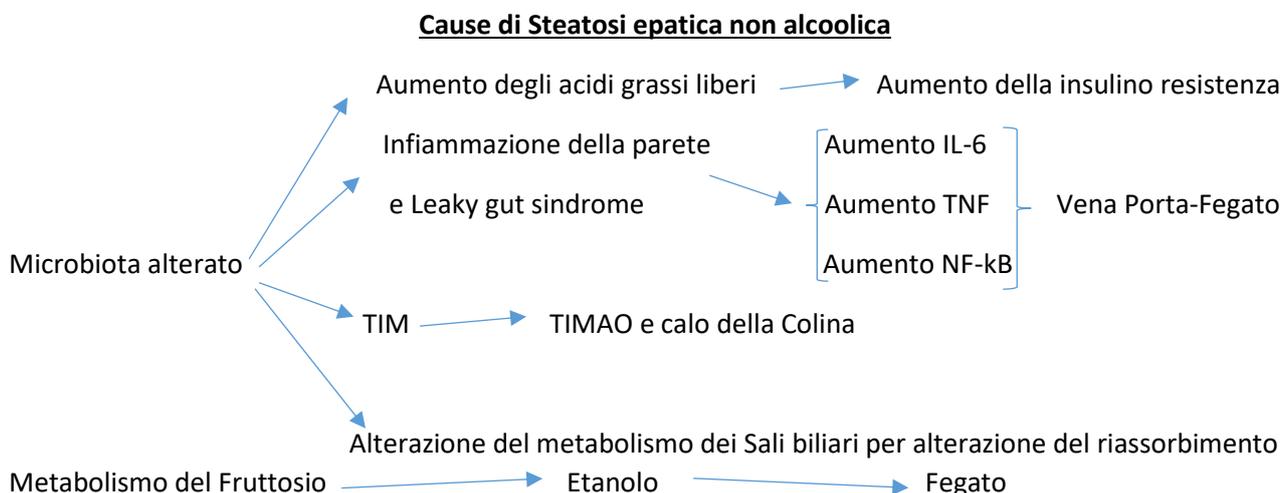
Ci sono interessanti lavori che provano che alcune proteine prodotte dal Microbiota possano favorire la deposizione di sostanza amiloide nel Sistema Nervoso Centrale e ciò è considerato un target per la malattia di Alzheimer, con le cosiddette placche amiloidi. Si è potuto appurare che livelli elevati nel sangue di lipopolisaccaridi (tossine componenti esterni della membrana dei germi Gram negativi) e di alcuni tipi di acidi grassi a catena corta (l'acido acetico e quello valerico) erano associati a segnali PET di malattia, mentre i livelli alti di butirato erano invece associati a minore frequenza della malattia. I lipopolisaccaridi penetrano la parete intestinale e si diffondono attraverso la circolazione sanguigna, come pure altre sostanze, quando c'è l'infiammazione e l'aumento della permeabilità della parete intestinale.

## Correlazione tra dieta e infiammazione

Confrontando la cosiddetta Dieta Mediterranea con la Dieta Occidentale, molti studi evidenziano che la seconda provoca alterazioni del Microbiota, che determinano infiammazione. I cibi hanno quindi un effetto che può essere o infiammatorio o antinfiammatorio. La dieta occidentale presenta un aumento dei grassi e delle proteine con proliferazione delle specie Firmicutes e dei Proteo batteri con conseguente diminuzione degli acidi grassi a catena corta, aumento degli enzimi catabolici, alterazione dei Sali biliari coniugati, aumento dei mediatori dell'infiammazione e l'aumento della resistenza insulinica. Come conseguenza è possibile l'aumento dell'infiammazione della parete intestinale e l'aumento della permeabilità intestinale. Nella dieta mediterranea, quella vera cioè ricca di fibre solubili, abbiamo invece un aumento dei Bacteroides e Prevotella con aumento degli acidi grassi a catena corta, degli enzimi anabolizzanti, aumento della sintesi della Riboflavina, del Glutammato, dei fattori di regolazione dei linfociti T reg, aumento della sensibilità all'insulina e quindi una protezione sulla parete intestinale, con minore probabilità dell'insorgenza della Leaky gut sindrome. Nella dieta mediterranea c'è inoltre un alto consumo di pesce, soprattutto "azzurro" ricco di Omega 3 che stabilizza le membrane cellulari di tutte le cellule rallentandone l'invecchiamento.

## Microbiota e steatosi epatica

Il fegato grasso è dovuto al sovraccarico epatico da parte di tutta una serie di sostanze provenienti dall'intestino soprattutto in relazione all'infiammazione, con evoluzione verso la Leaky gut sindrome. I fattori più importanti dipendenti dal Microbiota sono gli **acidi grassi**, l'**aumento dei fattori di infiammazione (IL-6, TNF) che attivano il fattore di trascrizione NF-kB**, la **TIMAO che provoca diminuzione della Colina**, l'**alterazione dei sali biliari**. Se viene poi introdotto molto **Fruttosio** con l'alimentazione, per esempio come dolcificante, la sua fermentazione produce **etanolo** che viene assorbito e va a sovraccaricare il fegato.



## **Parte speciale**

# **Sensibilità chimica multipla MCS**

### **Premessa**

Uno dei miei professori universitari soleva ripetere che ogni Medico diagnostica le malattie che conosce e quindi non è assolutamente da biasimare il Medico che non è in grado di diagnosticare una malattia rara perché può succedere di non averla mai incontrata nel suo iter professionale e quindi non è in grado di riconoscerla. Naturalmente non ha senso però che questo Medico sostenga che non esista la malattia solo perché lui non è in grado di diagnosticarla. Purtroppo è quanto sta avvenendo riguardo alla malattia denominata **Sensibilità Chimica Multipla (MCS)**. È sicuramente una malattia rara, perché ha un'incidenza del 2% circa della popolazione, considerando anche le forme lievi, ed è una malattia multifattoriale e quindi come tale molto difficile da diagnosticare. Ha probabilmente una componente genetica dato che l'80 % dei pazienti portatori di tale malattia sono portatori anche di importanti polimorfismi genetici riguardo enzimi coinvolti nella detossicazione, nell'equilibrio redox e nei meccanismi immunitari dell'infiammazione, ma è sempre strettamente correlata con l'esposizione a xenobiotici ambientali, anche se presenti in piccole dosi.

Certamente l'approccio a questo tipo di paziente sconcerta il Medico abituato a fare la diagnosi in base ad una sintomatologia caratteristica, che indirizzi verso una serie di ipotesi possibili, da dirimere eventualmente con le opportune analisi. Il corredo di sintomi e le modalità di esordio sono estremamente vari e scollegati tra loro, tali da indurre molte perplessità. A differenza delle malattie rare metaboliche non esiste un esame specifico per caratterizzare ed individuare la MCS e questo sta creando molti problemi alle commissioni regionali di specialisti delle malattie rare, convocate per stabilire i criteri di identificazione. Spesso questi pazienti, dopo qualche anno dall'esordio, si autodefiniscono "allergici a tutto" e diventano una spina nel fianco del Medico curante che non sa come approcciarsi a loro. D'altra parte l'alleanza Medico-Paziente è il presupposto imprescindibile per iniziare un percorso diagnostico-terapeutico ed è fondamentale, anche per questo tipo di Paziente, poter contare sulla fiducia del proprio Medico. Per tale motivo ho inserito in questi "Appunti" un breve riassunto delle caratteristiche principali della malattia.

### **I Criteri diagnostici**

Nel sito del ministero della salute ([https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4405&area=indor&menu=vuoto](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4405&area=indor&menu=vuoto)) è riportata come una patologia esistente, ma con la seguente definizione "La **Sindrome da sensibilità chimica multipla** (Multiple chemical sensitivity syndrome - MCS) o Intolleranza idiopatica ambientale ad agenti chimici (IIAAC) è un disturbo cronico, reattivo all'esposizione a sostanze chimiche, a livelli inferiori rispetto a quelli generalmente tollerati da altri individui, e in assenza di test funzionali in grado di spiegare segni e sintomi. La reale esistenza e definizione di questa sindrome è oggetto di ampio dibattito a livello scientifico e al momento non vi sono ancora solidi parametri di riferimento per la diagnosi di tale patologia." Data di pubblicazione: **16 dicembre 2015**, ultimo aggiornamento **16 dicembre 2015**.

La MCS è riconosciuta come malattia organica, non psichiatrica, negli Stati Uniti, in Canada, Australia, Giappone e, a livello europeo, in Germania, Austria, Danimarca (pur con inquadramenti diversi nell'ICD 10), anche l'OMS la riconosce pur con un inquadramento ICD 10 non specifico, mentre in Italia non vi è nessun riconoscimento nazionale. Al livello regionale è riconosciuta in 7 regioni.

Fin dal 1987 (*Cullen, MR 1987 Il lavoro con Sensibilità Chimica Multipla: una visione d'insieme. Medicina del Lavoro 2, 655-661, 1987*) molti Medici hanno cercato di elencare dei criteri diagnostici ben definiti per inquadrare la malattia e dare un riferimento pratico a chi si occupava di questi malati, ritenuti altrimenti pazienti psichiatrici, psicosomatici o depressi e quindi "curati" con antidepressivi nella migliore delle ipotesi, ma sempre trascurati se non evitati. Sono seguiti nel tempo vari "Consensus Report" nei quali, pur essendo il termine Sensibilità Chimica Multipla (in breve MCS) quello usato più comunemente, gli altri nomi utilizzati nella letteratura scientifica sono stati **"intolleranza agli xenobiotici ambientali"** (inserita nell'aggiornamento tedesco dell'International Code of Disease, ICD 10-GM, sotto il codice T78.4) **"intolleranza idiopatica ambientale"**, **"malattia ecologica"** o **"Sindrome immuno-neurotossica infiammatoria di origine ambientale"** ecc. ecc. In Italia non si può non citare il Prof. Giuseppe Genovesi, specialista in Endocrinologia, Immunologia e Psichiatria, morto prematuramente nel 2018. Era ricercatore di Medicina Sperimentale al Policlinico Umberto I dell'Università di Roma e, pur in mezzo a mille difficoltà, si è speso per diffondere le conoscenze riguardo la MCS e la cura di tanti malati.

Nel 2015 un gruppo di medici e ricercatori di varia nazionalità ha firmato la "Risoluzione di Roma" (<https://www.infoamica.it/risoluzione-di-roma/>), dove si ribadisce l'origine organica e non psichiatrica della malattia.

Nel 2019 un gruppo di medici e ricercatori italiani ha pubblicato il primo Consensus italiano sulla Sensibilità chimica multipla (<https://www.oltrelamcs.org/eventi/consenso-italiano-sulla-mcs-1/>), un documento prezioso, che si rifà all'esperienza clinica dei partecipanti ed alle numerose precedenti pubblicazioni internazionali. Ritengo che questo documento, per il suo carattere descrittivo riguardo una patologia molto complessa e senza esami specifici di riferimento, sia quanto di meglio si possa avere come aiuto per la diagnosi, anche se poi molto dipende dall'esperienza che si acquisisce dalla relazione nel tempo con questo tipo di pazienti.

**I criteri del Consenso italiano 2019** sono i seguenti: condizione cronica con sintomi ricorrenti in modo riproducibile, in risposta a bassi livelli di esposizione a sostanze chimiche multiple non correlate tra loro, che migliora o scompare quando gli agenti scatenanti sono rimossi, ed infine la sintomatologia è a carico di più organi o apparati. Naturalmente devono essere escluse a priori tante patologie croniche anche rare, e questo rende spessissimo difficile la diagnosi, perché comporta la necessità di consulenze specialistiche varie. Nel Consensus, che è possibile reperire tramite Internet (<https://www.infoamica.it/consenso-italiano-sulla-sensibilita-chimica-multipla-mcs/>) sono indicate anche le analisi suggerite sia in prima istanza che successivamente. Nel 2021 gli stessi autori si sono riuniti per un altro Documento di Consenso (Consenso 2021 MCS [ijerph-18-11294.en.it-1.pdf](https://www.ijerph-18-11294.en.it-1.pdf)), a mio parere utile solo agli specialisti del settore. Sottolineo il fatto che spesso, nella storia dei pazienti con MCS, c'è una esposizione massiccia a xenobiotici in un particolare momento della loro vita, o la frequenza lavorativa costante in locali mal areati esposti ad accumulo di xenobiotici, oppure l'esposizione a particolari interventi odontoiatrici, con materiali vari nel cavo orale, specialmente amalgama o altri metalli.

## Sintomi

Il corredo di sintomi è estremamente vario e riguarda più organi o apparati. È indotto di solito da esposizioni anche brevi a concentrazioni molto basse di sostanze volatili (prodotti petrolchimici, prodotti della combustione, antiparassitari, residui organici volatili, solventi, cloro organico ed inorganico, solfuro d'idrogeno ecc. ecc.).

**Sintomi riferibili al SNC** (encefalopatia tossica) come cefalea, vertigine, disturbi a carico della memoria e della concentrazione, confusione fino alla perdita di capacità di reagire e fuggire al momento della crisi, parestesie, astenia, facile faticabilità, irritabilità, disturbi del sonno, depressione (attenzione, in questo caso non è la causa della malattia, ma un sintomo che insorge al momento della crisi). Nel 2005 un ricercatore, il dott. Michael Lacour, sottolineò che deve essere sempre presente un sintomo riferibile al SNC ed almeno un altro sintomo riferibile ad un altro sistema di organi, per poter fare la diagnosi.

**Sintomi riferibili ad una spiccata reattività delle mucose**, soprattutto delle vie respiratorie in assenza di test allergometrici positivi per le allergie ambientali ed alimentari, con tosse, dispnea, lacrimazione, rinite, sanguinamento delle mucose.

**Sintomi cutanei** come prurito, irritazione, eritema, orticaria non allergica.

**Sintomi dell'ambito ORL** come mal di gola, naso pruriginoso, sinusopatia, difficoltà di deglutizione.

**Sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare** come tachicardia, palpitazioni, senso di costrizione toracica, dispnea.

**Sintomi a carico dell'apparato muscolo scheletrico** come debolezza muscolare, dolori di vario tipo sia muscolari che articolari, tremori, spasmi, crampi.

**Sintomi riferibili all'apparato gastro intestinale** come nausea, vomito, diarrea, meteorismo, dispepsia.

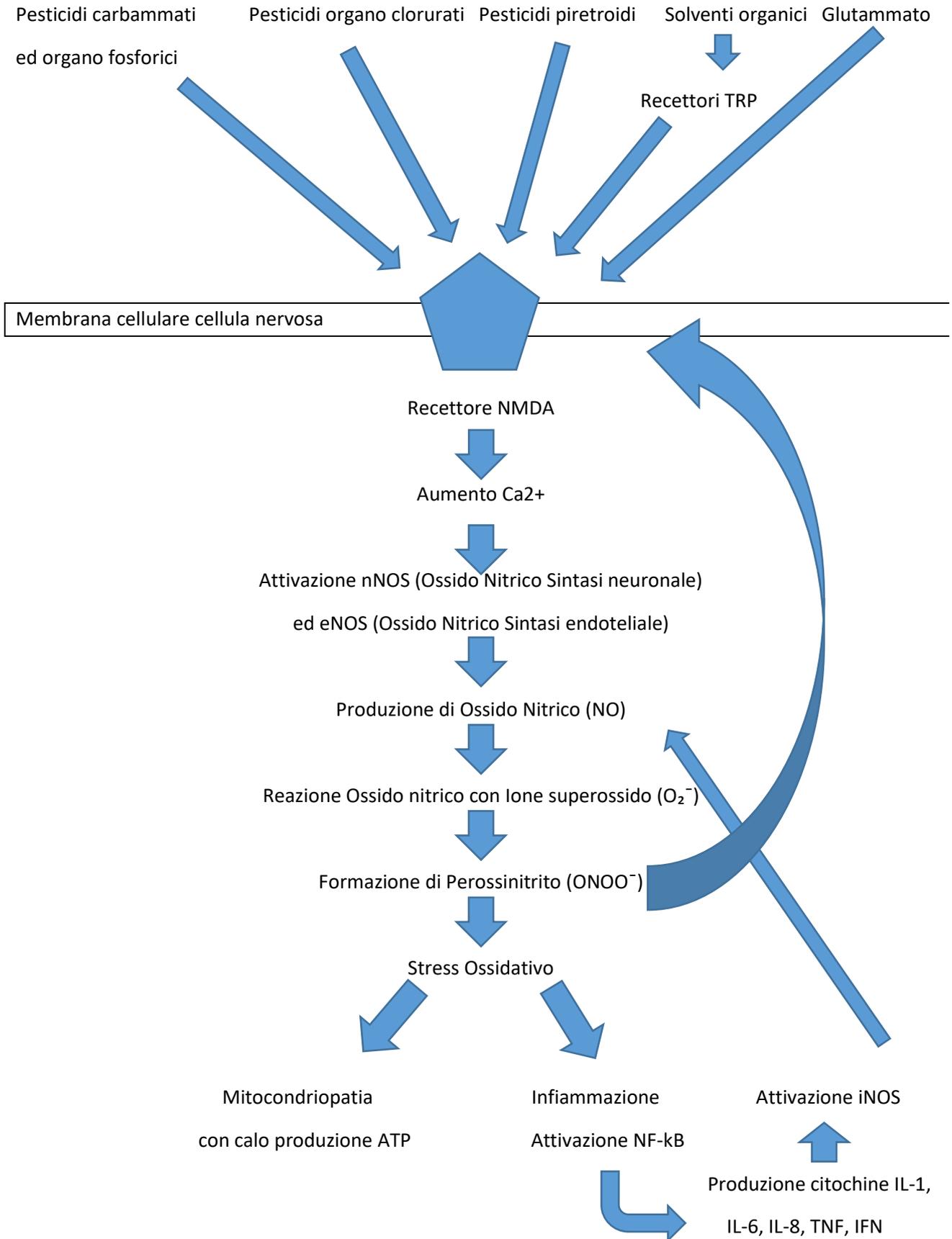
**Sintomi a carico dell'apparato genito-urinario** come disuria, nicturia, vulvodinia, bruciore vaginale.

Naturalmente è importante per la diagnosi che il corredo di sintomi si presenti in maniera improvvisa in occasione dell'esposizione ad agenti xenobiotici di varia natura, ma con un quadro simile se non identico, spesso caratteristico del paziente. Le prime crisi sono quelle che più frequentemente spaventano e conducono il paziente al Pronto soccorso, dove di solito gli accertamenti ematochimici e strumentali di routine sono nella norma ed il paziente viene spesso dimesso dopo una dose di cortisone, supponendo una etiologia allergica, o una dose di sedativi, per l'ipotesi di crisi di panico, o rassicurato per l'ipotesi di crisi vagale. Si presenteranno poi altre crisi, anche a distanza ravvicinata e di varia durata, da pochi minuti, se il paziente riesce a fuggire velocemente dall'esposizione, fino alla durata di ore o giorni, con un forte stato di prostrazione. **Col tempo, in caso soprattutto di crisi ravvicinate, il paziente perde progressivamente di tolleranza** e quindi anche l'esposizione a dosi ancora più basse scatena la crisi, spesso anche solo l'odore. In caso di malattia completamente fuori controllo, dopo queste prime fasi di perdita della tolleranza, **subentra un quadro di infiammazione cronica e stress ossidativo diffuso con un quadro complesso di forte compromissione dello stato generale, difficilmente reversibile.**

Sono colpite da questa malattia soprattutto le donne, secondo alcuni perché più esposte, sul lavoro ed a casa, all'uso di detersivi di vario tipo, ma la teoria più attendibile è che i loro sistemi di detossicazione siano già sovraccaricati dal metabolismo degli estrogeni (esempio enzimi CYP1B1, COMT e GST). Moltissime pazienti soffrono di iperosmia e ciò facilita lo scatenarsi della crisi anche al semplice percepire dell'odore, ma l'iperosmia non deve essere considerata un sintomo patognomonico, dato che ci sono anche pazienti con anosmia. D'altra parte ci sono molte persone affette da iperosmia, ma non per questo ammalate di MCS.

# Patogenesi della MCS e Ciclo NO/ONOO<sup>-</sup>

## Reazioni chimiche nella MCS e ciclo Ossido Nitrico/Perossinitrito



Il Professor Martin Pall, Biologo, Professore emerito della Washington State University, ha evidenziato questo **circolo vizioso denominato Ossido Nitrico (NO)/Perossinitrito (ONOO<sup>-</sup>)** che è alla base, assieme ad altri meccanismi, della patogenesi della MCS e di tante malattie croniche del SNC.

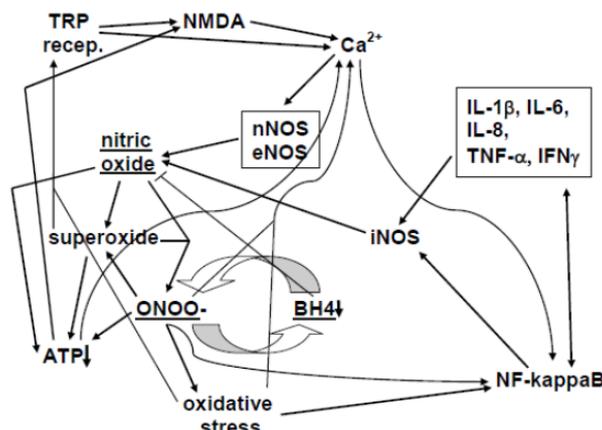
### Spiegazione dello schema

Tutto parte dall'attivazione del **recettore di membrana NMDA** (N Metil D Aspartato) che è amplificata nella MCS. Il neurotrasmettitore Glutammato è l'agonista fisiologico di questo tipo di recettore della membrana neuronale, che è un canale ionico trans membrana che promuove il passaggio all'interno degli ioni calcio e sodio (una elevata attività del recettore sembra sia in causa anche nella Fibromialgia, nella Malattia della stanchezza cronica, CFS, e nel Disturbo post traumatico).

Le sostanze xenobiotiche, per lo più Pesticidi e Solventi organici determinano una iperattivazione dei recettori NMDA e ciò determina un flusso aumentato di Ca<sup>2+</sup>, ioni calcio, all'interno del neurone. Ciò determina un'attivazione degli enzimi nNOS ed eNOS, cioè gli enzimi Ossido Nitrico Sintasi neuronale ed endoteliale (vedi il capitolo sullo stress ossidativo), con forte produzione di Ossido Nitrico, che reagisce con lo ione superossido formando Perossinitrito, il quale a sua volta amplifica l'attività del recettore NMDA generando un'**auto mantenimento del ciclo**. A sua volta poi lo Stress ossidativo è causa di attivazione del fattore di trascrizione NF-kB con produzione di citochine ed infiammazione che attiva iNOS, l'enzima Ossido Nitrico Sintasi inducibile, con ulteriore forte produzione di Ossido Nitrico. Inoltre lo stress ossidativo (soprattutto l'Ossido nitrico in eccesso) provoca una sofferenza forte del mitocondrio, compromettendo la possibilità di soddisfare l'alto fabbisogno di energia delle cellule del SNC e dell'endotelio dell'unità neuro vascolare.

Inserisco delle ulteriori informazioni riguardo lo schema: come si vede i solventi organici stimolano i Recettori TRP, che sono un gruppo di proteine di membrana, chiamati recettore-canale, che determinano delle variazioni transitorie del potenziale (da cui il nome Transient Receptor Potential Channel) e sono coinvolti nella trasduzione di una grande quantità di stimoli fisici e chimici, come la percezione della temperatura, dell'olfatto, del gusto e del dolore. Questi recettori sono quindi implicati in molte possibili disfunzioni, anche per la loro azione sui recettori NMDA, ed In parte possono essere modulati dai cannabinoidi e questo spiega l'attuale uso dei cannabinoidi nella Fibromialgia. Oltre alle tre classi di pesticidi ed ai solventi organici ci sono molte altre sostanze che attivano il recettore NMDA: molti erbicidi, fungicidi, metalli, antibiotici, sostanze epatotossiche, tossine mitocondriali, tossine da pesci e molluschi tropicali ed altre sostanze tossiche. Anche le radiazioni elettromagnetiche possono alterare la funzionalità del recettore e questo giustifica le reazioni degli individui elettrosensibili.

Allego l'immagine completa tratta dalle pubblicazioni di Martin Pall sul ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> per rendere esplicita la maggiore complessità di quanto ho esposto, che comunque nella semplificazione è più comprensibile.



1. Pall M. L. 2009 Multiple chemical sensitivity: Toxicological questions and mechanisms. In General and Applied Toxicology, 3rd Edition, John Wiley & Sons, pp. 2303-2352.
2. Pall M. L. 2007 "Explaining 'Unexplained Illness': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others", 16 Chapter book, Harrington Park (Haworth) Press.
3. Pall ML. 2013 The NO/ONOO<sup>-</sup> cycle as the central cause of heart failure. Int J Mol Sci. 2013 Nov 13;14(11):22274-330 .

## ***I polimorfismi genetici a singolo nucleotide nella MCS***

Il ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> non è l'unico meccanismo alla base della MCS, importantissimi sono i **polimorfismi enzimatici presenti in una alta percentuale dei pazienti, aumentando quindi la suscettibilità alla malattia.**

I più importanti rilevati sono quelli che interessano i seguenti geni:

PON1, CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, NAT2, GSTM1, GSTT1, GSTP1, UGT1A1, MTHFR, SOD-2 (metabolizza lo ione superossido) ed il gene del recettore CCK-B che agisce aumentando l'attività del recettore NMDA nella MCS.

Molti di questi polimorfismi sfavorevoli sono responsabili dello stress ossidativo e dell'accumulo nell'organismo della somma di diverse sostanze tossiche. Fino a quando l'organismo riesce ad eliminare l'eccesso non compaiono sintomi, ma all'arrivo dell'ultima sostanza che determina il sovraccarico, qualunque essa sia, compare la sintomatologia. La suscettibilità alla malattia quindi può essere influenzata dalla genetica, ma è determinante l'esposizione a sostanze xenobiotiche ambientali.

Non solo, alcuni pazienti hanno anche polimorfismi riguardo la genetica dei fattori pro infiammatori e ciò determina un diverso rischio infiammatorio, che può essere indagato attraverso lo studio dei polimorfismi relativi a IL1 $\alpha$ -889; IL1 $\beta$ +3953, TNF $\alpha$ -308, IL1RA+2018. Sono relativi all'Interleuchina 1 $\alpha$ , all'Interleuchina 1 $\beta$ , al TNF- $\alpha$ , ed al recettore IL1RA. In relazione a tali citochine, si hanno persone con fattore di rischio infiammatorio diverso.

## ***La Sensibilizzazione centrale nervosa ed il Potenziamnto a lungo termine***

Un altro importante meccanismo che interessa le tre grandi malattie "strane", la Fibromialgia, la MCS e la ME/CFS, è quello della **Sensibilizzazione centrale.**

A ogni **processo di apprendimento** corrisponde nel SNC una variazione di qualche circuito nervoso a livello strutturale o funzionale. Esiste quindi una **plasticità nella scelta dei circuiti cerebrali** e questa plasticità si esplica soprattutto a livello delle strutture sinaptiche che collegano i vari neuroni del circuito. Il **potenziamnto a lungo termine, LPT**, è un importante fenomeno necessario per l'immagazzinamento delle informazioni e riguarda la frequenza con la quale vengono stimulate le sinapsi di quel circuito. Se le sinapsi ricevono una stimolazione con alta frequenza (in questo meccanismo è coinvolto il glutammato, il recettore NMDA, l'alto ingresso di ioni calcio e l'Ossido Nitrico, perché coinvolgono anche i recettori sinaptici), questo determina un effetto di potenziamento della trasmissione tra 2 neuroni, accelerando la velocità con cui lo stimolo viene trasmesso. In pratica le sinapsi diventano molto più sensibili e reattive rispetto a quelle di persone in cui non si sono attivati questi meccanismi. Anche la neuroinfiammazione contribuisce ad alimentare questo meccanismo. La professoressa Iris Bell ha proposto questo meccanismo come importante nella MCS e spiegherebbe come mai, con la progressiva perdita della tolleranza verso le sostanze tossiche, la reazione del paziente sia sempre più rapida e massiccia, talvolta anche solo alla percezione dell'odore.

1. Bell I. R., Miller C. S., Schwartz G. E. (1992) An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 32,218-242.
2. Bell I. R., Baldwin C. M., Fernandez M., Schwartz G. E. (1999) Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 15,295-304.

Ci sono conseguenze molto interessanti riguardo le possibilità terapeutiche, perché alcuni ricercatori stanno lavorando sulla **plasticità del SNC** per rimediare a danni patologici, ischemici o di altra natura, per ripristinare la comunicazione tra le varie aree cerebrali. Anche nell'ambito della MCS sono in corso delle sperimentazioni. Alcuni terapeuti danno una particolare importanza all'azione del "Sistema limbico", una parte antica del nostro cervello, che processa le sensazioni piacevoli e spiacevoli che riceviamo dall'esterno dando una valutazione "affettiva", cioè condizionata dalle nostre esperienze. Da queste premesse sono nati dei percorsi di riabilitazione neuronale, che sono proposti soprattutto alle persone con Sindrome della fatica cronica e Fibromialgia, ma anche con MCS. Questi tre quadri clinici hanno sintomi peculiari caratteristici, ma anche molti sintomi che si sovrappongono e non è infrequente trovare pazienti con la presenza contemporanea di queste patologie. Ciò sembra dovuto appunto al fenomeno della Sensibilizzazione centrale, oltre alla presenza di polimorfismi genetici. Esistono anche dei percorsi di riabilitazione neuronale attraverso l'agopuntura.

Nelle linee guida del 2019 viene proposto come presidio terapeutico anche la Mindfulness, una interessante e semplice pratica di psicoterapia, che aiuta il paziente a spostare la sua ottica verso il presente e le situazioni positive, ottenendone beneficio in ogni aspetto della vita. Probabilmente anche questa pratica agisce sulla plasticità del SNC.

## La Diagnosi

Di fronte ad una sintomatologia strana è bene che ogni Medico si ponga le seguenti domande:

- La sintomatologia del paziente è compatibile con un inquinamento ambientale?
- La sintomatologia è iniziata dopo un cambio di abitazione, di mobilio, del luogo di lavoro, dopo una ristrutturazione edilizia, con la frequenza di ambienti nuovi (palestre, club ecc.)?
- La sintomatologia si manifesta sempre quando il paziente si trova in certi locali o edifici?
- La patologia cambia nettamente oppure scompare se il paziente si allontana dai luoghi abituali?
- Ci sono quadri clinici analoghi in altre persone che vivono nello stesso ambiente?
- In realtà questa ultima domanda, se la risposta è negativa, ne suscita un'altra: è possibile che il paziente sia più suscettibile del resto della famiglia? (variabilità individuale o possibili anomalie genetiche?)

La presenza degli stessi sintomi in più persone che vivono o lavorano nello stesso ambiente indirizza ovviamente la diagnosi verso la cosiddetta **Sindrome dell'edificio malato** (vedi il capitolo relativo all'inquinamento indoor), mentre il constatare una probabile alterata suscettibilità dell'individuo studiato comporta altre domande, strettamente correlate ai criteri diagnostici della MCS:

- I sintomi sono riproducibili in seguito ad esposizioni ripetute a sostanze chimiche?
- La condizione è cronica? (almeno da 6 mesi)
- I sintomi si presentano a seguito di esposizioni a basse dosi, che normalmente vengono ben tollerate dalle altre persone? Nella storia delle pazienti si sente spesso riferire la comparsa della crisi in occasione dell'ingresso in locali appena lavati e non areati, soprattutto con detersivi forti, oppure a seguito del contatto con la "collega che si è presentata al lavoro con un forte profumo addosso".

- I sintomi migliorano o si risolvono quando il paziente si allontana dall'agente causale?
- Gli effetti si possono documentare a seguito di esposizioni molteplici a sostanze chimicamente non correlate tra loro?
- I sintomi sono relativi a più organi, almeno uno relativo al SNC più uno relativo ad un altro organo o apparato?

**Il percorso diagnostico** quindi parte da una attenta **Anamnesi**, cominciando da quella familiare, dato che esiste una possibile predisposizione genetica (polimorfismi genetici) e dalla gestazione del paziente (la madre ha fatto cure odontoiatriche durante la gestazione? per esempio). Prosegue con una attenta anamnesi lavorativa, dando importanza alla possibile esposizione cronica a xenobiotici o a episodi pregressi di esposizioni acute. Naturalmente non devono essere trascurate tutte le malattie di cui il paziente è portatore. La presenza di allergie inalatorie naturalmente orienta in tal senso la diagnosi, ma se le crisi non sono strettamente correlate, come tempi e sintomi, all'allergene, non è possibile escludere la MCS. Nell'anamnesi si deve dare importanza anche alle cure odontoiatriche, alla presenza di tatuaggi, ad interventi ortopedici con presenza di protesi, viti od altro materiale. Inoltre si deve dare importanza alle malattie infettive intercorse, che possono avere influito sul modo di reagire dell'apparato immunitario (equilibrio Th1/Th2 tra i linfociti Th, nella MCS si avrebbe la prevalenza Th2). Ovviamente sarà importante annotare lo stile di vita (fumo, droghe, sedentarietà ecc.), l'alimentazione e le intolleranze alimentari, le reazioni avverse ai farmaci, le caratteristiche abitative (dando importanza alle ristrutturazioni ed al cambio di mobili, tende, tappezzeria ecc.).

A questo punto è importante raccogliere con attenzione l'elenco dei sintomi riferiti dal paziente in occasione delle crisi, i tempi di esposizione e l'elenco delle sostanze chimiche, odorigene e non, sia indoor che outdoor, che saranno molto utili per valutare nel tempo l'andamento della malattia, la tolleranza e gli effetti conseguenti alle terapie suggerite. Per fare questo di solito vengono usati dei **questionari**. **Il più usato è il QEESI**, ma usato oggi nella sua forma abbreviata secondo Fabig. Viene riferita una sensibilità del 95% ed una specificità dell'88%.

Nella prima parte il paziente viene chiamato a riferire la tipologia di sostanze che inducono sintomi, mentre nella seconda parte elenca i sintomi comparsi e la loro intensità. È importante aiutare il paziente a riferire solo sintomi reali, non impressioni o generici fastidi. Alla fine è importante chiedere quanto tempo ci vuole per ritornare alla normalità. Un punteggio tra 10 e 20 è da ritenersi normale, tra 21 e 30 è invece indicativo per una sospetta MCS.

La tipologia di sintomi presentati orienta poi verso gli specialisti da coinvolgere per escludere altre patologie, più o meno rare.

## QUESTIONARIO DELLE REAZIONI ALLE ESPOSIZIONI CHIMICHE

Questionario QEESI di Miller e Mitzel 1995 (modificato secondo Fabig)

<b>PARTE A: Intensità della sensibilizzazione ai prodotti chimici</b>				
Per favore indicare ciò che interessa	1	2	3	4
Ha avuto disturbi dopo l'esposizione a....	Nessuno	Si, moderato	Si, gravi	A
Gas di scarico diesel o benzina				1
Fumo di tabacco				2
Insetticidi				3
Vapori di benzina				4
Colori e diluenti				5
Detersivi per disinfezione, candeggio, pulizia bagni, pavimenti				6
Profumi o spray per ambienti				7
Catrame (fresco) o asfalto				8
Smalto per unghie, diluente per smalto, spray per capelli				9
Rinnovo mobilia, nuovi tappeti, tenda bagno, interno auto nuova				10

<b>PARTE B: Intensità del disturbo dopo l'esposizione a prodotti chimici (BSC)</b>				
Che tipo di disturbi sono sopraggiunti dopo l'esposizione ai suddetti prodotti chimici?	Nessuno	Si, moderato	Si, gravi	B
Dolori muscolari ed alle articolazioni				1
Irritazioni o infezioni alle vie respiratorie, congiuntiviti, riniti, tracheiti				2
Disturbi cardiaci e del ritmo cardiaco				3
Disturbi allo stomaco o nell'addome, gonfiori, dilatazione addominale, diarree, stitichezza				4
Alterazioni della capacità intellettuale, senso di vuoto, diminuzione della concentrazione, della memoria e di carenza decisionale				5
Cambiamenti di umore, nervosità, eccitabilità, irritabilità, tensione, attacchi di pianto e rabbia, perdita delle motivazioni				6
Problemi dell'equilibrio, sordità oppure formicolii (braccia/piedi), disturbi della vista				7
Emicrania o pressione craniale				8
Arrossamento, prurito o secchezza della cute				9
Disturbi delle vie urinarie, disturbi degli organi sessuali				10

All'anamnesi fa seguito l'**Esame obiettivo**, il più particolareggiato possibile, non trascurando l'esame ORL, quello della dentatura e del cavo orale (protesi con metalli ed otturazioni con amalgama) e quello neurologico (Test di Romberg, Mingazzini 1 e 2, riflessi ecc.) e rilevando anche i tender points per la Fibromialgia se presente dolore diffuso.

Dall'anamnesi e dall'esame obiettivo si dedurranno gli accertamenti e le visite specialistiche necessarie per escludere altre patologie non note al paziente e valutare lo stato di stress ossidativo e infiammazione cronica se sospettati.

## Esami importanti

Nel Consensus del 2019 sono suggeriti gli **esami del sangue di prima istanza per una valutazione preliminare da aggiungere ai consueti esami di routine che ogni medico suole prescrivere ( funzionalità epatica e renale, emocromo, assetto lipidico, funzionalità tiroidea, esami per malattie reumatiche se presenti sintomi)**:

**Elettroforesi proteica, Sodio, Magnesio, Zinco, CPK, Colinesterasi, VES, Proteina C reattiva, IgE totali, Interleuchina 2 recettore sierico, Cortisolo basale, Basotest su sostanza nota per reazione avversa.**

Viene sottolineata la necessità di una diagnosi differenziale con la Mastocitosi e la Porfiria per le modalità dei quadri clinici con cui possono manifestarsi.

**La Mastocitosi** (esistono 2 forme: cutanea e sistemica) è una malattia rara tumorale che interessa i mastociti del midollo osseo, che si riproducono disordinatamente e si diffondono in tutti gli organi. Generalmente è dovuta ad una mutazione genetica con la produzione di una proteina che stimola la moltiplicazione dei mastociti ed è presente soprattutto in bambini (forma cutanea) e negli adulti tra i 20 e 40 anni (forma sistemica). I sintomi sono correlati al rilascio di Istamina e sostanze istamino simili (prurito, vampate, diarrea, nausea, alterazioni pressorie, cefalea, artralgie, dolori ossei, nei casi più gravi sincope e shock anafilattico). Utili per la diagnosi sono il dosaggio nel sangue di **Istamina e Triptasi**. Deve essere differenziata dalla **sindrome da attivazione dei mastociti** che consiste in una aumentata e inappropriata attivazione dei mastociti senza proliferazione clonale, sostenuta forse da IgE allergene-specifiche, e che sembra possa essere scatenata da alcuni farmaci o fattori fisici, ma per quello che è dato sapere potrebbe essere anche stimolata dalla presenza di Xenobiotici. Anche in questo caso potrebbe esserci una predisposizione genetica che favorisca l'iper attivazione dei mastociti. **Nella Mastocitosi sistemica la Triptasi è costantemente elevata**, ma può esserlo anche in concomitanza di una crisi acuta nella sindrome da attivazione dei mastociti. I livelli di Triptasi serica aumentano bruscamente nel corso di qualsiasi shock anafilattico e si normalizzano nel giro di qualche giorno, mentre nella Mastocitosi permangono alti. La diagnosi di Mastocitosi deve essere confermata da biopsia cutanea o midollare.

**La Porfiria o meglio le Porfirie sono un gruppo di malattie metaboliche rare** dovute al deficit di uno degli enzimi della biosintesi dell'eme. Questo deficit provoca l'accumulo di sostanze chimiche dette porfirine nel fegato e nel midollo osseo. Le Porfirie vengono classificate in **epatiche o eritropoietiche**, a seconda della localizzazione principale dell'anomalia metabolica sottostante. Sono caratterizzate da sintomi neurologici (attacchi neuroviscerali) e da lesioni cutanee dovute a fotosensibilità o dalla combinazione di questi due tipi di manifestazioni. Si tratta di malattie curabili, ma con notevoli ritardi diagnostici per la loro rarità e per il corredo sintomatico variegato, con sintomi neurologici come confusione, ansia, allucinazioni, debolezza muscolare e stanchezza, parestesie, intorpidimento, sintomi gastrici come nausea e vomito, alterazioni della pressione arteriosa, palpitazioni e lesioni cutanee (vesciche, erosioni o ulcere) della pelle esposta al sole, in alcune forme cliniche. I sintomi si presentano per lo più con crisi, della durata di giorni, ma vi sono anche forme croniche. Questo breve riassunto spiega come potrebbero confondersi con la MCS e con tante altre patologie, dalle quali invece devono essere differenziate.

La sintesi dell'eme è un processo chimico sequenziale che richiede l'azione di 8 enzimi. La carenza di uno di questi enzimi interrompe tale processo, con conseguente accumulo nell'organismo dei precursori della porfirina. Dall'enzima carente dipende il tipo di precursore che si accumula. I precursori possono essere tossici. La diagnosi si avvale della misura delle porfirine e dei loro precursori nell'urina, nel sangue e/o nelle feci. Uroporfirine, coproporfirine e protoporfirine vengono quindi dosate su indicazione dello specialista e in caso di valori elevati è possibile fare la diagnosi. Per questa patologia, ove si sospetti, è meglio consultare un centro specializzato. Comunque le porfirine urinarie possono aumentare aspecificamente anche in caso di accumulo epatico di metalli pesanti.

## Nuovi esami usati per le allergie

Molto spesso, ascoltando la storia del paziente con MCS, viene richiamato alla mente il quadro clinico delle malattie allergiche, che quindi devono essere prioritariamente escluse.

Normalmente vengono effettuati l'esame delle IgE totali, detto anche PRIST, aumentate nelle allergie, ed il Prick test, cioè il test intradermico con allergeni inalatori e alimentari, che può documentare una **sensibilizzazione di Tipo I , cioè anticorpale da IgE**. Nel paziente con MCS però si dovrebbe usare al suo posto il **BDT, test di degranolazione dei basofili**, che può essere fatto cimentando il sangue del paziente con qualsiasi allergene (anche prelevato dall'ambiente e fornito al momento del prelievo, o più facilmente con allergeni standard). Rispetto al Prick test il BDT ha il vantaggio che, non venendo iniettata nell'individuo nessuna sostanza, si evita la possibile sensibilizzazione del paziente che, nel caso della MCS, è già molto complesso.

Anche il RAST test, cioè il dosaggio radioimmunologico degli allergeni nel sangue, è utile per individuare la presenza di IgE specifiche per alimenti ed inalanti, ma è ritenuto meno sensibile e quindi più adatto a confermare che sostituire gli esami precedenti.

Per quanto riguarda invece **l'allergia di tipo IV, cellulomediata**, non mediata quindi da Ig circolanti, ma da anticorpi adesi alla superficie dei linfociti T citotossici, di solito, per praticità nei reparti ospedalieri di dermatologia, si usa il Patch test, un test epicutaneo con applicazione di pannelli di cerotti, scelti in base all'anamnesi (pannello sostanze presenti nei profumi, sostanze usate in odontoiatria , sostanze di uso industriale ecc. ecc.). Ancora una volta questo esame non è adatto per il paziente con MCS perché il contatto potrebbe favorire una nuova sensibilizzazione del paziente verso varie sostanze. E' da preferire il **test di Trasformazione Linfocitaria, LTT**, soprattutto per quanto riguarda la sospetta allergia ai metalli (LTT-Metalli). Il test avviene sul sangue fresco del paziente, quindi senza contatto di allergeni con l'individuo. In alternativa al test LTT c'è il **Melisa Test per allergie ai metalli**, anche questo si fa come il test LTT direttamente sul sangue fresco del paziente.

**Il recettore di IL-2(IL-2R)** è una molecola presente solo su linfociti attivati dall'incontro con l'antigene. L'interleuchina 2 (IL-2) è una proteina della famiglia delle citochine e stimola la differenziazione e l'espansione dei linfociti e può agire solo se presente il recettore alla superficie delle cellule immunocompetenti. Il dosaggio del recettore aumenta in caso di AIDS, reazioni di rigetto dopo un trapianto, infezioni virali, linfomi, leucemie, malattie autoimmuni. È un indice di attivazione del sistema immunitario ed il suo aumento potrebbe essere l'indizio di una tempesta di citochine, cioè di una reazione immunitaria eccessiva da parte dell'organismo.

Anche la **Proteina cationica eosinofila** è un buon indice di allergia IgE mediata e di infiammazione. È una proteina rilasciata dagli eosinofili dopo la reazione antigene-anticorpo. In allergologia viene usata per monitorare l'asma bronchiale, perché si riduce con l'uso di cortisonici, indicando così il miglioramento dell'infiammazione.

## Esami usati per evidenziare lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica di basso grado

Per quanto riguarda gli esami nello stress ossidativo, nel Consenso del 2019 questi esami sono indicati come analisi di secondo livello, ma io ritengo che siano molto utili già nella fase di inquadramento del paziente per 2 motivi: il primo per valutare la presenza e la gravità dello stress ossidativo e decidere l'integrazione o meno con antiossidanti; il secondo valutare nel tempo la variazione dei parametri per avere un riscontro della efficacia di quanto consigliato. Considero questi esami un buon monitoraggio di uno degli aspetti più importanti della malattia.

Gli esami sono: **d-ROMs test, BAP test, GLUTATIONE (GSH) e rapporto tra GLUTATIONE ridotto ed ossidato, 3NT (Nitrotirosina), 8OHDG, OMOCISTEINA, COBALAMINA, ACIDO FOLICO**. Nei capitoli relativi allo Stress ossidativo ed ai processi di metilazione è stato spiegato il senso di queste analisi.

Se la disponibilità economica dei pazienti e la presenza di laboratori conosciuti lo consente, è poi utile aggiungere le seguenti analisi:

**Vitamina A, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina D, Licopene e Coenzima Q10.**

Queste analisi possono aiutare nella scelta degli alimenti ed integratori da suggerire, soprattutto per aumentare la riserva antiossidante dell'organismo.

Ugualmente utili per valutare globalmente il paziente sono gli esami relativi alla infiammazione cronica di basso grado (vedi il relativo capitolo) **PCR ad alta risoluzione, l'Interleuchina 1 e l'Interleuchina 6 ed i test di Lipidomica** (vedi il capitolo sulla infiammazione cronica di basso grado).

### **Il Biomonitoraggio e il Monitoraggio ambientale**

Anche se di solito, essendo una malattia multifattoriale, non si può riuscire ad isolare una causa unica da rimuovere, ciò non esime il Medico pratico dal continuare la ricerca con esami del sangue e delle urine, cioè il Biomonitoraggio, o dell'ambiente, cioè il Monitoraggio ambientale. Così facendo è spesso possibile riscontrare un elemento scatenante importante che, se rimosso, determina un miglioramento sostanziale. Anche in questo caso è importante lasciarsi guidare dall'anamnesi e dall'esame obiettivo.

#### **Biomonitoraggio:**

- è possibile attraverso i laboratori che si occupano di Medicina del lavoro fare un esame del sangue o delle urine dei principali metalli pesanti: **Arsenico, Alluminio, Cadmio, Cobalto, Cromo, Mercurio, Nichel, Piombo**. Bisogna tenere presente che i metalli si depositano nei tessuti e quindi sarebbe più corretto fare l'esame delle urine dopo una chelazione. Purtroppo l'alta sensibilità del paziente con MCS può far sì che con la chelazione si scatenino nuove crisi, dovute alla movimentazione del metallo, che finirebbe poi in parte per ridepositarsi su altri organi e tessuti. Infine i metalli possono scatenare reazioni anche allergiche per cui possono essere di aiuto gli esami **LTT o Melisa test**.
- Sempre attraverso laboratori specializzati (molto difficili da trovare in Italia) è possibile dosare il **Glifosato nelle urine**. Questo accertamento potrebbe essere utile soprattutto in pazienti molto esposti a questo diserbante, che però poi finisce con contaminare molti alimenti. Lo IARC lo considera «probabile cancerogeno per l'uomo», l'EFSA non è d'accordo.
- Anche il dosaggio dei **PFAS** nel sangue o nelle urine, come pure di tutti gli interferenti endocrini è molto difficile in Italia (vedi il capitolo relativo).
- Altri esami come la ricerca dell'**allergia ai metacrilati** può essere utile, per esperienza, soprattutto nei pazienti con la sindrome della bocca urente, dato che sono presenti anche nel materiale odontoiatrico.
- Anche la **Celiachia** può dare talvolta, nelle forme più lievi, un esordio da adulti con sintomi strani, quindi può essere di aiuto fare il dosaggio degli **Ac. Antitransglutaminasi IgA e le IgA totali**.
- Ove fosse necessario documentare un'alterazione della barriera ematoencefalica si può procedere con il **dosaggio nel sangue della Proteina S-100**. Vedi il capitolo sulla Infiammazione cronica di basso grado al paragrafo Neuroinfiammazione.
- In certi casi, soprattutto se presente anche la Sindrome da fatica cronica, è importante escludere la **Malattia di Lyme da Borreliosi per la puntura di zecca**. Spesso il paziente trascura di riferire eventi come questo ed è sempre meglio chiedere espressamente se ci sono state punture di zecca, anche in animali conviventi. È una malattia multisistemica molto complessa, che, se trascurata, nelle fasi avanzate ha dei quadri neurologici variegati (ci sono dei centri specializzati di riferimento). Esistono anche delle **forme rare** con un quadro clinico **post-trattamento**, dopo una cura antibiotica efficace, caratterizzato da sintomi come affaticamento, cefalea e problemi cognitivi.

La diagnosi, oltre dal quadro clinico iniziale con il caratteristico eritema, si fa con il test ELISA inizialmente, da confermare con l'IMMUNOBLOT (più sensibile). Questi test dosano gli anticorpi IgM anti Borrelia, presenti solo nella fase acuta, e **gli anticorpi IgG** che restano presenti per anni.

- Esistono **molte malattie virali** che sono sospettate di poter innescare i meccanismi patogenetici esposti precedentemente, soprattutto in individui con un quadro immunologico compromesso dall'azione tossica, per esempio, di metalli pesanti come il mercurio, o di altre sostanze xenobiotiche. Si ricercano talvolta quindi anche **gli anticorpi per Herpes Virus e per il Virus di Epstein bar** (responsabile della mononucleosi).
- Nel capitolo relativo al Microbiota sono elencate alcune analisi che potrebbero essere utili come la ricerca della **Zonulina sierica o fecale** e dell'**α1 antitripsina fecale**, per la **sindrome dell'intestino permeabile**, **Il test del Microbiota** può essere fatto attraverso **il sequenziamento genomico batterico** per la disbiosi **ed il test Metabolomico**, che ha un quadro molto esteso di possibilità diagnostiche.

**Il Monitoraggio ambientale:** non è compito del Medico eseguire delle misurazioni ambientali, ma nelle prime fasi di diagnosi è indispensabile farsi un'idea dell'ambiente in cui vive e lavora il paziente. Le sostanze tossiche che più frequentemente sono in causa sono le muffe, la formaldeide ed i metalli pesanti. Dal quadro clinico e dagli eventi scatenanti, tratti dalla storia del paziente, è possibile spesso trarre delle indicazioni da passare allo "specialista della casa" che saprà usare gli strumenti opportuni di misurazione, nei casi più intricati. Poiché è importante la collaborazione, consiglio la lettura del capitolo relativo alle misurazioni ambientali.

### **Lo studio dei polimorfismi a singolo nucleotide**

Le linee guida del Consensus del 2019 mettono la ricerca dei polimorfismi come esame di II livello e sono d'accordo, data la difficoltà ed il costo, ma ritengo che molto presto diventeranno un presidio prezioso per tutti i Medici ed è bene che ogni terapeuta, un poco alla volta, faccia la sua piccola esperienza, per comprendere più a fondo certe situazioni molto intricate. Per avere maggiori particolari vedere il capitolo relativo.

### **La Tipizzazione linfocitaria**

La lettura del referto dell'esame denominato Tipizzazione linfocitaria è cosa da specialisti, oncologi, ematologi, infettivologi, immunologi, perché nella sua globalità è estremamente complessa. I Colleghi Medici che si occupano di una branca delle Medicine complementari, La Micro Immuno Terapia, hanno ideato una sorta di rappresentazione grafica normalizzata del referto, tale da renderlo molto più comprensibile ed utile anche al Medico pratico, dopo un breve corso di aggiornamento di un paio d'ore. È così possibile valutare in tempo reale se l'apparato immunitario sia efficiente o in stato di ipo o iper attività, contribuendo a comprendere la situazione patologica del paziente.

### **Le Visite specialistiche**

A questo punto il Medico pratico avrà raggiunto un quadro abbastanza preciso della situazione e si orienterà verso le visite specialistiche indispensabili per dirimere eventuali diagnosi differenziali. Di solito gli specialisti che più frequentemente devono essere interpellati sono **l'Allergologo, L'Otorinolaringoiatra, il Neurologo, il Reumatologo, L'Odontoiatra, il Cardiologo e l'Endocrinologo**. Molti Odontoiatri si occupano attivamente della diagnosi e cura dei pazienti con MCS, soprattutto per la presenza di otturazioni con amalgama e protesi con metalli vari. Tutti questi materiali, corrodendosi per effetto della saliva, della masticazione e delle bevande calde, vengono alla fine ingeriti, assorbiti ed in alcuni casi possono passare la barriera ematoencefalica.

## La Terapia

Il primo e più importante caposaldo della terapia è **l'allontanamento da tutte le sostanze che possono scatenare la crisi**. Questo presidio è valido in tutte le fasi della malattia, ma molto più efficace se è possibile fin dall'esordio, in modo da evitare l'evoluzione della malattia, con la progressiva perdita della tolleranza alle sostanze xenobiotiche. Le fasi con cui si attua questo allontanamento ed i consigli necessari sono i seguenti:

- La prima fase consiste nella **Valutazione dell'esposizione**. Cioè nella individuazione di tutte quelle sostanze che provocano le crisi, sia negli ambienti chiusi, che in ambienti aperti, e quindi anche l'individuazione degli ambienti da non frequentare. Questo deve diventare una abitudine di vita. Con il termine di ambiente si considera anche il mobilio, le tende, la tappezzeria (anche delle automobili) e le abitudini (per esempio il fumo) di chi usualmente frequenta quell'ambiente. Nel caso iniziassero crisi anche a casa si dovrebbe provvedere a valutazioni ambientali. Attenzione però, talvolta l'ansia può far evitare anche sostanze o ambienti che presentano solo odori, magari forti o sgradevoli, data l'iperosmia spesso presente nel paziente. Bisognerebbe quindi dare peso più alla comparsa dei sintomi che alla comparsa dell'odore. Il paziente è quindi invitato a valutare con calma ed attenzione la differenza tra la sensazione sgradevole provocata da profumi ed odori e l'insorgenza dei soliti sintomi noti riferiti in occasione della visita.
- Fatto questo si passa al **Controllo dell'esposizione** e ciò si può realizzare in diversi modi, cominciando dal semplice evitare gli ambienti già conosciuti come pericolosi o le sostanze di uso comune che scatenano le crisi. Nel caso di crisi ripetute in ambiente domestico, indipendenti dagli abitanti, si può arrivare a suggerire il cambio di casa, che è il massimo che si possa fare, scegliendo un ambiente decentrato rispetto al traffico, lontano da industrie ed altre fonti inquinanti, in zona isolata rispetto alle abitazioni vicine, con ottimi standard abitativi della casa, raramente praticabile. Sono inoltre utili, soprattutto per gli spostamenti fuori casa e per gli imprevisti, le mascherine con filtri ai carboni attivi, che ogni paziente con diagnosi di MCS è indispensabile abbia sempre con sé, da mettere immediatamente in caso di crisi (FFP3 è la mascherina raccomandata), oltre naturalmente a fuggire dall'esposizione. Infine sono molto utili anche i depuratori con multi filtri, per la casa, l'ufficio e l'automobile (ci sono anche piccoli depuratori portatili). Le linee guida specificano come devono essere questi depuratori: in metallo e con non più del 3% di parti in plastica. Purtroppo costano molto ed occupano uno spazio non indifferente e quindi, pur consigliandoli, devo dire che spesso i pazienti traggono giovamento anche dall'uso di depuratori ambientali più economici, alla portata di tutte le tasche, anche se di plastica, purché di buona fattura, con ottimi filtri, e lasciati all'aria qualche giorno dopo aver tolto l'imballaggio. Per quanto riguarda il lavoro, è da suggerire che il depuratore sia sempre acceso, giorno e notte, dato che durante la pulizia dei locali vengono usati vari solventi ed igienizzanti. Per tale problema si può provare a concordare con gli addetti alle pulizie l'uso di detergenti ambientali già consigliati da pazienti con MCS (vedi il sito AMICA per la MCS). Questo tipo di detergenti è naturalmente da privilegiare anche in ambito domestico. Ci sono poi delle regole precise per le persone con le quali si viene a contatto, cioè niente fumo, profumi, dopobarba, ammorbidenti profumati, ma ovviamente ciò deve avvenire in una sorta di alleanza, con modi appropriati, per evitare una controproducente contrapposizione, sia al lavoro che a casa. Utile, dove è possibile, il telelavoro, che sarebbe una opzione importante, ma bisogna fare attenzione a non vivere segregati. Nelle fasi iniziali della malattia l'obiettivo è il mantenimento di una buona qualità di vita, anche sociale.

- Una terza fase consiste nella **Supplementazione** con sostanze che sostengono l'organismo che, come in tutte le malattie croniche, viene sottoposto ad affaticamento per l'aumento del consumo di energia, necessaria per l'autodepurazione. La supplementazione di solito rafforza anche la risposta immunitaria e contrasta lo stress ossidativo. Si usano di solito vitamine (C, A, E, D, Gruppo B, Acido folico) e oligoelementi come il magnesio, il selenio, lo zinco, ed infine sostanze naturali, dette flavonoidi, contenute in misura maggiore in particolari alimenti, ma che si possono assumere anche come integratori. L'uso di queste sostanze, anche se contenute in integratori di libero acquisto in supermercati o tramite internet, deve avvenire in maniera armonica secondo regole che impediscano di abusarne, dato che come tutte le sostanze possono avere degli effetti collaterali. Per valutare lo stato dell'organismo può essere di aiuto la misurazione nel sangue di: Ferro, Acido Folico, Vitamina B12, rame, zinco, calcio, fosforo, sodio, potassio, magnesio, Omocisteina, e ciò è possibile presso tutti i laboratori anche a carico del SSN.
- Un altro elemento importante è l'**Alimentazione** che deve seguire le regole della normale dietetica, aggiornate alle più recenti acquisizioni. Per esempio è ormai riconosciuto da tutti nell'ambiente medico, che l'infiammazione cronica di basso grado, che è alla base di molti dolori muscolari e articolari (soprattutto nel paziente Fibromialgico), ma anche di irritazioni delle mucose, senza alterazione dei normali parametri di flogosi, è sostenuta, se non causata, dall'uso eccessivo di zuccheri raffinati, che dovrebbero essere completamente eliminati, soprattutto evitando le bevande zuccherate, oltre ai dolci. Inoltre, data la particolare sensibilità dei pazienti alle sostanze chimiche, che tiene costantemente impegnati i fattori di depurazione del corpo, è consigliato l'uso di cibi biologici, cioè coltivati senza pesticidi, per evitare ulteriori carichi. È infine importantissimo che la dieta sia la più varia possibile anche con carne e pesce magri. (Sconsiglio i prodotti alimentari a Km 0 della Zona rossa per inquinamento da PFAS. Vedi il capitolo relativo all'argomento). È una buona norma allegare alla relazione rilasciata al paziente delle schede con consigli dietologici per una dieta ricca di antiossidanti e con attività antiinfiammatoria. Questo tipo di dieta è un punto di partenza per migliorare le proprie conoscenze e mangiare in modo vario. Spesso nelle regioni più continentali è utile aumentare l'apporto di pesce, alimento spesso trascurato, soprattutto il cosiddetto pesce azzurro (alici, sardine, sgombri) perché ricco di Omega 3, acidi grassi polinsaturi che contribuiscono al buon funzionamento delle membrane cellulari.
- Un altro aspetto importante è l'**Attività fisica**. È consigliata una passeggiata ogni giorno di almeno 30-40 minuti con passo costante senza fermarsi. Ha molti vantaggi sulla muscolatura, migliora la resistenza insulinica, il metabolismo aerobico, la moltiplicazione dei mitocondri, la depurazione ecc. La frequentazione di palestre o piscine esporrebbe il paziente a nuove possibili crisi, dato che gli spogliatoi sono spesso lavati con disinfettanti ed i deodoranti abbondano.
- Il Microbiota sano è fondamentale, perché sembra che la Disbiosi, con alterazioni della permeabilità della parete intestinale, siano cause o concause di malattie come Fibromialgia, MCS e Sindrome della fatica cronica, perché provocano una infiammazione cronica di basso grado. Quindi si consiglia di fare 1-2 volte all'anno dei **cicli con probiotici** per riequilibrare la flora intestinale, soprattutto ove vi sia una patologia con sintomi gastro intestinali, o di agire sull'alimentazione.
- Nel Consensus del 2019 **la sauna** è considerata, assieme alla dieta ed all'attività fisica, utile per abbassare l'infiammazione cronica ed il carico tossico totale. Il calore aumenta la disponibilità di Bh4 (tetraidrobiopterina), struttura simile all'ac. tetraidrofolico, cofattore che partecipa alle reazioni di ossidoriduzione, coinvolta nel circolo NO/ONOO. Io non ho particolare simpatia per la

pratica della sauna, dato che può dare squilibri idro-elettrolitici, ma penso che se fatta oculatamente, misurando peso e pressione subito prima e dopo e reintegrando i liquidi persi in tempi brevi, non si vada incontro a problemi, ovviamente è da escludere nei pazienti ipotesici.

- Bisogna curare molto **l'aspetto psicologico** e ciò sembra veramente molto importante per poter avere una qualità di vita buona, nonostante la malattia. Sono da incoraggiare i **comportamenti filosofici o religiosi** che diano un senso profondo alla vita anche nei momenti di sofferenza. Restando invece nell'ambito più scientifico, oggi va molto di moda la **Mindfulness**, e tutti i praticanti ne sembrano contenti, ma bisogna trovare una guida esperta. Il fine ultimo penso sia riconciliarsi con tutti gli aspetti della propria vita, passati e presenti per godere di ciò che si ha, più che dolersi di ciò che manca, salute compresa. Purtroppo nei pazienti con MCS si riscontra spesso una rabbia profonda per la propria condizione, che si estrinseca sui familiari o i colleghi rei, e questo è vero, di non comprendere la loro situazione, dato che li vedono spesso in buone condizioni al di fuori della crisi.
- Alcuni terapeuti danno una particolare importanza all'azione del "Sistema limbico". Delle pratiche di **riprogrammazione neuronale**, basate sulla plasticità del SNC, ne parlo nel paragrafo relativo alla patogenesi della MCS e al Potenzimento a lungo termine, ci sono anche dei tentativi di riprogrammazione con agopuntura.
- **Tinture per capelli e smalto per le unghie** in una paziente MCS sono un pericolo potenziale e vanno evitati, anche se vengono usati prodotti propagandati come "naturali". I prodotti naturali sono per lo più estratti da piante che a loro volta assorbono dal terreno i nutrienti e talvolta anche sostanze inquinanti, come pesticidi, metalli pesanti o interferenti endocrini. Riguardo lo smalto per le unghie in molte marche possono essere presenti toluene, formaldeide, canfora e dibutil ftalato (DBP) (consentite entro certi livelli), tutte sostanze altamente tossiche se inalate, ed è molto difficile accedere alla esatta composizione prima dell'acquisto. Sono disponibili delle **applicazioni gratuite per smartphone e tablet, che aiutano a leggere le etichette dei cosmetici** e con le quali si potrebbe risalire, durante l'acquisto, alla composizione. Nella ricostruzione delle unghie vengono poi usati dei metacrilati che possono scatenare reazioni allergiche. Il fatto poi che lo smalto in gel venga rimosso con la fresa, invece che con il normale diluente, espone ugualmente la persona alla possibile intossicazione per inalazione della polvere finissima che si forma, e la mascherina forse non dà una protezione sufficiente.
- È importante raccomandare di continuare a **bere molto** durante la giornata sia fuori dai pasti che durante i pasti, meglio se circa 2 lt di acqua al giorno, perché è l'unico modo conosciuto per eliminare alcune sostanze, come i PFAS, che sono a lenta eliminazione renale.
- Poiché nella **polvere di casa** (ma anche dell'ufficio) sono presenti pollini, muffe, metalli pesanti, varie sostanze xenobiotiche, virus, batteri, tossine e parassiti, che, se inalati, possono peggiorare la situazione, è da raccomandare di rimuovere la polvere spesso con un panno umido e protetti da mascherine.
- In caso di una contemporanea **allergia alla polvere di casa**, che contribuisce a rendere più intricato il quadro clinico, la prevenzione consiste nell'allontanamento degli Acari, che si basa sull'uso di federe anti-Acario per cuscino e materasso, nell'evitare tappeti, tendaggi, moquette e carta da parati all'interno della abitazione, nel ventilare le stanze e mantenere un'umidità relativa dell'aria

al di sotto del 50% e nel rimuovere spesso la polvere dai mobili usando uno straccio umido, oltre all'uso di depuratori ambientali.

- Poiché ci sono delle evidenze scientifiche che accostano l'iperosmia con il **reflusso gastro – esofageo** è bene allegare alla relazione finale una scheda preparata con i consigli e l'alimentazione anti reflusso.
- Per quanto riguarda la possibile **sensibilità ai campi elettromagnetici**, che talvolta si associa alla MCS, è da raccomandare comunque, durante la notte, di non avere vicino, nell'arco di 50 cm, apparecchiature elettriche accese (radiosvegliie, termocoperte, telefoni cordless e telefonini, televisori ecc. ecc.) e tale raccomandazione è valida anche per le ore d'ufficio.
- Le **stampanti laser con toner** devono essere distanziate di almeno 1 metro dalla postazione di lavoro ed è consigliato di far cambiare ad altri il toner, oppure di usare mascherine durante tale manovra. Anche l'uso di **caminetti o stufe a pellets** non è consigliato per l'inalazione di microparticelle ricche di elementi di varia natura. In ogni caso consigliare di evitare il carico e la pulizia di caminetti e stufe a pellets.
- I **tatuaggi** sono una delle fonti possibili di contaminazione da sostanze tossiche e metalli pesanti. Molti coloranti usati nei tatuaggi permanenti sono metalli. Sono da sconsigliare assolutamente.
- **Le muffe** sono spesso presenti negli ambienti casalinghi, visibili sulle pareti o nascoste in intercapedini aggiunte in occasione di ristrutturazioni. L'azione delle muffe può essere tossica, diretta o con tossine, o allergica. È bene valutare l'aiuto da dare al paziente e per tale motivo ho aggiunto agli "Appunti" un breve capitolo che può servire da guida, riguardo questo argomento.
- Ho tenuto per ultimo il problema delle **otturazioni odontoiatriche con amalgama**. La soluzione più logica sarebbe la rimozione in studi specializzati, in tempi brevi se sono presenti solo 1-2 otturazioni. Purtroppo è esperienza comune che anche negli studi dove viene fatto tutto a regola d'arte, l'assorbimento di mercurio aumenta in concomitanza dell'estrazione e ciò, in pazienti molto sensibili, anche se preparati da una chelazione antecedente e conseguente la rimozione, può scatenare forti reazioni. Non è possibile prevedere il tipo di reazione che la rimozione potrebbe scatenare. In caso di reazioni gravi è difficile pensare che il paziente sia disposto a ripetere più volte l'esperienza e d'altro canto rimuovere 1 sola otturazione con amalgama, se ve ne sono tante presenti, vuol dire aver rischiato di compromettere un buon percorso terapeutico per niente. Consiglio di suggerire la rimozione spiegando i possibili e momentanei peggioramenti ed indicando gli studi di Odontoiatri che conoscono il problema. Darei quindi tutti gli altri consigli per migliorare la situazione generale e deciderei assieme al paziente, in un momento successivo, la valutazione dei tempi e modi. Sono assolutamente da evitare rimozioni o altre manovre sull'otturazione con amalgama durante la gravidanza e l'allattamento. Comunque è possibile sentire altri colleghi, come gli Odontoiatri che sono specializzati in questo.

## L'integrazione con Vitamine, Oligoelementi e farmaci

Per rinforzare l'apparato immunitario è consigliata l'**integrazione della Vitamina D** (da considerare un ormone con molteplici effetti, non solo sul metabolismo del calcio), che si può monitorare con il dosaggio in ogni laboratorio anche a carico del SSN.

Ci sono delle osservazioni cliniche sul **Destrometorfano** che ridurrebbe l'espressione clinica della fase acuta della MCS. Il Destrometofano è il principio attivo del medicinale "Bronchenolo tosse" sciroppo o

compresse, 10 ml o 1 cpr. 3 volte die è la dose abituale. Nel paziente con MCS può essere usato come tentativo di cura dall'esordio della crisi fino alla completa risoluzione. Potrebbe essere usato anche come tentativo di prevenzione quando il paziente sa che verrà esposto a sostanze di varia natura, che possono scatenare la crisi. È un uso off label del farmaco, e quindi necessita di spiegazione da parte del Medico e consenso da parte del paziente, ma può essere acquistato direttamente in Farmacia come prodotto da banco.

Alcuni integratori sono particolarmente consigliati dal prof. Martin Pall, sfruttando l'effetto antagonista sui recettori NMDA, l'effetto antiossidante di alcune sostanze e la conseguente riduzione della produzione di Ossido Nitrico. Tra i rimedi che riducono l'attività dei recettori NMDA è indicato principalmente il **Magnesio**, da somministrare al mattino prima di colazione 200-300 mg (es. Magnesio Supremo 1 cucchiaino da caffè, controindicato se malattie renali o Blocco della conduzione Atrio-Ventricolare). **La Vitamina C** è un potente antiossidante ed antagonista dei recettori NMDA. Molti terapeuti la consigliano ad alte dosi, anche in flebo nelle fasi di riacutizzazione. Personalmente ritengo, in base a quanto esposto anche nel capitolo relativo, che il dosaggio più appropriato sia di 500 mg die, aumentabile ad 1 grammo die in caso di iperglicemia persistente, perché questa condizione inibisce l'entrata della vitamina nelle cellule (controindicata nella calcolosi urinaria da urato ed ossalati perché ne favorisce l'eliminazione urinaria). Tra gli antiossidanti indiretti sono sicuramente da tenere in considerazione la **Vitamina B12** (assieme a tutte le altre vitamine del gruppo B) e **l'Acido Folico**. Ovviamente il **Glutazione** è l'antiossidante per eccellenza, ma ha il difetto di essere scarsamente assorbito per cui è più opportuno somministrare il precursore **N-acetilcisteina**. Nei pazienti con MCS portatori di polimorfismo GST sfavorevole (vedi il relativo capitolo) l'aumento dell'apporto di Glutazione non darà particolari vantaggi. Sono poi molto utili e consigliati **l'Acetilcarnitina** 500 mg 2 volte die, soprattutto in caso di sintomi neurologici ed il **Coenzima Q10** nelle sindromi neurologiche, cardiache e nell'astenia, per migliorare la performance mitocondriale. **Zinco e Selenio** (cofattori enzimatici) sono oligoelementi spesso presenti in integratori che hanno piccole dosi di varie sostanze antiossidanti (es. Lipoibeg R 1 cpr die) dove non manca mai la **Vitamina E** ed il **Licopene**, forti antiossidanti. I cicli con gli integratori non devono essere continuativi, tranne il magnesio se ben tollerato, ma di 2-3 mesi rivalutando il possibile miglioramento del paziente. Nelle neuropatie periferiche è molto usato **l'Acido alfa lipoico, ALA**, potentissimo antiossidante che può rigenerare il Glutazione ed altri antiossidanti. Gli **acidi grassi polinsaturi Omega3** sono importanti per la stabilità e la flessibilità delle membrane cellulari, soprattutto degli eritrociti, e possono essere somministrati con gli alimenti o con integratori. I **flavonoidi** sono più di 500 sostanze presenti negli alimenti con effetto antiossidante ed altri effetti peculiari caratteristici. Per il loro effetto antiossidante gli alimenti più consigliati sono i **Mirtilli**, che hanno anche un effetto anti aggregante e vasocostrittore, **il succo d'uva** con attività vaso protettiva ed **il the verde**, con effetto drenante ed anti invecchiamento. Questi alimenti, come pure la frutta in genere, contengono diversi tipi di flavonoidi. Altro flavonoide usato spesso con integratori è la **Silimarina** per il suo effetto epatoprotettore, disintossicante, facilitando la sintesi della SOD, superossidodesmutasi. La **Quercetina** è un flavonoide ubiquitario che abbina la sua azione antiossidante ad un'azione anti orticaria perché agisce anche sui mastociti, riducendo la liberazione di istamina. L'elenco è infinito ed ogni terapeuta ha le proprie preferenze in base all'esperienza personale.

## Le terapie complementari

Un paziente così difficile come il portatore di MCS, è spesso prevenuto verso i medicinali in genere ed è facile che richieda un metodo di cura olistico. **Omeopatia ed Omotossicologia** possono quindi trovare spazio se praticate da Medici esperti consapevoli dell'importanza di fare una corretta diagnosi differenziale

con esami validati. Oggi sta prendendo piede la **Biorisonanza**, un metodo di diagnosi e cura basato su apparecchiature in grado di misurare la diversa emissione di lunghezza d'onda (di onde elettromagnetiche) dei vari organi e, confrontandole con un vasto database, formulare la presenza di uno stato di benessere o malattia, o la presenza di sostanze tossiche di varia natura. La stessa apparecchiatura è in grado di emettere delle frequenze terapeutiche che vanno ad armonizzare quelle patologiche dell'individuo, curando il paziente. Ho conosciuto dei pazienti che hanno tratto beneficio, a momenti, da questo metodo di cura e quindi trovo interessante ciò che è alla base di questo nuovo modo di studiare il paziente e della cosiddetta medicina quantica. Come tanti colleghi sono in attesa di conferme, senza però avere elementi in più da riferire. Come nel paragrafo precedente ritengo importante che sia fatta una attenta diagnosi differenziale ed un confronto con altri esami validati. Chiedo scusa ai Colleghi che si occupano di questo tipo di medicina complementare se trovano la mia illustrazione del metodo troppo scarna o errata, ma spero apprezzino il fatto che per completezza dell'argomento l'ho citata. Infine è da menzionare anche la **Speleoterapia**, branca della Medicina Termale, consiste nella permanenza per 2 ore al giorno, con cicli di almeno 20 ore in ambiente sotterraneo (generalmente ex miniere riconvertite) per il trattamento dei disturbi a carico dell'apparato respiratorio, della MCS e dell'EHS (sensibilità ai campi elettromagnetici).

## ***Mineralogramma***

Il mineralogramma del capello viene generalmente effettuato su un campione prelevato vicino alla radice dei capelli, nella regione nucale, con modalità facili ed accluse nel "kit di auto prelievo e spedizione". Il metodo usato per la misurazione generalmente dovrebbe essere la spettrofotometria ICI- AES, che permette di rilevare le sostanze di cui è composto il capello. Il problema è relativo all'affidabilità di questo esame, messa in dubbio da studi autorevoli. Diversi sono i problemi che ne rendono dubbia l'attendibilità:

- raramente il laboratorio che si incarica dell'esame fornisce i dati relativi alla metodica usata, alle apparecchiature e soprattutto non c'è chiarezza sul metodo di interpretazione, che è variabile,
- altri problemi sono poi legati alla natura del capello e possono causare errori, come l'uso di tinture, decoloranti, shampoo, fissatori, lozioni varie ed anche il contatto atmosferico diretto del capello con inquinanti, come il fumo di sigaretta.

Il problema si amplia quando, oltre alla presenza dei metalli tossici, il referto acclude anche il dosaggio degli oligoelementi. Bisogna ricordare che l'esame è la fotografia della situazione del capello degli ultimi tre mesi e non rispecchia necessariamente la situazione di distribuzione degli oligoelementi e dei metalli tossici nell'organismo, anche se potrebbe essere simile. Quindi non può essere considerato un test di screening dello stato di salute del paziente, come purtroppo avviene talvolta da parte di terapeuti che studiano le correlazioni quantitative tra i vari oligoelementi del mineralogramma per dare una valutazione tipologica del paziente e suggerire integratori e dieta.

**Può servire il mineralogramma?** Potrebbe servire, ma solo come test tossicologico, se non viene preso come una verità assoluta e se si cercano delle conferme con test validati. Quindi riscontrare un valore molto aumentato di 1- 2 metalli pesanti, può essere di aiuto mentre non è di aiuto riscontrare l'aumento massiccio di tutti i metalli, anzi fa pensare ad un inquinamento del campione. Anche la presenza nell'esame di un'alterazione caotica degli oligoelementi può indurre a riflettere: potrebbe essere una contaminazione del campione, ma potrebbe anche far sospettare una tossicosi ambientale che abbia sconvolto i normali rapporti. Il costo dell'esame non è eccessivo ma non è neppure banale, quindi è meglio preferire, dove sia possibile, i test validati.

# La Fibromialgia per il Medico pratico

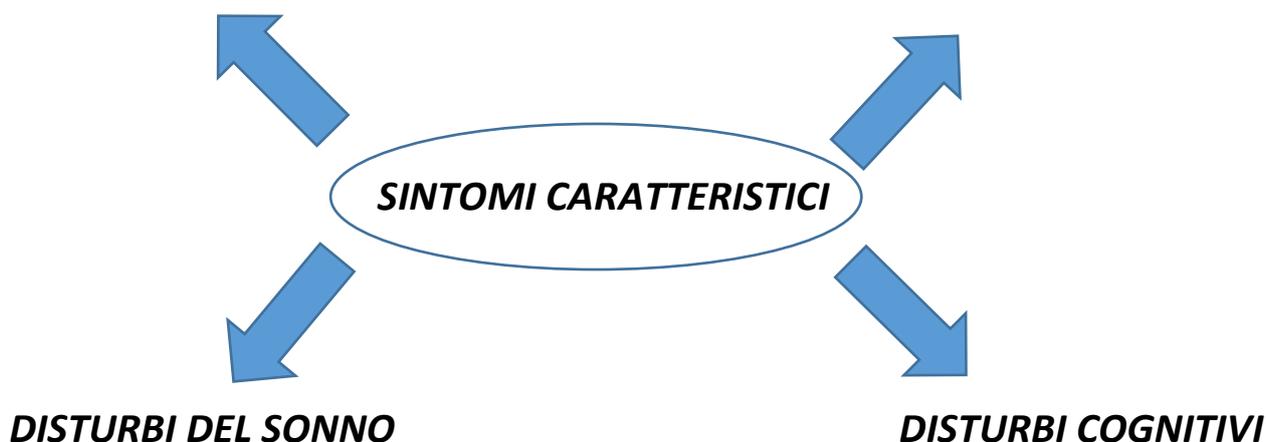
La sindrome fibromialgica è una forma di dolore cronico diffuso, riferito ai muscoli ed alle strutture connettivali fibrose (i legamenti e i tendini), non di origine infiammatoria.

## Diagnosi

Prima di elencare i criteri diagnostici in base alle Consensus conference vorrei elencare quei segni fondamentali che aiutano il Medico pratico ad individuare il paziente che potrebbe essere affetto da Fibromialgia.

**DOLORE**

**AFFATICAMENTO**



**Vediamo ora come si manifestano questi sintomi principali**

### DOLORE

È cronico, generalmente è **diffuso dalla testa ai piedi**, simmetrico, localizzato ai muscoli, tendini e legamenti, associato a **contrattura muscolare**, non alle articolazioni, ma, a causa della contrattura muscolare, potrebbe essere riferito alle articolazioni. Interessa sempre la **colonna vertebrale**, anche perché **si associa a rigidità** e quindi è riferito più spesso alla **colonna cervicale ed al cingolo pelvico**. Dura tutto il giorno, ma è **presente soprattutto al mattino, con risveglio molto doloroso ed una esacerbazione tra le 11 e le 13**. Può avere intensità variabile durante la giornata, anche in funzione dell'attività lavorativa. Viene descritto in vario modo, talora come bruciore, compressivo, tirante, pungente, raramente come lieve intorpidimento. **Quando è severo necessita di riposo, che però non fa bene perché accentua la rigidità e la contrattura**. È caratteristicamente accentuato nei tender points, la cui stimolazione viene usata per la diagnosi.

**Non risponde agli analgesici comunemente usati, o risponde molto poco.**

Di solito è presente **Allodinia**, cioè comparsa di dolore per stimoli che di solito non dovrebbero suscitarlo, ed **Iperalgesia**, cioè una soglia del dolore molto più bassa del normale.

Spesso si accompagna a: crampi, parestesie, ipersensibilità al caldo, al freddo, ai cambi climatici, alla luce, ai suoni, agli odori.

## **AFFATICAMENTO**

Il paziente **si stanca facilmente**, anche per attività fisiche non impegnative. **Si sveglia già al mattino stanco e l'associazione della stanchezza con la rigidità si sommano, rendendo molto più dolorosi i primi movimenti del mattino.** Spesso, durante il giorno, ha bisogno di riposare, non solo per il dolore.

## **DISTURBI DEL SONNO**

Il sonno è sempre disturbato o per difficoltà di addormentamento o per frequenti risvegli notturni. È **caratteristicamente un sonno non ristoratore**, anche perché, nel pieno della notte, in molti pazienti con la Fibromialgia compare la sindrome delle gambe senza riposo ed è comunque correlato all'intensità del dolore. Nella polisonnografia sono presenti di solito anomalie delle onde alfa delta (le onde alfa compaiono ad interferire quelle delta, caratteristiche del sonno profondo)

## **DISTURBI COGNITIVI**

Vengono anche chiamati **Fibro Fog**, cioè uno stato di **annebbiamento mentale** caratterizzato da difficoltà a concentrarsi su quello che si sta facendo, associata a disturbi della memoria, soprattutto a breve termine, difficoltà dell'attenzione, confusione e difficoltà ad elaborare le informazioni.

**A questi disturbi principali si possono aggiungere molti altri sintomi che interessano vari organi ed apparati.**

- **Cefalea**, con o senza emicrania, più frequentemente di tipo muscolo tensivo.
- **Sindrome da disfunzione dell'articolazione temporo mandibolare** con moderata difficoltà alla masticazione e cefalea
- **Sintomi gastro intestinali**: Sindrome del colon irritabile, dolori addominali viscerali, gastrite, reflusso gastro esofageo, dispepsia
- **Disturbi visivi**: Sindrome secca fino alla xeroftalmia, congiuntiviti, più raramente disturbi dell'acuità visiva e della motilità oculare.
- **Secchezza della mucosa orale** con senso di impastamento.
- **Disturbi cutanei e delle mucose delle alte vie respiratorie pseudo allergici** o scatenati dal contatto con polveri o inquinanti ambientali
- **Disturbi cutanei collegati alla circolazione** sanguigna come Livedo reticolare agli arti inferiori o Sindrome di Raynaud alle mani
- **Disturbi genitourinari** come tenesmo vescicale, vulvodinia, vaginismo, cistite interstiziale, dismenorrea, dispareunia, mancanza di orgasmo, sindrome della vescica irritabile.
- **Disturbi dell'udito** come tinnito, iperacusia fastidiosa.
- **Disturbi circolatori** con ipotensione posturale, palpitazioni, tachicardia, svenimenti, vertigini.
- **Depressione è presente nel 56% dei pazienti con Fibromialgia.**
- **Ansia, alterazioni del tono dell'umore con possibile ipocondria o tendenza al catastrofismo.**

**Per la diagnosi è poi importante che la sintomatologia sia presente da almeno 3 mesi.**

Un altro elemento importante è l'**alta familiarità**.

La Fibromialgia interessa mediamente il **2- 6% della popolazione**. Sono **soprattutto donne** con un rapporto 9 :1 rispetto al sesso maschile. Colpisce **prevalentemente tra i 20 ed i 50 anni**, ma non è infrequente anche in bambini e adolescenti. **Prevale nei paesi industrializzati.**

All'anamnesi sono frequentemente presenti stressors ambientali di carattere biologico, psicologico o sociale, da tenere in considerazione. Lo stress può causare vari disturbi, come alterazioni del ritmo cardiaco circadiano HRV, che è quindi consigliato ricercare.

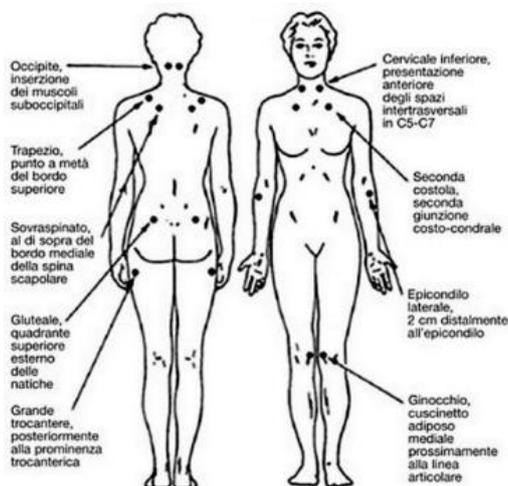
La Variabilità della Frequenza Cardiaca o HRV (Heart Rate Variability) misura la frequenza dei battiti successivi del cuore. In generale **l'HRV misura le piccole, quasi impercettibili, differenze nel tempo che intercorre tra un battito e il seguente e**, a differenza di quanto si è portati ad immaginare, una maggiore variabilità cardiaca, cioè dell'intervallo R-R nell'elettrocardiogramma, indica un cuore più predisposto ai cambi di ritmo, e quindi più in salute. Un valore HRV elevato indica che il cuore funziona bene e che il sistema nervoso autonomo si sta adattando alla richiesta dell'organismo. Un HRV più basso, invece può essere un segnale di un sistema di adattamento anormale del sistema autonomo, cioè uno squilibrio tra il sistema orto e parasimpatico. **Misurare l'indice HRV permette quindi di valutare in modo pratico e accurato lo stato del sistema nervoso autonomo**, che è quella porzione del Sistema Nervoso deputata alla gestione di una serie di **attività automatiche, inconsapevoli e involontarie**, relative al mantenimento dell'omeostasi, come il battito cardiaco, la pressione sanguigna o la digestione. L'indice HRV si misura con appositi sensori in grado di valutare la differenza di lunghezza dell'intervallo R-R. Il Sistema Nervoso Autonomo è suddiviso in tre sottosistemi:

- **ortosimpatico** - regola le funzioni che richiedono l'impiego di energia immagazzinata, es. situazioni di lotta o fuga,
- **parasimpatico** - regola le funzioni che incrementano le riserve di energia, es. motilità intestinale e riposo,
- **enterico** - regola il complesso delle attività intestinali, tramite circa 100 milioni di neuroni, e la secrezione di più di trenta neurotrasmettitori.

L'**attività armonica** dei tre rami del Sistema Nervoso Autonomo si riflette in una **condizione di generale benessere psicofisico**. Un **corpo sano** con un sistema cardiovascolare in salute, mostrerà, in condizione di riposo, una **sorprendente irregolarità fra battiti cardiaci** e una notevole Variabilità della Frequenza Cardiaca; viceversa un organismo soggetto a stress cronico avrà un ritmo cardiaco molto regolare e con scarse variazioni ed un HRV basso (vedi il capitolo Disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo e HRV).

## I criteri diagnostici

Per un certo tempo sono stati presi in considerazione solo la comparsa di dolore alla pressione sui tender points: i tender points sono delle aree muscolo-tendinee indurite e dolenti alla palpazione, che danno una risposta dolorosa anche dopo una pressione di lieve entità. Sono 18, dei quali almeno 11 dovevano essere positivi per poter fare diagnosi di Fibromialgia. Ancora oggi l'uso dei tender points è diffuso è considerato utile nella diagnosi. Per esaminarli deve essere esercitata una pressione di circa 4 Kg/cm su ogni punto.



Negli anni, dal 1999 in poi, sono stati proposti vari criteri diagnostici dei quali, a mio parere, il più utile è quello dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2016 dato che i successivi, del 2018 (\*), mi sembra siano troppo larghi e meno precisi, portando più facilmente ad includere altre patologie. Da quanto esposto è facilmente comprensibile come un primo grosso problema di inquadramento consista nella diagnosi differenziale, per escludere molte altre patologie.

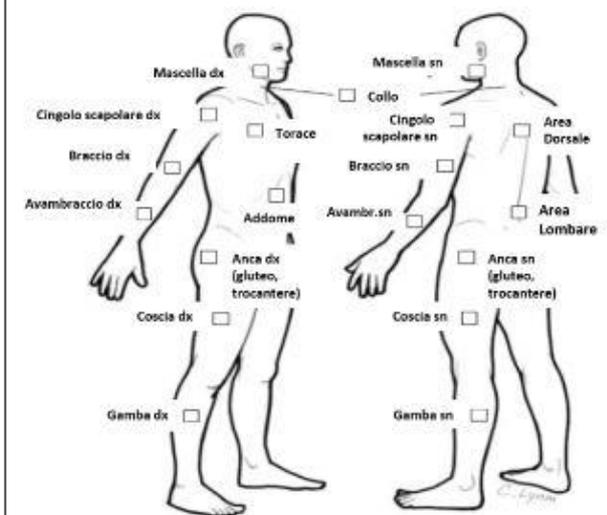
## Criteri 2016

Il Dolore deve essere presente da almeno tre mesi e generalizzato.

Tabella 1

### Indice di dolore diffuso

Indicare le aree in cui il paziente ha riferito dolore nell'ultima settimana Punteggio: \_\_\_ su 19 aree



### Dolore generalizzato

Indicare le regioni Punteggio: \_\_\_ su 5 regioni

Area	Regione	Presenza
Cingolo scapolare	Superiore sinistra	<input type="checkbox"/>
Braccio		
Avambraccio		
Cingolo scapolare	Superiore destra	<input type="checkbox"/>
Braccio		
Avambraccio		
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore sinistra	<input type="checkbox"/>
Coscia		
Gamba		
Anca (gluteo, trocantere)	Inferiore destra	<input type="checkbox"/>
Coscia		
Gamba		
Collo	Assiale	<input type="checkbox"/>
Area dorsale		
Area Lombare		

Tabella 2

### Indice di gravità dei sintomi

**Punteggio: \_\_\_ su 12**

Indicare il livello di gravità dei 3 sintomi (A,B,C) nell'ultima settimana

	Nessun problema	Problema lieve	Problema moderato	Problema grave
	0	1	2	3
A. Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Sonno non ristoratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Assente	Presente
	0	1
D. Emicrania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Dolore o crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Depressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **Tabella 1. WPI= Indice di dolore diffuso (0-19):**

**Bisogna sommare il numero di aree nelle quali il paziente ha avuto dolore nell'ultima settimana**

### **Tabella 2. SSS (Scala di severità dei sintomi) = Indice di severità dei sintomi (0-9):**

**Per ognuno dei tre sintomi (Astenia, Sonno non ristoratore, Disturbi cognitivi) indicare il grado di severità nell'ultima settimana con i seguenti criteri: 0= nessun problema, 1= problemi lievi o moderati o generalmente moderati o intermittenti, 2= problemi di intensità moderata, considerevoli, spesso presenti, 3= problemi severi, penetranti, continui, che compromettono la vita. Il punteggio di SSS è dato dalla somma del punteggio dei tre sintomi con l'aggiunta, se presenti nell'ultima settimana, di Cefalea, Dolore o crampi addominali, Depressione. Il totale massimo raggiungibile è 12.**

**La diagnosi è confermata se:**

**Il dolore è presente in almeno 4 delle 5 regioni indicate nella tabella 1. L'indice di dolore diffuso (WPI) deve essere  $\geq 7$ . Inoltre l'indice di gravità dei sintomi (SSS), vedi tabella 2, deve essere  $\geq 5$ .**

**In alternativa sono ritenuti validi anche i seguenti criteri: Indice di dolore diffuso tra 4-6 associato a Indice di gravità dei sintomi  $\geq 9$ .**

**Devono naturalmente essere escluse le patologie che potrebbero spiegare in modo diverso la presenza del dolore, anche se una diagnosi di Fibromialgia non esclude la contemporanea presenza di altre patologie clinicamente importanti.**

Oltre che per la diagnosi, l'indice numerico definitivo è utile per valutare nel tempo la malattia e l'efficacia dei consigli e delle terapie prescritte.

Poiché non vi sono esami strumentali o biomarcatori che ci possano aiutare nella diagnosi e stadiazione della malattia, la diagnosi definitiva deriva da:

- Valutazione anamnestica e clinica del paziente
- Soddisfazione dei criteri specifici
- Esclusione di altre ipotesi diagnostiche.

### **Esami di laboratorio comunque raccomandati:**

**VES, PCR, Es. Emocromo con formula**

Perché ci aiutano a rilevare patologie reumatiche infiammatorie, infettive, anemie, alterazioni piastriniche ecc. ecc.

Nella diagnostica differenziale bisogna tenere in considerazione soprattutto le Artriti infiammatorie, le Spondiloartropatie, le Malattie autoimmunitarie del tessuto connettivo, le Miositi, le Miopatie, la Polimialgia reumatica, l'Ipotiroidismo, l'Osteoporosi primaria generalizzata.

**Infine, come nel caso della MCS (vedi il relativo capitolo), sono importanti gli accertamenti che permettano una valutazione dello stress ossidativo, della infiammazione cronica di basso grado e delle vitamine ed oligoelementi necessari a contrastare queste situazioni patologiche.** A differenza della MCS la valutazione in seconda istanza dei polimorfismi predisponenti sembra meno importante dal punto di vista clinico.

**Comunque è indispensabile partire da una anamnesi approfondita e da una visita medica ampia che comprenda un esame neurologico, con valutazione dei tender points. Quanto esposto nella MCS può essere preso come esempio.**

## Diagnosi differenziale

**Malattie**

**Sintomi catteristici ed alterazioni che non sono presenti invece  
nella Fibromialgia**

**Artrite Reumatoide**

**Gonfiore delle articolazioni ed elevati valori di VES e PCR, Ac.  
Anticitrullina e Fattore reumatoide**

**Lupus sistemico eritematoso**

**Eritema cutaneo caratteristico, Sintomi sistemici (febbre e  
interessamento di cuore polmoni e cervello), Autoanticorpi**

**Polimialgia reumatica**

**Elevati valori di VES e PCR, Risposta immediata alla terapia  
Cortisonica**

**Polimiosite**

**Debolezza muscolare (almeno nelle fasi iniziali) con valori elevati  
di CPK ed alterazioni della Elettromiografia**

**Spondiloartrite**

**Gonfiore delle articolazioni periferiche, Lombalgia infiammatoria  
con valori elevati di PCR e VES**

**Ipotiroidismo**

**Anormalità dei valori della funzionalità tiroidea (TSH alto, FT3 e  
FT4 bassi)**

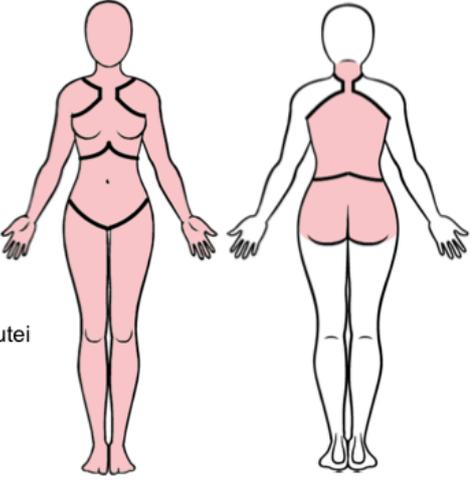
**Iperparatiroidismo**

**Ipercalcemia**

**Neuropatia**

**Deficit caratteristici sensitivi e motori con alterazioni EMG**

**(\*)**

<p><b>Criteria diagnostici AAPT* 2018</b></p>	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Testa</li> <li><input type="radio"/> Braccio Dx</li> <li><input type="radio"/> Braccio Sx</li> <li><input type="radio"/> Torace</li> <li><input type="radio"/> Addome</li> <li><input type="radio"/> Area Dorsale</li> <li><input type="radio"/> Area Lombare, Glutei</li> <li><input type="radio"/> Gamba Dx</li> <li><input type="radio"/> Gamba Sx</li> </ul> </div> <div style="flex: 2; text-align: center;">  </div> </div>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore diffuso, percepito in almeno 6 sedi corporee con un massimo di 9 possibili sedi coinvolte</li> <li>• Moderati o severi disturbi del sonno o della fatica</li> <li>• Il Dolore diffuso associato alla fatica o ai disturbi del sonno devono essere presenti per almeno 3 mesi</li> </ul>	<p>I pazienti sono invitati a segnare tra le zone evidenziate dei manichini a 2 viste, le aree in cui provano dolore (<b>ignorando le zone bianche</b>).</p>
<p><small><b>NB:</b> La presenza di un altro disturbo del dolore o sintomi correlati non esclude una diagnosi di FM. Tuttavia, una valutazione clinica è raccomandata per valutare qualsiasi condizione che potrebbe rendere pienamente conto dei sintomi del paziente o contribuire alla gravità dei sintomi.</small></p>	

\*ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT)

## Ipotesi patogenetiche

**Nella Fibromialgia ad essere alterato è quell'insieme di funzioni che devono percepire e classificare certi stimoli, decidendo se siano dolorosi oppure no.**

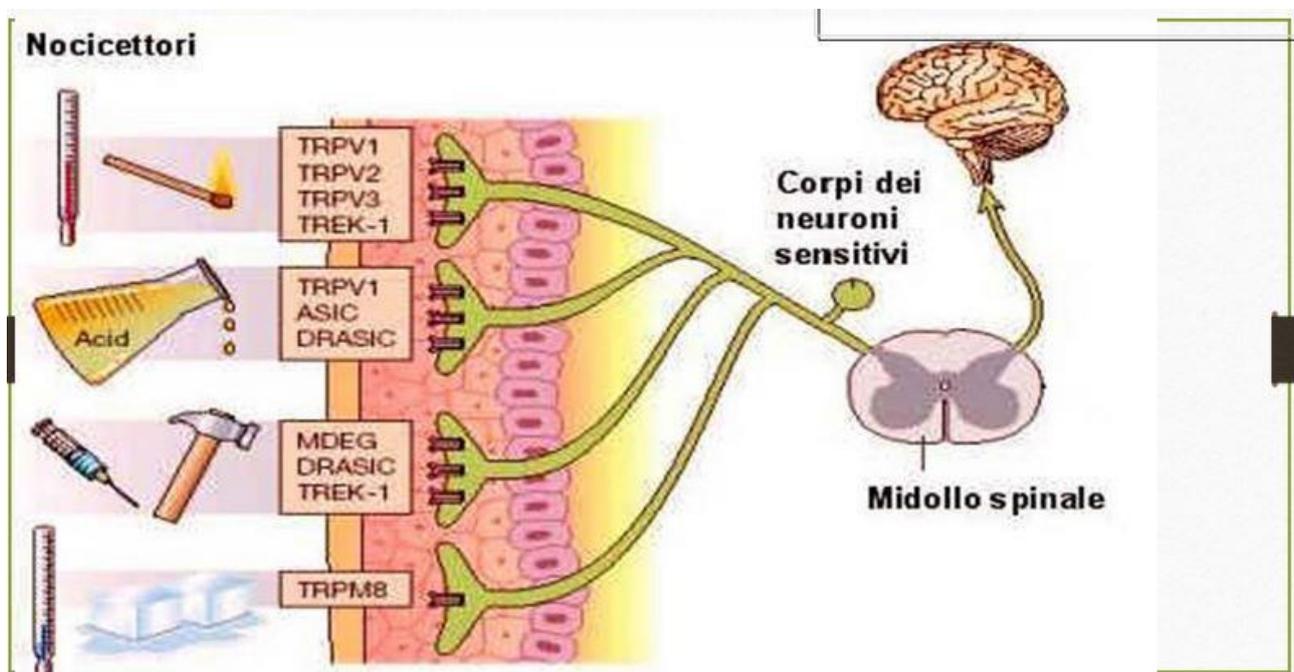
L'ipotesi più accreditata, non essendo stati riscontrati danni istopatologici tissutali alle biopsie muscolari ed articolari, è che questa disfunzione sia a livello del Sistema Nervoso, centrale o periferico. Succede quindi che lo stimolo esterno venga elaborato in modo diverso da quanto non avvenga normalmente.

**Il dolore del fibromialgico rientra quindi nella categoria del dolore neuropatico** che a sua volta può avere origine centrale (spinale o cerebrale) o da un nervo periferico.

Gli specialisti del settore definiscono il dolore cronico del fibromialgico un **Dolore Nociplastico**.

*Approfondimento per comprendere in cosa consiste il dolore nociplastico:*

si parte dal concetto di **Dolore Nocicettivo**, cioè quel dolore che sorge solitamente a seguito di un danno ad un tessuto non neurale, sede di nocicettori (recettori specifici per il dolore), che vengono attivati dal danno subito.



Si prosegue con la conoscenza di un meccanismo fisiologico di amplificazione del dolore, definito **Sensibilizzazione neurale**, finalizzato ad un comportamento protettivo che tutti assumiamo dopo un danno tissutale e che ha la funzione di protezione della parte danneggiata, per accelerarne la guarigione. In pratica il dolore di una zona traumatizzata è molto forte e impedisce la motilità permettendo così ai meccanismi di riparazione di agire in modo ottimale. È un evento temporaneo e fisiologico che dipende dal nostro sistema nervoso, centrale o periferico, che abbassa momentaneamente la soglia del dolore. Se invece di essere temporaneo diventa persistente, c'è la cronicizzazione del dolore. **La Sensibilizzazione neurale si manifesta dopo uno stimolo periferico traumatizzante acuto a carico dei nocicettori, oppure dopo una serie di stimoli periferici ripetuti.**

Arriviamo così alla Fibromialgia ed al **Dolore Nociplastico**: vi sarebbe quindi un'alterata nocicezione, cioè una attivazione del sistema nocicettivo con un alterato riconoscimento di stimoli vari, non dolorosi, che però vengono classificati come dolore, da parte di strutture centrali o periferiche del Sistema Nervoso. Quindi più che una patologia reumatica deve essere considerata una patologia neurologica.

*Approfondimento riguardo il fenomeno di Sensibilizzazione neurale*

**Nel Sistema Nervoso Centrale, dall'encefalo ai nocicettori, abbiamo delle vie di modulazione del dolore** che, semplificando, consistono in un **sistema anti nocicettivo discendente** che coinvolge neuromediatori come le Endorfine, la Serotonina e la Noradrenalina, che agiscono in vario modo, soprattutto a livello encefalico, e riguardano stimoli provenienti dalle corna posteriori del Midollo spinale, che vengono attenuati da questo sistema. Esiste poi invece un **sistema ascendente nocicettivo** il cui compito è quello di amplificare lo stimolo doloroso.

Quindi la **Sensibilizzazione Neurogena Centrale può coinvolgere entrambi questi sistemi con vari meccanismi**. Uno di questi è l'**attivazione dei recettori NMDA** dei quali si parla ampiamente nel capitolo riservato alla patogenesi della MCS (vedi pag. 72 e 73) e che nel caso della Fibromialgia prolungherebbe la stimolazione nocicettiva determinando ipersensibilità ed iperalgesia. Abbiamo già visto nel capitolo sull'MCS come **molti stimoli ambientali possono aumentare l'attività dei recettori NMDA delle cellule nervose attraverso la stimolazione dei recettori TRP**. Un altro ruolo importante è quello dei **neuropeptidi eccitatori nei confronti dei recettori NMDA come il Glutammato e la Sostanza P (\*)**. Altri meccanismi riguarderebbero invece l'inibizione di neuromediatori con effetto inibitorio sulle corna posteriori e quindi sul sistema anti nocicettivo.

Questo fenomeno di attivazione dei recettori NMDA (con stress ossidativo e infiammazione cronica di basso grado) assieme ad altri fenomeni come il **Potenziamento a lungo termine** (vedi patogenesi della MCS), che rende le sinapsi più recettive, sono responsabili dell'estrema sensibilità del paziente fibromialgico, che percepisce come dolorose anche semplici stimolazioni, come innocui tocamenti (Allodinia). Vari stressors sono in grado di attivare la sindrome da sensibilizzazione centrale: traumi fisici, Distress psicologici (mobbing, vessazioni, abusi, bullismo, sindrome da stress post traumatico...), eventi catastrofici (guerra, pandemia, terremoto), infezioni (malattia di Lyme, Epstein-Barr virus, febbre Q, infezioni delle vie respiratorie superiori...), sindromi dolorose periferiche, farmaci, vaccini, alterazioni ormonali come l'ipotiroidismo.

L'ipotesi più accreditata riguardo il dolore cronico nella Fibromialgia è che possa essere generato dalla combinazione di 2 meccanismi, uno detto *bottom-up* cioè dalla periferia al Sistema Nervoso Centrale e l'altro top-down dal Sistema Nervoso centrale alla periferia e ciò comporta che un dolore psicologico, per esempio da stress, possa in vario modo congiungersi con un processo fisico infiammatorio o degenerativo, probabilmente innescato dalla infiammazione cronica di basso grado.

Esistono anche ipotesi che propendono per un'alterazione a partenza dei nervi periferici, causata da noxae pseudo infiammatorie, con liberazione di mediatori dell'infiammazione capaci di stimolare persistentemente i nocicettori, oppure malformazioni anatomiche con connessioni tra fibre sensitive, motorie o simpatiche.

**Concludendo possiamo dire che l'Iperalgesia e l'Allodinia, caratteristiche della Fibromialgia, sono conseguenze della Sensibilizzazione neurogena centrale.**

**Gli altri sintomi principali presenti nella Fibromialgia come le alterazioni del sonno, dello stato cognitivo e del tono dell'umore sarebbero da mettere in correlazione ad alterazioni della connettività tra le varie aree cerebrali (le cosiddette reti neurali cerebrali)**. Queste consistono nell'alterazione del Default mode Network o del Take positive Network. **Cosa sono?**

Il **Default mode Network** è lo scambio di informazioni tra aree cerebrali quando il cervello è a riposo, o meglio quando non è concentrato ed impegnato in un tipo di attività esterna. È quindi uno stato vigile di riposo.

Il **Take positive Network** è il modo in cui il cervello si attiva per eseguire un'azione, cioè lo scambio di informazioni tra specifiche aree cerebrali quando l'individuo è impegnato, e quindi concentrato, in un tipo di attività orientata ad un determinato obiettivo.

Questi 2 modi sono quindi **2 modalità differenti di organizzazione delle connessioni tra le aree cerebrali** e sono ben distinti: quando io sono a riposo ho alcune aree connesse e quando sono in attività ho altre aree connesse.

Oltre a questi due modi c'è poi il **Network della Salienza** un ulteriore modello di organizzazione delle reti neurali che viene messo in atto quando è particolarmente impegnata l'**attenzione**.

**Nel paziente con Fibromialgia sarebbe alterato il Default Network con iperconnessioni che causano una sorta di "ruminazione" del pensiero (tipico del paziente depresso o con dolore cronico) e il Network dell'attenzione con una costante ipervigilanza sulle sensazioni afferenti.**

### **Altre caratteristiche riscontrate in vari studi su pazienti fibromialgici**

Riscontro strumentale (RMN funzionale) di una maggiore attivazione delle aree normalmente interessate dal processamento del dolore e di altre aree come il sistema limbico.

I pazienti con Fibromialgia hanno minore materia grigia nelle aree corticali o sub corticali deputate a processare gli stimoli, ma non è stato possibile appurare se questo fenomeno sia antecedente o conseguenti all'insorgere della malattia.

Nel Liquido cefalo rachidiano dei fibromialgici c'è una maggiore concentrazione di Sostanza P rispetto ai controlli.

Sempre nel liquido cefalo rachidiano dei fibromialgici c'è una maggiore concentrazione di oppioidi endogeni, ma è stata riscontrata una minore capacità legante al loro recettore e questo, assieme ad una minore attività di Serotonina e Noradrenalina, sarebbe responsabile di una cattiva modulazione della via discendente anti nocicettiva. È stato riscontrato invece un aumento del Glutammato, neuro mediatore della via ascendente eccitatoria dello stimolo nocicettivo.

(\*) Esiste un animale unico nel suo genere, la cosiddetta Talpa nuda o heterocephalus glaber, che vive in africa e che ha come caratteristica di non avere recettori cutanei per la Sostanza P. Ciò lo rende insensibile al dolore e, poiché la Sostanza P riguarda anche la percezione della temperatura, è l'unico mammifero a sangue freddo.

### **Predisposizione alla Fibromialgia**

Sono sicuramente presenti delle **Basi genetiche** perché è presente **una familiarità alla malattia** e nelle famiglie dove è presente sono presenti anche disturbi dell'umore e dell'ansia.

Sono probabilmente collegate a Polimorfismi di geni che in qualche modo influenzano le vie nocicettive, a cominciare dai geni relativi ai recettori della Serotonina e della Noradrenalina e dei cannabinoidi:

- HTR2A-serotonin receptor 2A, serotonin transporter gene (5-HTT), serotonin receptor subunità SLC6A4-serotonin transporter gene, per quanto riguarda i geni relativi all'azione della Serotonina.
- Catecol-O-metiltrasferasi (COMT), b2 adrenergic receptor gene (ADRB2), per quanto riguarda il metabolismo e la funzionalità delle catecolamine.
- Transient receptor and the vanilloid channel 2 gene (TRPV2), per quanto riguarda la funzionalità

di alcuni nocicettori.

- TAAR1 trace amine-associated receptor gene, collegato alla funzionalità di diversi neuromediatori, in particolare della Dopamina.
- MCH class I e II relativi agli antigeni di istocompatibilità, che sono stati associati alle situazioni di dolore cronico.

Oltre ai fattori Genetici sono sicuramente in causa i **fattori ambientali** elencati in vari capitoli di questa dispensa che possono agire **a livello periferico** sui nocicettori con sostanze ad effetto algogeno, come le sostanze pro infiammatorie locali, ad esempio prostaglandine e leucotrieni provenienti da Eicosanoidi pro infiammatori o da sostanze prodotte dal sistema immunitario nei processi di neuroinfiammazione. I fattori ambientali, come l'intossicazione cronica da parte di sostanze chimiche come pesticidi, fertilizzanti, metalli pesanti, prodotti inquinanti chimici di varia natura, alimentazione compresa, possono agire a vari livelli causando stress ossidativo, infiammazione cronica di basso grado e mitocondriopatia con accumulo di acido lattico per il rallentamento della produzione di energia con il ciclo di Krebs e la fosforilazione ossidativa. Anche l'accumulo di acido lattico potrebbe essere una concausa concomitante dei sintomi muscolari correlati alla Fibromialgia.

Sono state fatte altre ipotesi come infezioni periferiche che hanno funzionato da fattore scatenante, o la presenza di autoimmunità, o alterazioni del Microbiota.

Tra i meccanismi con azione periferica si annovera anche la Neuropatia a piccole fibre, patologia non specifica per la Fibromialgia, ma importante perché presente in circa il 50% dei pazienti fibromialgici sottoposti a biopsia cutanea. Consiste in una diminuzione del diametro dell'assone rispetto ai controlli. Clinicamente si manifesta per lo più con parestesie, disestesie, bruciori cutanei e sintomi autonomici.

Il principale **fattore ambientale di origine centrale è lo stress** e quindi tutte le cause ambientali che possono determinarlo.

Non è infrequente notare che molti pazienti associano l'esordio della malattia con un fatto scatenante particolarmente stressante (divorzio, trasloco, problema lavorativo, per esempio). A conferma abbiamo che c'è una maggiore incidenza della malattia tra i reduci di guerra o tra pazienti che hanno subito traumi, vessazioni o abusi. Nel capitolo Genetica ed Epigenetica ho evidenziato che una riduzione nel sangue della MECP2, Metil CpG binding protein 2, proteina capace di legare selettivamente il DNA metilato e di reprimerne la trascrizione, è presente in persone, soprattutto donne, che, durante l'infanzia o l'adolescenza, abbiano vissuto esperienze particolarmente avverse. Questo calo provocherebbe più facilmente patologie.

Nello stress c'è poi l'alterazione di vari meccanismi che regolano l'omeostasi tra vari organi, dei quali il più conosciuto è l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni, mentre meno conosciuta è la perdita di equilibrio tra il sistema autonomo ortosimpatico ed il parasimpatico.

Oltre ai fattori genetici ed ambientali nei pazienti fibromialgici si nota una **minore Resilienza**, cioè il modo di reagire alle situazioni avverse è veramente carente e forse ciò è collegato alle esperienze stressanti di cui si è parlato, o forse è dovuto ad altri fattori inerenti il funzionamento del Sistema Nervoso Centrale.

Tutti gli operatori che trattano i pazienti con Fibromialgia ritengono che sia molto importante agire con delle strategie di coping (= modo di reagire alle situazioni avverse) per far uscire il paziente dalla convinzione che "non esiste nulla per possa alleviare il mio terribile dolore" per farlo entrare in una fase attiva dove "per quanto terribile sia il dolore ci sono delle cose che posso fare per renderlo più

soportabile". In tal senso è utile la **Psicoterapia Cognitivo Comportamentale** che può aumentare la Resilienza del paziente.

Il **Catastrofismo**, caratterizzato da un assoluto ripiegamento su sé stesso del paziente, che dà un'importanza esagerata ad ogni sintomo amplificandolo, è spesso presente in varia misura nel paziente fibromialgico.

La **Depressione** infine è il sintomo più controverso, perché è maggiormente diffusa tra i pazienti con Fibromialgia, ma lo è anche tra i pazienti con dolore cronico infiammatorio. Purtroppo la Depressione può favorire la Sensibilizzazione centrale. D'altra parte il dolore cronico può comportare cambiamenti dell'umore che portano alla Depressione. I sintomi somatici della depressione possono sommarsi a quelli della Fibromialgia.

Le gravi alterazioni della **qualità del sonno** possono essere conseguenti alla percezione del dolore, ma anche viceversa, tanto che il miglioramento della qualità del sonno può ridurre Dolore ed Astenia.

## Comorbilità

La Fibromialgia si può associare a Sensibilità Chimica Multipla, Sindrome della stanchezza cronica, Sindrome dell'intestino irritabile, Sindrome della vescica irritabile, Sindrome delle gambe senza riposo, Sindrome secca, Instabilità vasomotoria autonoma con ipotensione, Malattie autoimmunitarie, Depressione, Celiachia, Spasmofilia, Neuropatie periferiche soprattutto causate da alterazioni della guaina mielinica, come la malattia di Guillan Barré o neuropatie carenziali relativamente a Vitamine B1, B6, B12, Ipotiroidismo.

## Terapia della Fibromialgia

- Un primo concetto importante è che **non esiste una sola terapia per un unico paziente**. La terapia deve essere personalizzata in relazione alla sintomatologia ed alle caratteristiche personali. Prima di parlare di terapia bisogna parlare di **Qualità di Vita, di solito pessima nel paziente fibromialgico, e l'obiettivo della terapia non è la remissione clinica, molto difficile, ma il recupero di una qualità di vita accettabile in tutte le sue componenti**. Questo è naturalmente l'obiettivo del Medico in tutte le patologie croniche, ma nel paziente fibromialgico ciò è più difficile, perché è più difficile instaurare una relazione di empatia tra malato e curante. A mettere in difficoltà il Medico ed a condizionarlo è spesso il modo di relazionarsi del paziente fibromialgico, che è dovuto alle caratteristiche della malattia. È un paziente ad alta richiesta di intervento, alta domanda di accertamenti e visite specialistiche, spesso ansioso e per questo portato all'ipocondria, talvolta al catastrofismo, e spesso prevenuto nei riguardi dei farmaci ritenuti pericolosi o inefficaci. C'è quindi tutto un aspetto psicologico importante da gestire o in prima persona o con l'aiuto di uno psicologo.
- **Gli obiettivi da concordare con il paziente saranno: la riduzione del dolore con l'interruzione del circolo vizioso dolore-inattività-dolore, il miglioramento dei sintomi principali e quindi il miglioramento della qualità di vita. Il percorso educativo deve durare a lungo, dai 3 ai 6 mesi, e deve riguardare la percezione del dolore, i disturbi del sonno e l'astenia** perché sono gli aspetti che condizionano moltissimo la vita familiare e lavorativa del paziente fibromialgico. L'inserimento del paziente in **Associazioni di malati di Fibromialgia** ha il vantaggio di permettere interventi educativi di gruppo, con il confronto dei pazienti tra loro e con lo Psicologo ed il Reumatologo. **Gli aspetti chiave di questi interventi sono: A) la condivisione della presenza di sofferenza e dolore del paziente per un reale problema di salute, non immaginario B) L'assenza di evidenze cliniche di infiammazione (anche**

se è presente l'infiammazione cronica di basso grado) C) Il ruolo dello stress che condiziona sonno, tono dell'umore, percezione del dolore. D) Il ruolo del sonno ed i relativi disturbi che conseguono alla sua alterazione. E) La prognosi ed il piano di cura da intraprendere con la condivisione degli obiettivi a breve, medio e lungo termine. F) La capacità di adattamento del paziente ai problemi e le possibili strategie di coping da attuare. Calare questi aspetti nella realtà quotidiana del paziente non è facile e non può avvenire alla stessa maniera per tutti i pazienti. Il paziente Fibromialgico ha bisogno di regolarizzare gli orari della giornata spezzando la giornata in vari momenti (sonno, riposo, attività muscolare) e questo in modo da ottenere la migliore qualità di vita sia in ambito lavorativo che familiare, che interpersonale. Ogni paziente troverà quindi la propria strategia che potrà essere variata nel tempo, con il miglioramento delle performance.

## Il Trattamento non Farmacologico

- La **TERAPIA NON FARMACOLOGICA** è il punto di partenza imprescindibile. Tre sono i capisaldi della **TERAPIA NON FARMACOLOGICA** riconosciuti come validi

### **EDUCAZIONE**

### **ESERCIZIO FISICO**

### **TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE**

La terapia del paziente fibromialgico è quindi sostanzialmente multimodale ed implica l'intervento di varie figure professionali. Gli aspetti per i quali è utile coinvolgere altri professionisti sono quello **psicologico, fisiatrico-fisioterapico e nutrizionale**. L'optimum sarebbe una **equipe di specialisti** che collaborino tra loro, ma raramente è possibile. Per il paziente è molto difficile usufruire di specialisti nei vari settori, dato che la malattia non è riconosciuta con un codice di esenzione dalla spesa sanitaria e quindi il costo è troppo alto da sostenere, inoltre è spesso difficile reperire esperti del settore sensibili alle problematiche del paziente fibromialgico. Il Medico curante deve quindi essere in grado di suggerire gli specialisti esperti, aiutato in questo dalle associazioni di malati, ma dovrebbe essere anche in grado di dare tutti quei suggerimenti psicologici, fisiatrici e nutrizionali a chi non può essere preso in cura dai vari specialisti. **Per questo motivo in appendice al capitolo allego del materiale utile al medico curante che si trova nella difficile situazione di dover gestire da solo il paziente fibromialgico.** Ci sono Regioni che hanno percorsi appositi per la cura della Fibromialgia, con centri di riferimento, ma attualmente l'assistenza specifica in Italia è a macchia di leopardo. Prendiamo ora in considerazione i 3 aspetti principali della terapia non farmacologica.

- **L'EDUCAZIONE**

**Per coinvolgere il malato e stabilire l'alleanza medico-paziente la PRIMA e più importante FASE della terapia è quella EDUCAZIONALE.** È importante che il Medico aiuti il paziente a comprendere la propria malattia, i suoi sintomi, le sue basi e le strategie da attuare soprattutto per comprendere come il dolore che la caratterizza e la rende invalidante (perché porta il paziente ad autolimitarsi) non sia correlato ad una infiammazione (anche se è presente una infiammazione cronica di basso grado conseguente allo stress ossidativo). Di conseguenza autolimitare il movimento è estremamente controproducente, perché aumenta la contrattura, la rigidità e l'astenia muscolare. Per fare questo **il paziente deve essere motivato**, deve conoscere, per quanto la sua cultura lo consenta, le varie ipotesi patogenetiche per arrivare a discernere tra il quadro patologico "reale" e quanto eventualmente possa essere derivato da una "costruzione immaginaria", conseguenza di un apprendimento errato (internet o passaparola). Fatto questo **si valuta con il paziente cosa sia necessario fare e cosa sia in grado di fare in quel particolare momento della malattia, ricordandogli che la malattia è cronica e non si può guarire, ma si può migliorare la qualità della vita. Deve comprendere che per migliorare è indispensabile si adatti alla situazione, abbandonando gli atteggiamenti catastrofici, e collabori con il Medico curante**

**considerandolo il suo migliore alleato.** In questa fase sono molto utili anche i consigli relativi a migliorare l'addormentamento. Succede spesso che il ruolo del medico curante venga assunto dal Reumatologo, perché è ancora oggi lo specialista che per primo formula la diagnosi di Fibromialgia, dando così al paziente una vera dignità di malato, mentre precedentemente era spesso considerato un ipocondriaco-depresso. Nella fase educativa è utilissimo suggerire al paziente di contattare **un'associazione locale di malati fibromialgici**, perché ciò permette al paziente di non sentirsi solo ed isolato, gli consente di apprendere anche delle strategie nell'ambito lavorativo e familiare ed infine può usufruire di agevolazioni e convenzioni con gli specialisti del settore. In questa fase bisogna far passare l'informazione che la qualità della vita del fibromialgico è pessima soprattutto in relazione all'**ATTIVITA' FISICA**, perché il paziente ha paura di accentuare il dolore con il movimento.

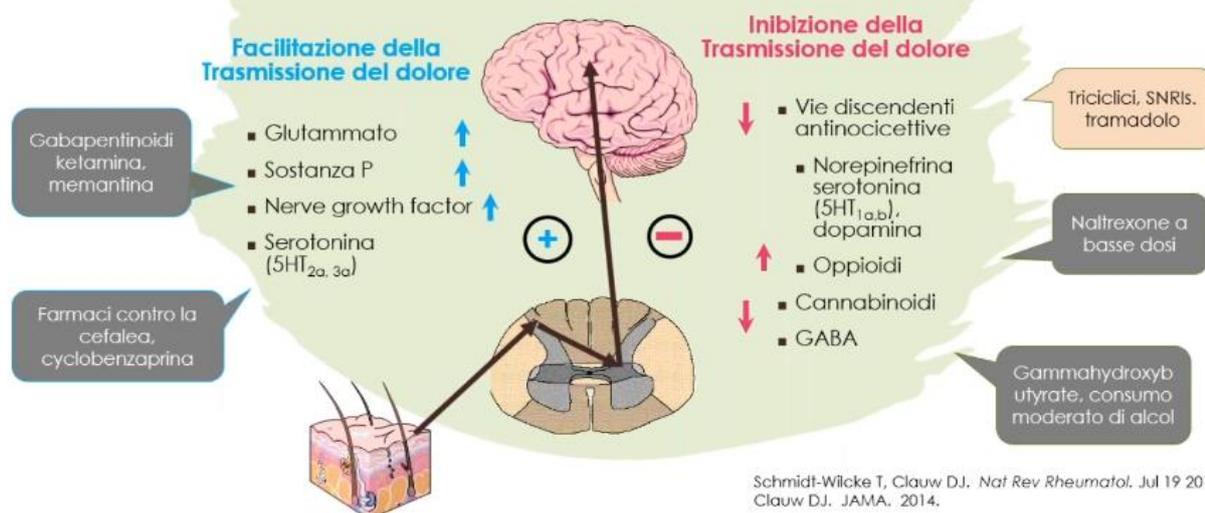
- **L'ATTIVITA' FISICA**

**Il curante deve insistere sul fatto che il miglioramento passa soprattutto attraverso il MOVIMENTO**, perché bisogna recuperare la qualità di vita riprendendo le funzioni motorie autoridotte a causa del male. Ci sono evidenze che nel paziente Fibromialgico l'esercizio fisico **migliora la performance personale, migliora la tolleranza allo sforzo e aumenta il rilascio di endorfine che inibiscono il dolore.** Da studi sperimentali sui topi si è visto che **l'attività fisica gradita migliora l'attività sinaptica in alcune zone cerebrali come ippocampo e corteccia, migliorando la memoria e le funzioni cognitive.** Lo scopo della terapia è quello di **interrompere il circolo vizioso dolore-inattività-dolore** anche se spesso non è possibile puntare fin dall'inizio delle cure su questo aspetto motorio, soprattutto se c'è una forte astenia. Si inizia quindi con un piano di esercizi molto blando e graduale, in attesa che il miglioramento di altri aspetti, come della qualità del sonno e del dolore, permettano di intensificare l'aspetto motorio. Spesso ci si pone il problema di quale sia l'attività fisica adatta. Almeno nelle fasi iniziali dovrà essere **a bassa intensità e pianificata.** Un altro aspetto importante è che sia **ripetitiva e che entri a far parte dello stile di vita.** Sono da consigliare il **camminare, il Tai chi, lo Yoga e, per chi è già esperto, il nuoto.** Bisogna contemporaneamente **valutare sempre l'aspetto nutrizionale** e correggere con una adeguata alimentazione, con cibi a valenza non infiammatoria, sia un eventuale obesità che un sottopeso. In appendice è presente vario materiale, in particolare il "Programma di Ricondizionamento fisico in attesa di iniziare un programma più specifico con il fisioterapista" nel quale si entra in dettaglio su come attuare questo aspetto. Al movimento è ovviamente abbinato il riposo. Molti pazienti con Fibromialgia, soprattutto se lavorano, hanno bisogno di spezzare la giornata con un congruo periodo di riposo, durante il quale sono utili gli esercizi di rilassamento. La situazione personale di ogni paziente deve essere attentamente studiata perché, a seconda delle varie fasi della malattia, cioè se iniziale o avanzata, possono essere molto utili degli **interventi fisioterapici mirati**, da parte di specialisti che si occupano di questa malattia. La **Balneoterapia in acqua termale** è comunque considerata un ausilio utile.

- **LA PSICOTERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE**

Le tecniche usate nella Terapia cognitivo comportamentale sono quelle più indicate per il paziente fibromialgico. **La loro finalità consiste nell'individuare i pensieri negativi che si accompagnano al dolore e nell'individuare le strategie comportamentali per contrastare i pensieri negativi, elaborando delle strategie adattive.** Si tratta di una terapia abbastanza breve di 6-12 mesi, utile per quasi tutti gli aspetti della malattia. **Tecniche di adattamento e tecniche di rilassamento** aiutano a migliorare l'ansia, il tono dell'umore, la depressione, l'insonnia e contribuiscono a ridurre il dolore ed il livello di disabilità. Le tecniche aumentano la resilienza del paziente riducendo la tendenza al catastrofismo. Nelle associazioni di malati sono spesso proposti anche cicli di Mindfulness, una specie di blanda psicoterapia utile a spostare l'attenzione sugli aspetti positivi quotidiani ed ha un effetto antistress.

# Trattamento del dolore cronico: basato sul meccanismo patogenetico



## Il Trattamento Farmacologico

- Tutte le linee guida sono concordi nel raccomandare l'intervento farmacologico solo quando gli interventi educazionali e di aumento dell'attività fisica dovessero fallire, o in caso di situazioni dolorose avanzate e gravi. Questo perché la risposta agli analgesici è molto scarsa con solo un 20-30 % di miglioramento, e gli effetti collaterali dei farmaci potrebbero sommarsi a quelli della Fibromialgia rendendo il quadro clinico più complicato. Quindi la **terapia del dolore** dovrebbe sempre seguire alla modifica dello stile di vita, anche se non è sempre possibile attendere. **Bisogna evitare i farmaci oppioidi** perché non funzionano e quindi possono solo peggiorare la situazione con gli effetti collaterali avversi. Cominciamo con l'elenco dei farmaci usati per dare poi delle direttive su come usarli ed associarli.
- **Paracetamolo, ma solo se associato al Tramadolo.** (nome dell'associazione Patrol: 37,5 mg di Tramadolo + 325 mg di Paracetamolo, 2 cpr die)). Ricordare sempre che il paracetamolo può essere epatotossico (maggiormente in alcuni soggetti) soprattutto in caso di dosaggio alto e terapie prolungate, e ciò è più frequente nell'uso da solo con dosaggi di 1000 mg 2-3 volte die. L'antidoto è l'acetilcisteina, precursore del Glutatione, nostro principale antiossidante, che viene depauperato dal paracetamolo.
- **Tramadolo.** Si usa da solo o in associazione con il Paracetamolo. Il dosaggio è generalmente di 50 mg (1 cpr o 20 gtt) 4-6 volte die fino ad un massimo di 400 mg die oppure le compresse a lento rilascio da 100-150-200 mg ogni 8-12 ore (Contramal RP). È un farmaco di derivazione oppioide, ma è l'unico oppioide che ha qualche efficacia nella Fibromialgia. Ha un'azione mista centrale sui recettori della morfina, ma 600 volte inferiore, mentre l'azione periferica blocca la ricaptazione della noradrenalina e incrementa l'azione della serotonina. Deve essere usato a dosaggio ridotto in pazienti con manifesta riduzione della funzionalità epatica o renale, in questi casi bisogna allungare il tempo tra le somministrazioni. Da evitare in pazienti con insufficienza respiratoria, rischio suicidario o con pregresse convulsioni. Come tutti gli oppiacei può dare assuefazione.
- **Amitriptilina (Laroxil).** È un antidepressivo di vecchia generazione con effetto sul sonno, sul dolore ed un po' sulla fatica nel 20-30% dei fibromialgici, con risposta abbastanza rapida nell'arco di 2-3 settimane, ma con efficacia di breve durata. Vengono consigliati dosaggi abbastanza bassi non superiori

ai 25 mg (5 gocce equivalgono a 10 mg, quindi 10 gocce 20 mg ed una goccia 2 mg) da somministrare alla sera prima di coricarsi. È controindicato in caso di glaucoma, ipertrofia prostatica, malattie epatiche, insufficienza cardiaca, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca, nel periodo di recupero post infarto, in caso di precedenti crisi epilettiche e di rischio suicidario. Può causare facilmente secchezza delle fauci ed inoltre alterazioni pressorie, alterazioni della glicemia, reazioni maniacali. Quindi devono essere effettuati abbastanza frequentemente controlli della pressione arteriosa, della glicemia, della funzione epatica e renale. Durante l'assunzione bisogna evitare vino ed alcolici, farmaci anticolinergici, L. Dopa. Si raccomanda poi una particolare attenzione in caso di contemporanea assunzione con simpaticomimetici (asma) e sedativi.

- **I farmaci antidepressivi vengono usati nella terapia del dolore perché inibiscono la reuptake (riassorbimento) della serotonina e noradrenalina a livello sinaptico, potenziando la loro attività nel SNC con miglioramento della modulazione delle vie discendenti inibitorie del dolore.**  
**La Duloxetina da 30 o 60 mg (Cymbalta) assieme a Venlafaxina e Paroxetina** sono approvati da FDA ed EMEA per la terapia del dolore. La Duloxetina è la più usata, perché ritenuta lievemente superiore alle altre ed al placebo. Non è efficace sulla fatica e con efficacia uguale al placebo per quanto riguarda il sonno. I principali effetti collaterali sono la nausea, la stipsi, la secchezza delle fauci, il mal di testa, la sonnolenza, le vertigini e l'insonnia. Bisogna fare molta attenzione alla **Sindrome Serotoninergica**, dovuta cioè ad un esagerato aumento della serotonina circolante, che si manifesta soprattutto in pazienti predisposti o a seguito di dosaggi eccessivi o della somma di più farmaci in grado di aumentare la serotonina circolante. Si manifesta di solito in maniera acuta con vampate, sudorazione, tremore, agitazione, nervosismo, febbre, insonnia, mioclono, convulsioni, diarrea, midriasi, iperreflessia, aumento della pressione arteriosa. **Con la Duloxetina si inizia di solito con 1/2 cpr da 30 mg al mattino e dopo 1 settimana si passa al dosaggio di una compressa. Il miglioramento dovrebbe manifestarsi dopo 4-6 settimane ed è quindi necessaria una rivalutazione. Il dosaggio normalmente usato nel dolore neuropatico è di 60 mg die**, ma si può aumentare. È controindicata in pazienti epatopatici o in associazione con farmaci metabolizzati dal Citocromo P450, come ciprofloxacina, enoxacina ecc. Bisogna fare particolare attenzione nei pazienti con tendenze suicidarie e iponatremia. L'associazione con Trazodone, Tramadolo, Metoclopramide o altri potrebbe facilitare la Sindrome Serotoninergica. Non associare ad integratori contenenti Hypericum (Erba di S. Giovanni), vino ed alcolici. Attenzione alla contemporanea assunzione di sedativi. La sospensione deve essere graduale, nell'arco di 2-3 settimane se l'assunzione era stata superiore ai 2 mesi, per evitare la sindrome da astinenza.
- **Farmaci sedativi ipnotici**  
Poiché il sonno disturbato è uno dei principali sintomi della Fibromialgia ed il sonno è indispensabile per le capacità cognitive e la riparazione del danno muscolare, trovano spazio i farmaci sedativi ipnotici come il Zolpidem, risultato abbastanza efficace nel fibromialgico, e gli antidepressivi a basse dosi come l'Amitriptilina ed il Trazodone.
- **Miorilassanti**  
Molto usati in Fibromialgia per contrastare la contrattura muscolare, agendo a livello centrale con il blocco dei neuroni polisinnaptici del midollo spinale e con altri meccanismi. Nella Fibromialgia vengono usati a basso dosaggio perché favoriscono il rilassamento muscolare e migliorano il drenaggio dell'acido lattico. Si tratta di farmaci con varie controindicazioni in caso di pregresse patologie e somministrazione concomitante di altri farmaci. Come effetti collaterali possono dare sedazione, vertigini, visione offuscata, confusione, allucinazioni, nausea e vomito. Vengono usati a basso dosaggio alla sera, non troppo tardi. **Ciclobenzaprina** (Flexiban cpr 10 mg) 1 cpr alla sera per esempio. Ha una struttura simile agli antidepressivi triciclici ed una tollerabilità scarsa. **Tizanidina** (Sirdalud cpr 2 mg) 1 compressa alla sera, migliora il sonno ed il dolore. **Eperisone** (Expose 50 mg cpr) una compressa alla sera.
- **Gabapentinoidi**  
Il Gabapentin 80-2400 mg e soprattutto il Pregabalin 600 mg sono farmaci registrati come anticonvulsivanti per l'epilessia e quindi sono off label se usati nella Fibromialgia, di solito come 2°

scelta. Vengono usati a dosaggi frazionati crescenti. Come effetto collaterale possono dare vertigini e sedazione. Attenzione alle giovani donne perché possono dare aumento di peso.

- **Cannabinoidi**

Non c'è accordo unanime tra gli specialisti che si occupano di Fibromialgia sull'uso dei farmaci cannabinoidi, ma è prevedibile che il loro uso sia sempre più diffuso, compatibilmente alle norme di prescrizione ed erogazione. Agirebbero sui recettori del sistema endocannabinoide endogeno, un importante sistema di comunicazione tra le cellule, molto presente nel Sistema Nervoso Centrale, con vari effetti finalizzati all'omeostasi interna dell'organismo. Tra questi effetti c'è anche la modulazione del dolore. Esistono delle sostanze endogene, endocannabinoidi, che agendo su appositi recettori presenti nel Sistema Nervoso Centrale, CB1 e CB2, avrebbero un'azione di neuro protezione attraverso il rilascio dei neurotrasmettitori, che evitano la sovra stimolazione. Quando un neurone è molto attivo rilascia endocannabinoidi, che reprimono l'impulso di eccitazione sul neurone. Come terapia vengono suggeriti cannabinoidi di uso sintetico. L'esperienza è indispensabile e quindi non sono indicati per l'uso da parte del Medico pratico. Vengono prescritti dallo specialista.

- **Sono poi particolarmente usati alcuni integratori.** Principalmente sono **l'acido alfa lipoico** e la **Palmitoiletanolammide PEA.**

**L'acido alfa lipoico** (Alanerv), molecola di piccole dimensioni che passa la barriera ematoencefalica ed agisce quindi sia a livello periferico che centrale. Ha un effetto di inibizione del fattore di trascrizione NF-kb con azione quindi di inibizione sulla infiammazione, soprattutto a livello delle cellule della Microglia del Sistema Nervoso Centrale, riducendo la produzione di Citochine pro infiammatorie. Ha inoltre un potente effetto antiossidante stabilizzando le membrane cellulari e mitocondriali.

**la Palmitoiletanolammide PEA** è un fattore fisiologico endogeno molto presente nel SNC ed entra in gioco nella modulazione del dolore ed in molte altre attività cellulari. Ha attività antiinfiammatoria, mediata dal legame con un recettore nucleare PPAR- $\alpha$ , che è un regolatore del gene che controlla l'infiammazione, attraverso l'inattivazione della cascata del fattore NF-kB, elemento chiave nella trascrizione dei geni codificanti per i mediatori pro infiammatori (citochine, linfocine, monossido d'azoto). Limita quindi l'attivazione delle cellule della Microglia a livello del midollo spinale e riduce la neuroinfiammazione. Avrebbe anche un effetto antiinfiammatorio sui mastociti evitando la liberazione di sostanze vasoattive ed algogene con riduzione della sensibilizzazione periferica dei nocicettori, mentre a livello centrale avrebbe un'azione cannabinoide-simile, attivando il recettore cannabinoide CB2. Può essere usata da sola, ma più spesso viene usata in associazione con il **Magnesio** che viene considerato un oligoelemento fondamentale nella cura dello stress ossidativo, assieme a Zinco e Selenio. Normast 600 mg cpr contiene PEA mentre e Peamag 600 mg e 1200 mg contengono PEA e Magnesio; sono entrambi integratori costosi, per questo motivo uno dei vantaggi dell'adesione ad associazioni di malati di Fibromialgia è la possibilità di sconti con l'acquisto di grandi quantità in associazione con altri pazienti.

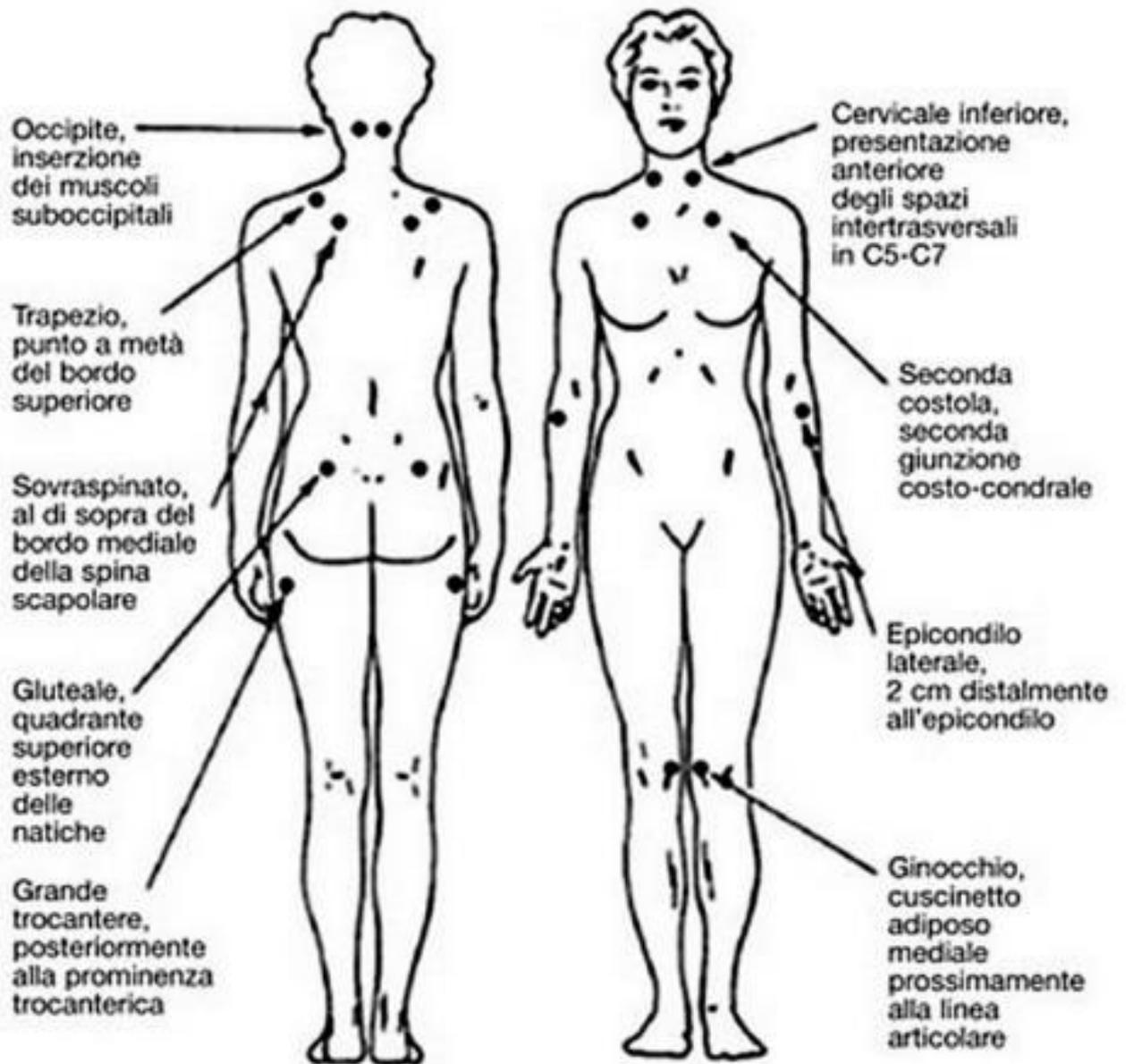
Molto usati sono anche gli altri **antiossidanti, come la Vitamina C e l'enzima Q10**, un integratore adatto alle mitocondriopatie e quindi da usare dove prevale la facile faticabilità. Con sintomi neurologici o muscolari è utile la **L-carnitina (Nicetile da 500 mg cpr)** e il **Calcio associato alla Vitamina D** sono utili per contrastare gli effetti osteoporotici secondari allo scarso movimento. Per migliorare la qualità del sonno viene usata **la Melatonina**, da sola o in associazione di sedativi ipnotici. Infine, per combattere la **depressione ed i disturbi cognitivi viene usata la S-adenosilmetionina SAME (Samyr)**. Nell'alimentazione si possono aggiungere la **curcuma** come antiinfiammatorio e il **tè verde** come antiossidante. Come fitoterapici vengono usati **l'Uncaria tomentosa e la Bromelina**.

- Tra le **terapie complementari sono segnalati i risultati positivi dell'Agopuntura** sui vari aspetti della malattia: dolore, sonno ed affaticamento ed il **Biofeedback**.

Infine si segnala che, basati sulla neuro plasticità del Sistema nervoso centrale, vi sono anche dei **percorsi di rieducazione neuronale** che hanno il compito migliorare e ripristinare la normale connettività delle connessioni cerebrali riguardanti l'elaborazione del dolore.

# Appendice

## Schema utile per rilevare i Tender points



## **Programma di Ricondizionamento fisico in attesa di iniziare un programma più specifico con il fisioterapista**

Punti fondamentali a cui ispirarsi

- L'attività fisica è il cardine fondamentale per migliorare la qualità della vita. Nel caso del paziente fibromialgico l'attività fisica adatta è quella aerobica. Nell'attività aerobica il lavoro muscolare è tale per cui i muscoli utilizzano ossigeno, carboidrati e grassi (nuoto, camminata veloce, Cyclette ecc.) Nell'attività anaerobica l'intensità del lavoro muscolare è tale da comportare l'utilizzazione soprattutto di zuccheri con scarsa resa di ATP, in assenza di ossigeno e facile affaticamento.
- Con l'attività fisica costante si migliora il dolore, la rigidità, in parte l'astenia, ma anche il sonno.
- L'attività fisica può essere fatta autonomamente, ma è consigliato, ove è possibile, e dopo il periodo iniziale di ricondizionamento, attività come lo yoga, il Tai chi, il nuoto, la bicicletta, esercizi in acqua riscaldata 34° o termale, accanto alla più semplice e tradizionale passeggiata. Inoltre alcune modalità dell'attività fisica migliorano la socializzazione e contribuiscono a migliorare il tono dell'umore.
- Importantissima è la programmazione dello sforzo fisico, che deve essere commisurato alle caratteristiche oggettive del soggetto e del suo stadio di malattia, oltre che dalla eventuale presenza di altre patologie concomitanti.
- **Il cammino a passo veloce per tempi progressivamente crescenti, intervallando esercizi respiratori è un buon inizio per un programma di ricondizionamento fisico.**
- **L'inizio dell'attività è, oltre che faticoso fisicamente è anche doloroso, per questo motivo deve avvenire seguendo le indicazioni affidate. Comunque, se provoca accentuazione dei sintomi il giorno seguente, ciò deve essere segnalato al terapeuta per le opportune modifiche.**
- **Ad ogni seduta di lavoro deve far seguito un giorno di riposo e quindi sono consigliate 3 sedute settimanali.**
- Durante l'attività fisica indicata bisogna indossare un cardiofrequenzimetro e non bisogna superare il 40-60% della F.C. massima attesa per il soggetto, che può essere facilmente calcolata con la seguente formula  $220 - \text{età}$  del paziente.
- Dopo ogni seduta fisica un bagno caldo o una doccia calda sono utili a migliorare la sintomatologia.
- Ogni seduta prevede tre fasi: una fase iniziale di riscaldamento, l'esercizio fisico indicato secondo i modi ed i tempi previsti ed una fase finale di rilassamento.
- La fase iniziale e quella finale sono quindi a basso carico di lavoro e durano circa 10 minuti ciascuna e variano a seconda del tipo di attività prescritta, ma sono di solito caratterizzate da esercizi di stretching (in italiano "esercizi di allungamento").
- Gli esercizi di stretching è meglio che inizialmente siano appresi con l'aiuto di una fisioterapista o da un preparatore per evitare errori. Servono per ridurre la contrattura muscolare alleviando ipertono e dolore. Lascio questo link che può essere utile <https://www.bresciareumatologia.it/stretching-nella-fibromialgia-impara-gli-esercizi/>, ma raccomando di evitare il "fai da te". Anche nel Manuale pratico per il paziente affetto da Fibromialgia edito sotto l'egida di AISF ONLUS, al capitolo 15 sono spiegati alcuni esercizi. **Molto utile è far precedere e seguire la seduta di attività fisica con un periodo di rilassamento. I periodi di rilassamento sono molto utili anche durante l'attività lavorativa, abbinando la pausa di riposo all'attività rilassante.**
- Un ostacolo che talvolta impedisce al paziente di intraprendere questa cura fondamentale è la paura del dolore. La consapevolezza dell'importanza della cura e una buona relazione con il terapeuta sono le motivazioni che aiutano in tal senso a combattere la paura, ma in certi soggetti è possibile che si debba abbinare anche una psicoterapia di sostegno.

## **Tabella rieducazione progressiva basata sul cammino**

Settimana		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Riscaldamento</b>	<b>Cammina normalmente</b>	5 min											
<b>Esercizio</b>	<b>Cammina velocemente</b>	5 min	7 min	9 min	11 min	13 min	15 min	18 min	20 min	23 min	26 min	28 min	30 min
<b>Defaticamento</b>	<b>Ritorna a camminare normalmente</b>	5 min											
<b>Tempo totale</b>		15 min	17 min	19 min	21 min	23 min	25 min	28 min	30 min	33 min	36 min	38 min	40 min

Ripetete ogni sessione di esercizio almeno 3 volte alla settimana. Se trovate una sessione troppo faticosa, ripetetela prima di passare a quella successiva. Non è strettamente necessario che completiate il percorso in 12 settimane.

Dalla tredicesima settimana in avanti, aumentate gradualmente il tempo di camminata veloce da 30 a 60 minuti. Controllate regolarmente la vostra frequenza cardiaca e confrontatela con i valori di riferimento per la vostra età riportati di seguito. Man mano che il vostro allenamento migliora, cercate di camminare ad una velocità che mantenga la frequenza cardiaca vicina al limite di riferimento superiore.

Età (anni)	Frequenza cardiaca (battiti/minuto)
20	100-150
25	98-146
30	95-142
35	93-138
40	90-135
45	88-131
50	85-127
55	83-123
60	80-120
65	78-116
70	75-113

Step by step - eating to lower your high blood cholesterol; National Health Institutes - National Heart, Lung, and Blood Institute

## **Tecniche di rilassamento concetti generali**

È molto importante esercitare delle tecniche per combattere lo stress quotidiano e tutti i suoi effetti.

QUANDO?

OGNI GIORNO ALLA SERA PRIMA DI DORMIRE

Al mattino prima di iniziare la giornata se si accusa molta rigidità muscolare e naturalmente se possibile.

Quando si sente molta ansia

Almeno 3 volte alla settimana, meglio, se possibile ogni giorno.

## **Ci sono tecniche di rilassamento fisiche e mentali**

**Quelle mentali** possono essere degli esercizi adatti all'uso estemporaneo in occasione di una crisi d'ansia per riprendere il controllo, ma anche tecniche da usare abitualmente in certi momenti della giornata per riequilibrarsi in caso di stress lavorativo o esistenziale. Per esempio durante gli intervalli del lavoro o prima di un impegno vissuto come stressante

**Quelle fisiche** sono invece tecniche di fondo per contrastare lo stress, migliorare la tensione muscolare e quindi la rigidità, il sonno, l'ansia e la depressione del tono dell'umore.

## **Tecniche di rilassamento fisico**

Qualsiasi tipo di attività motoria dolce, che dia appagamento, soddisfazione, e che si faccia volentieri in maniere costante:

- Semplice passeggiata
- Attività sessuale (produzione di endorfine)
- Yoga
- Qigong oppure Tai Chi. Sono forme di movimento con esercizi che derivano dalle arti marziali e dalla filosofia orientale che riequilibrano le energie con movimenti dolci, ma controllati, del corpo.
- Ballare se si ha la passione del ballo.
- Nuotare soprattutto in acqua a 34° termale.
- Anche la Sauna ed i bagni, meglio se termali, sono tecniche di rilassamento fisico, anche se non implicano un'attività motoria.
- Infine ridere migliora il tono muscolare.
- C'è poi una tecnica da usare a casa, quotidiana, adatta a rilassare tutta la muscolatura:

### **Il rilassamento muscolare progressivo**

Si tratta di una tecnica che prevede di **contrarre** in modo consapevole **determinati muscoli** e in seguito di **rilassarli**. Una voce guida registrata su CD o su internet dirà quali muscoli rilassare e quando. Questo processo aumenta, con il tempo, la **percezione corporea** e migliora la **capacità di rilassarti** consapevolmente.

### **Regole generali prima di iniziare una seduta di rilassamento**

Inizialmente può essere difficile avvicinarsi ad una di queste tecniche, soprattutto per mancanza di abitudine a prendere del tempo per sé e per il desiderio che tutto funzioni subito bene, altrimenti ti sembra di buttare via il tempo (grande inganno nel quale cade spesso chi fa qualcosa solo per sé, per la propria salute, per il proprio equilibrio e non tiene conto dei vantaggi che ciò apporterà anche alla vita degli altri, cioè i familiari, colleghi amici e conoscenti). Bisogna quindi **esercitarsi con costanza, senza scoraggiarsi; dopo poche volte le cose cominciano a funzionare.**

In alcune situazioni si è **così ansiosi di rilassarsi** che non si riesce a raggiungere la pur lieve concentrazione necessaria per fare l'esercizio rilassante; in questi casi si può cominciare con dei semplici esercizi di respirazione, come la **respirazione diaframmatica**.

La cosa più importante in ogni metodo di rilassamento è l'**eliminazione di tutti i fattori di disturbo**. Ciò significa che è necessario **mettere da parte lo smartphone** o meglio spegnerlo. **Staccare anche il campanello di casa**, se possibile, chiudere le finestre se c'è rumore all'esterno e, se ci sono orologi o altri aggeggi rumorosi, metterli in un'altra stanza. Avvisare i familiari che non devono disturbare per il tempo necessario, spiegando loro l'importanza di questa forma di "cura" che è stata consigliata dal medico.

Indossare un abbigliamento adatto, molto confortevole, togliere quindi tutto ciò che può stringere il corpo, come cinture, scarpe, cravatte, orologi, anelli, grembiuli ecc. Assicurarsi di essere in un ambiente con temperatura e luce confortevoli e di essere sdraiati o seduti comodamente.

## **Istruzioni per gli esercizi di rilassamento**

Di solito ci si sdraia, però ci si può mettere seduti se si preferisce. La posizione migliore è quella supina su un confortevole materassino con il capo non esteso e quindi con il mento leggermente rivolto verso lo sterno, ma senza stirare la muscolatura del collo. Volendo, se ciò risulta difficile, si può mettere un libro di massimo 2-3 cm di spessore sotto alla nuca. Gli occhi sono chiusi. La prima cosa da fare è prendere coscienza delle parti del corpo che poggiano sul pavimento e mettersi il più comodo possibile migliorando la comunicazione con il pavimento, un po' come se si sprofondasse: talloni, gambe, glutei, schiena, nuca. Le gambe sono rilassate ed un po' divaricate (non troppo), meglio se si ha un piccolo cuscino a tubo sotto alle ginocchia in modo che restino naturalmente un po' flesse senza nessuno sforzo, ma va bene anche stese senza cuscino. Se possibile cercare di non arcuare la parte lombare della schiena ed anzi provare a tenerla aderente al pavimento, ma senza sforzo, è più facile con le ginocchia leggermente flesse. Le braccia sono stese leggermente divaricate, posate sul dorso con le palme rivolte verso l'alto. Questa posizione di partenza va bene sia per il rilassamento muscolare progressivo che per altre tecniche di rilassamento mentale come il training autogeno.

### **Rilassamento muscolare progressivo di Jacobson**

Dopo essersi sdraiati secondo le istruzioni sopra esposte, si inizia lentamente a contrarre e rilassare i diversi gruppi muscolari del corpo. Contrarre ogni muscolo per 5 secondi, poi lasciarlo distendere e rimanere in una condizione rilassata, ascoltando le sensazioni di benessere della zona per almeno 10 secondi. Ripetere questa procedura tre volte per ogni gruppo muscolare, ma il primo giorno solo 1 volta, poi, se non ha dato problemi, si proverà per 2 volte il secondo giorno e poi, se tutto va bene, sempre 3 volte. Per gli arti si può decidere se farli assieme entrambi o prima uno e poi l'altro e poi entrambi. Se si sente difficoltà a fare questi esercizi provare ad **inspirare attraverso il naso**, contare fino a 5 mentre i muscoli si contraggono e, infine, espirare attraverso la bocca durante l'esercizio. Attenzione: avere le vertigini non va bene, se trattenere il respiro fa sentire male, adattare l'esercizio alle proprie possibilità.

Si può iniziare come vuole. Quella che segue è una traccia, ma suggerisco di ascoltare i file relativi allegati per fare pratica.

Torace: Inspirare con forza in modo da gonfiare i polmoni coprimi e trattieni l'aria, poi "rilassati".

Mani: Fare i pugni, poi aprirli dicendosi mentalmente "rilassati".

Avambracci: Piegare le mani al polso, come se si volesse toccare la parte sotto degli avambracci, poi "rilassati".

Braccia: Contrarre i bicipiti piegando le braccia ai gomiti, poi "rilassati".

Braccia: Spingere il dorso delle braccia contro il pavimento, poi "rilassati".

Piedi e polpacci: spingere le punte di piedi in avanti lontano dal viso, poi "rilassati".

Piedi e polpacci: portare le punte verso il viso, poi "rilassati".

Cosce: contrarre i muscoli delle cosce, poi "rilassati".

Glutei: contrarre i muscoli dei glutei, poi rilassati.

Addome: contrai i muscoli addominali senza interrompere la respirazione, poi "rilassati".

Schiena in basso: solleva leggermente il punto vita in modo da formare un arco con la schiena, poi "rilassati".

Schiena in alto: avvicina le scapole contraendo i muscoli della parte alta, poi "rilassati".

Spalle: Sollevare le spalle come se si volesse toccare con le spalle le orecchie, poi "rilassati".

Collo e nuca: solleva la testa portando il mento verso il petto, poi "rilassati".

Viso labbra: Tirare gli angoli della bocca come in un sorriso con i denti stretti, poi "rilassati".

Viso labbra: spingere le labbra in avanti come per dare un bacio, poi "rilassati".

Occhi: Stringi gli occhi, poi "rilassati".

Sopracciglia: avvicinale alla radice del naso aggrottandole, poi "rilassati".

Fronte: Sollevare le sopracciglia per corrugare la fronte, poi "rilassati".

## **Rilassarsi con la respirazione diaframmatica**

La respirazione diaframmatica – detta anche bassa, addominale o profonda – può essere utilizzata come una vera e propria tecnica di rilassamento, che dona un’immediata sensazione di benessere.

A livello anatomico, **questo tipo di respirazione coinvolge l’addome**: il diaframma – il muscolo che separa la cavità toracica da quella addominale – si abbassa e i polmoni hanno più spazio per espandersi e, di conseguenza, ossigenano meglio.

Il bello è che si possono fare esercizi di respirazione diaframmatica **in ogni momento della giornata**. Non si ha bisogno di nulla, se non di una sedia comoda oppure di un letto o un tappetino su cui stendersi.

Ecco come procedere:

1. Siediti e stai dritto con la schiena (oppure stenditi a pancia in su e piega le ginocchia) e posa una mano sull’addome e una sul petto.
2. Ora inspira con il naso in modo lento e profondo, facendo arrivare l’aria nell’addome. Saprai che stai respirando nel modo corretto se la mano posata sull’addome di muoverà, mentre quella sul petto resterà quasi del tutto ferma, così come devono restare ferme le spalle.
3. Espira soffiando con la bocca, pian piano.

**Ripeti l’esercizio per circa 5 minuti**. Vedrai che ti sentirai rigenerato e noterai anche che la tensione muscolare accumulata sul collo e sulle spalle sarà sparita.

## **La respirazione quadrata**

È particolarmente indicata per i dolori cervicali ed alla schiena

Prima di tutto, siediti, stai dritto con la schiena (non deve essere ingobbita, ma neanche inarcata) e posa le mani sulle ginocchia. Ora visualizza un quadrato e, mentre lo fai, cerca di sciogliere i muscoli, fai scivolare via le tensioni. A ogni lato del quadrato corrisponde un momento della respirazione:

1. Inspirazione (pochi secondi, 2-4).
2. Breve apnea (anche qui pochi secondi).
3. Espirazione (qualche istante più lunga dell’inspirazione).
4. Breve apnea (come sopra).

## **Tecniche di rilassamento mentale**

- **Training autogeno**  
Il training autogeno è una tecnica di rilassamento che si esegue solitamente da sdraiati o da seduti. Una voce guida, che può essere sul posto, su CD o online, ti fa immaginare diversi stati corporali: il tuo braccio è pesante o caldo, ad esempio. Pur essendo solo immaginate, queste condizioni piacevoli portano il tuo corpo a rilassarsi molto velocemente.
- **Meditazione**  
La meditazione è utilizzata in molte religioni per **tranquillizzare il corpo e la mente**. Non è necessario però essere religiosi, il concentrarsi su te stesso, sui propri pensieri, sul proprio corpo e sulle sensazioni genera un rilassamento profondo. All'inizio può sembrare impegnativo ma col tempo risulterà sempre più facile.
- **Mindfulness**  
Mindfulness significa consapevolezza e indica la **percezione cosciente delle tue azioni**. Se, per esempio, vai a fare una passeggiata in un bosco, concentrati coscientemente sui **rumori** e sui **profumi** propri del bosco. Questo include **respirare coscientemente** e **percepire le cose che ti circondano**. Il concentrarti attivamente sul presente distoglie immediatamente i tuoi pensieri dalle cose che ti stressano e aiuta il rilassamento.
- **Visualizzazione guidata**  
Come nel training autogeno, anche qua ti serve una voce guida, che può essere sul posto, su cd o su internet, la quale ti racconta una storia, il cosiddetto viaggio di fantasia e tu visualizzi questa storia davanti agli occhi. Essa deve **coinvolgere tutti i tuoi sensi**. È anche possibile che ti rilassi così velocemente da addormentarti in poco tempo.

## **Tecniche di rilassamento assolutamente sbagliate**

Alcune tecniche di rilassamento, invece, sono sbagliate. Sono quelle abitudini alle quali ricorriamo per alleviare la tensione generata dallo stress quotidiano. Funzionano in un primo momento, ma a lungo andare hanno effetti opposti a quelli desiderati: spesso causano dipendenza o hanno altre conseguenze negative per il corpo.

- **Fame nervosa**  
**La fame nervosa o da stress** è molto comune ma dannosa per la salute. Essa è molto di più di una cattiva abitudine. È vero che mangiando determinati alimenti, similmente a quanto accade con alcuni farmaci, vengono rilasciati nel corpo ormoni della felicità, ma questi **non aiutano a ridurre gli ormoni dello stress** esistenti. Inoltre, gli **zuccheri** e i **grassi** hanno effetti particolarmente **negativi** sull'organismo se consumati in grandi quantità.
- **Medicine**  
Molto apprezzati ma ugualmente **dannosi** sono i **calmanti**. In un primo momento sembrano avere l'effetto desiderato, ma anche in questo caso gli ormoni dello stress non vengono eliminati correttamente. Inoltre, i calmanti rischiano di causare dipendenza, come le droghe, e assumendoli non si impara a **gestire lo stress**.
- **L'alcol e il tabacco**, che pur sono accettati nella nostra società, hanno effetti negativi sulla salute e dovrebbero essere assolutamente evitati da chi ha seri problemi di salute psico-fisica, perché creano dipendenza. Anche se sul momento hanno un effetto rilassante, la dipendenza causa un ulteriore stress. Anche la dipendenza dal gioco d'azzardo e da certi alimenti diminuisce notevolmente la qualità della vita.

## **Esempi di esercizi per la Fibromialgia tratti da internet**

VIDEO:

<https://csimodena.it/fibromialgia-video-esercizi/> (esercizi guidati)

Esercizi per chi ha un buon tono muscolare:

<https://www.youtube.com/watch?v=KRXURVCbvcY> (esercizi guidati)

<https://www.youtube.com/watch?v=Ohr4GyfU6tc> (esercizi guidati)

Stretching:

<https://www.bresciareumatologia.it/stretching-nella-fibromialgia-impara-gli-esercizi/>

*Rilassamento respiro e muscolare progressivo:*

<https://www.youtube.com/watch?v=fq1pyjLgaoo> (rilassamento guidato)

<https://www.youtube.com/watch?v=2JbG5e6th7A> (respirazione diaframmatica)

[https://www.youtube.com/watch?v=iris\\_IZEKxY](https://www.youtube.com/watch?v=iris_IZEKxY) (respirazione diaframmatica ed esercizi)

<https://www.youtube.com/watch?v=7FRZcCYF39U> (rilassamento muscolare progressivo)

## **Suggerimenti riguardo l'aspetto cognitivo**

Per contrastare l'annebbiamento del pensiero ed i disturbi della memoria, soprattutto a breve termine, possono essere messe in atto delle strategie mnemoniche.

Molto utili per ricordare ciò che si deve fare, sia in ambito familiare che in ambito lavorativo, sono le associazioni mnemoniche. Associare cioè quando si deve fare, per esempio una lista di cose da comprare, con una storia visiva inventata, in pratica un film nella propria mente nel quale, sia l'ambientazione, che gli oggetti presenti richiameranno alla mente quanto si deve fare. Naturalmente vi sono molte tecniche che è più facile apprendere ed esercitare con l'aiuto di uno psicologo.

<https://www.youtube.com/watch?v=qPBZYue8Rqk> (esempi di strategia di memorizzazione)

# ***Encefalite mialgica/Sindrome della stanchezza cronica ME/CFS***

*È una malattia rara, complessa, cronica e debilitante, con circa un quarto dei pazienti confinato a letto o a casa ad un certo punto della malattia. Anche se una percentuale di persone ritorna al livello di funzionalità pre malattia, c'è molta disparità tra i vari lavori in letteratura riguardo questa percentuale, nella maggior parte dei casi è piccola e si può dire che generalmente è raro che i pazienti riacquistino il loro funzionamento pre-malattia, anche se guarigioni e miglioramenti sono più frequenti nei bambini. Anche l'incidenza sulla popolazione è difficile da determinare a causa della difficile diagnosi, ma colpisce comunque milioni di persone (alcuni lavori stimano che sia più diffusa del tumore ai polmoni e dell'HIV). Colpisce tutte le razze, tutti ceti sociali e tutte le età, compreso i bambini, con picchi di insorgenza tra 11-19 anni e 30-39 anni, con prevalenza tra le donne. È riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Probabilmente ha genesi multifattoriale, anche se l'etiologia è ignota e spesso fa seguito ad una infezione virale. Coinvolge vari organi e sistemi dell'organismo e soprattutto il metabolismo energetico cellulare. Esistono molte definizioni della malattia dovute a vari gruppi di studio che si sono avvicinati negli anni per definire i criteri identificativi della malattia. Attualmente, dal 2017, sono adottati i criteri del 2015 dell'Istitute of Medicine (IOM) recepiti dal CDC di Atlanta (Centre for Disease control and Prevention).*

## ***Premessa indispensabile***

È stata denominata a lungo "Sindrome della stanchezza cronica" CFS, ma oggi si raccomanda di classificarla con il termine **"Encefalomielite mialgica" ME**, per sottolineare il meccanismo fisiopatologico dominante e differenziarla da tutta una serie di quadri patologici, che hanno come elemento centrale la stanchezza persistente, ma che potrebbero derivare da patologie note, anche se difficili da diagnosticare. Lo IOM (Istitute of Medicine) vorrebbe che fosse chiamata **SEID** (malattia sistemica da intolleranza allo sforzo), per meglio caratterizzarla e distinguerla da forme secondarie di fatica cronica, ma questo termine stenta ad entrare nell'uso comune.

Già da questa premessa si capisce come il problema principale riguardo la Sindrome della stanchezza cronica sia la **Diagnosi Differenziale**, questo perché è una malattia invalidante con una qualità di vita veramente scadente e, di conseguenza, individuare le malattie che possono sottostare a tale sindrome è fondamentale per iniziare la loro cura eziologica e cambiare radicalmente la storia clinica del paziente. **La diagnosi quindi della ME/CFS necessita dell'individuazione di un quadro clinico caratteristico, in base ai criteri di un "Consensus" validato, e nell'esclusione di tutte le patologie, che troveranno invece la loro esatta collocazione e terapia.**

Purtroppo i meccanismi eziologici patologici della ME/CFS sono ancora sconosciuti, anche se molti ricercatori stanno lavorando per mettere in comune sempre nuove scoperte, che possano contribuire a trovare un modello di cura efficace anche per questa patologia. **Resta comunque ancora presente in molti esperti del settore la convinzione che, pur in presenza di un quadro clinico simile, non ci si trovi di fronte ad una patogenesi unitaria con una entità biologica distinta, ma piuttosto ad un fenotipo simile, secondario a malattie diverse con eziologia biologica diversa.** I concetti base esposti in questa dispensa sull'infiammazione cronica di basso grado, sullo stress ossidativo, sulle mitocondriopatie, sull'importanza degli oligoelementi e delle vitamine per il corretto funzionamento degli enzimi, in particolare quelli che riguardano la produzione dell'energia e la sua trasformazione, penso siano di grande aiuto per comprendere questa malattia e come varie noxae patologiche (virus, batteri, sostanze chimiche, agenti fisici...) possano innescare gli stessi meccanismi che poi porteranno alla malattia; quindi ancora una volta l'ambiente e la relazione uomo-ambiente sono in causa anche in questa patologia.

## ***Criteria diagnostici per ME/CFS del 2015 dell'Istitute of Medicine (IOM)***

### ***Sintomi primari***

- ***Fatica cronica***
- ***PEM (Malessere post sforzo)***
- ***Disturbi del sonno***
  
- ***Intolleranza ortostatica e/o***
- ***Problemi cognitivi (può essere presente anche uno solo di questi 2 sintomi)***

***Questi sintomi primari (la presenza contemporanea dei primi tre ed almeno 1 degli altri 2) sono sufficienti a permettere la diagnosi. Devono essere presenti per almeno il 50% del tempo.***

### ***Sintomi secondari o addizionali***

- ***Dolore***
- ***Indebolimento immunitario***
- ***Infezioni***

***Sono sintomi presenti frequentemente ed aiutano a caratterizzare meglio il quadro clinico e la gravità.***

### ***Fatica cronica***

Definire il termine fatica non è facile perché descrive una situazione molto soggettiva. In questo caso indica una **spossatezza molto grave sia fisica che mentale anche a seguito di sforzi minimi**. La definizione di fatica cronica del Consensus è la seguente:

**“Una sostanziale riduzione o incapacità di svolgere attività personali, sociali, scolastiche o lavorative agli stessi livelli di prima della comparsa della malattia.”** Una stanchezza quindi non proporzionale allo sforzo eseguito per le proprie attività, né conseguente a sforzi prolungati eccessivi. **Deve persistere da almeno 6 mesi (senza fare di questo criterio una barriera assoluta per la diagnosi, infatti riguardo l’insorgenza nei bambini vengono ritenuti probanti periodi inferiori, circa 3 mesi)**. Deve comparire durante la vita, ci deve essere quindi un periodo di vita antecedente senza fatica e non deve essere dunque presente fin dalla nascita. Di solito è così invalidante che compromette la possibilità di continuare con lo studio ed il lavoro. Coinvolge sia l’aspetto fisico che mentale. **Non è alleviata dal riposo.**

### ***PEM (Malessere post sforzo)***

La PEM (Post exertional malaise, con articolo femminile perché così usato dai pazienti) è un **peggioramento massiccio di tutti i sintomi, sia fisici che mentali, e che di solito insorge dopo l’esposizione a fattori stressanti fisici o cognitivi ben tollerati prima dell’esordio della malattia**. La PEM può esordire in maniera brusca o graduale e dura ore, di solito almeno 24 h, oppure giorni, settimane o mesi, prima che il paziente ritorni allo stato iniziale precedente. È un fenomeno drammatico definito dal paziente come un

“crollo”, nel quale può perdere la capacità di compiere piccoli gesti, come alzarsi dal letto o divano per andare al gabinetto. **È un elemento patognomonico della malattia che permette di fare la diagnosi distinguendola da altre patologie**, anche se è difficile da obiettivare. Ci sono comunque dei lavori con indagini cardiopolmonari che hanno documentato il progressivo peggioramento durante la PEM e altri studi sull’aspetto mentale, anch’esso in crollo, con esercizi da risolvere ripetutamente in tempi successivi all’esordio, con evidenza di un progressivo peggioramento delle capacità del paziente, mentre i gruppi di controllo, con la ripetizione degli esercizi, miglioravano grazie all’apprendimento.

### ***Disturbi del sonno***

**La caratteristica fondamentale comune è che si tratta sempre di un sonno non ristoratore**, cioè il paziente si sveglia senza sentirsi riposato. Possono esserci disturbi dell’addormentamento, la presenza di risvegli notturni, insonnia, ipersonnia, alterazione dei ritmi di sonno-veglia. Durante l’iter diagnostico si fa fare spesso una polisonnografia anche se non richiesta per diagnosticare la ME/CFS, ma è utile per diagnosticare eventuali disturbi del sonno trattabili. Di solito ad essere troppo brevi sono le fasi profonde del sonno REM, con la presenza di onde alfa che si intromettono a quelle delta.

### ***Intolleranza ortostatica***

**Consiste nel peggioramento della sintomatologia quando si assume la posizione eretta**. Il paziente accusa una travolgente spossatezza, la necessità urgente di stendersi, confusione, malessere ed il peggioramento di tutti i sintomi. Di solito c’è un miglioramento, o la scomparsa nello stendersi. Questo sintomo è frequente, causato da una disfunzione del Sistema nervoso autonomo e si può accompagnare ad altre alterazioni di origine autonoma come alterazioni pressorie o della frequenza cardiaca che sono obiettabili, come l’ipotensione ortostatica e la Sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). Si può assistere anche all’esacerbarsi dei sintomi quando il paziente deve stare a lungo in piedi. Può essere di aiuto il Tilt test, che consente di valutare il comportamento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca del paziente durante il passaggio da una posizione orizzontale a una semi-verticale.

(Consensus precedenti a quello del 2015 inseriscono tra i sintomi caratterizzanti la diagnosi, correlati alla disfunzione autonoma, oltre l’intolleranza ortostatica, l’ipotensione ortostatica e la sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS), altri sintomi autonomici come, sensazioni di svenimento, palpitazioni, sudorazione e brividi, spasmi vascolari periferici alle estremità con sensazione di caldo o freddo (come il fenomeno di Raynaud), instabilità vescicale, sindrome dell’intestino irritabile ecc., che invece ritroviamo in questa classificazione in calce ai sintomi secondari.)

### ***Problemi cognitivi***

**Consistono in un indebolimento cognitivo che il paziente riferisce come una “nebbia mentale”**. Si può manifestare con una **lentezza del ragionamento** associato a **difficoltà di memoria**, che rende difficile l’impegno in una funzione esecutiva, la lettura e la comprensione di un testo, o seguire un programma radiofonico o televisivo o vedere un film. Può esserci perdita della memoria, **deficit dell’attenzione**, difficoltà a trovare la parola, il nome di una persona e nell’insieme determina delle importanti **difficoltà di relazione sociale, per la difficoltà a comprendere ed a esprimersi**, soprattutto per la lentezza del ragionamento. Sono possibili **anche manifestazioni neurologiche** come disturbi percettivi e sensoriali, instabilità nello spazio, disorientamento, fotofobia, ipersensibilità al rumore ed al sovraccarico emozionale, che possono portare al crollo e/o ansia.

### ***Dolore***

È un sintomo variabile da paziente a paziente, anche se molto comune e prevalentemente di tipo mialgico e migrante. Può assomigliare al dolore fibromialgico, cioè con risposta dolorosa a stimoli di lieve entità (da

probabile alterazione dell'elaborazione del dolore da parte del SNC), o a artralgie, o avere caratteristiche molto diverse. È comunque un dolore comparso successivamente all'esordio della malattia. Può esserci cefalea anche grave, ma deve avere caratteristiche diverse dalle cefalee precedenti l'esordio.

### ***Indebolimento immunitario***

Dal punto di vista clinico il paziente può manifestare una specie di sindrome influenzale "cronica" o frequente con febbre, dolori diffusi o migranti, ipersensibilità alla luce, ai rumori. Possono essere presenti linfadenopatie, mal di gola. Vi sono evidenze di una **minore efficienza delle cellule Natural Killer**, il riscontro di una loro minore citotossicità si correla ad una maggiore severità della malattia.

### ***Infezioni***

**Ci sono sufficienti evidenze che la ME/CFS possa seguire ad una infezione recente.** È stato riscontrato più frequentemente in occasione di una infezione da EBV, ma non ci sono evidenze che tutti i casi siano dovuti ad infezioni da EBV o da altri virus o batteri studiati. Può esserci una maggiore suscettibilità alle infezioni.

### ***Ci sono poi altri sintomi, con minore frequenza, ma che possono indirizzare l'indagine***

Possono essere di varia natura, di tipo neuroendocrino, autonomico o immunitario, come sintomi vasomotori periferici con mani e piedi freddi, o problemi del tratto intestinale come la sindrome del colon irritabile, del tratto urogenitale con instabilità vescicale, del ritmo cardiaco, della pressione arteriosa. Altri sintomi possono essere alterazioni della termoregolazione, sudorazioni notturne, brividi, anoressia, alterazioni del peso, intolleranza a temperature alte o basse. Intolleranza a sostanze chimiche, alcol, farmaci, cibi, con reazioni esagerate. Sindrome da malassorbimento da riduzione della funzione esocrina pancreatico. Minore adattabilità alle situazioni di stress per sregolazione dell'asse Ipotalamo/Ipofisi/surrene. Linfonodi cervicali o ascellari dolenti o sensibili, mal di gola.

***È importante ricordare che tutti i sintomi da prendere in considerazione devono essere comparsi dopo l'esordio della malattia e devono essere presenti per più del 50% del tempo, anche se, dato che è impossibile che un paziente abbia tutti i sintomi, i disturbi possono presentarsi a gruppi e fluttuare nel tempo.***

### ***Le patologie correlate***

Alcune le abbiamo già viste tra i sintomi secondari, come la Sindrome dell'intestino irritabile e la Sindrome dell'instabilità vescicale. Molto spesso i sintomi della ME/CFS si sovrappongono a quelli della Fibromialgia FM e/o a quelli della Sindrome della sensibilità multipla MCS. Si può associare alla disfunzione temporo-mandibolare, alla sindrome delle gambe senza riposo, al fenomeno di Raynaud, all'emicrania, alla cefalea muscolo-tensiva, all'endometriosi, alla depressione, alla tiroidite autoimmune, alla sindrome secca, al prolasso della mitrale.

ME/CFS, FM, e MCS vengono spesso definite come sindromi sovrapposte per la coincidenza di molti sintomi, probabilmente per la coincidenza dei meccanismi patogenetici sottostanti.

### ***La diagnosi differenziale***

**Già in sede diagnostica si evidenzia subito che il più grosso problema riguardo la diagnosi sia la necessità di una multidisciplinarietà dell'approccio. Se da una parte la conoscenza dei criteri e la loro applicazione sono un valido aiuto per il medico pratico per pensare alla ME/CFS in un paziente affetto da fatica**

cronica, la differenziazione ed esclusione di altre importanti patologie necessita di reparti specializzati dove vi sia un lavoro di collaborazione multidisciplinare. L'attuale struttura di tutti i sistemi sanitari rende i tempi necessari ai vari accertamenti diagnostici un grosso ostacolo per ottenere una diagnosi corretta, soprattutto in tempi, se non brevi, almeno compatibili con le condizioni cliniche del paziente ed i risvolti sociali ad esse associati. L'altro grosso problema è che la molteplicità di patologie da prendere in considerazione, supera sempre le capacità del singolo Medico di spaziare tra le varie branche della Medicina senza l'aiuto dello specialista competente.

Per tali motivi è importante ancora una volta sottolineare che la responsabilità della diagnosi di ME/CFS, malattia oggi senza una specifica terapia, comporta l'esclusione di altre patologie, che invece potrebbero essere curate con le opportune terapie.

Questa grossa responsabilità deve essere condivisa con una equipe multidisciplinare, possibilmente esperta in questo tipo di patologie.

**Passiamo ora all'elenco delle patologie note che potrebbero dare quadri clinici caratterizzati, almeno in una certa fase della malattia, solo o prevalentemente da sintomi simili a quelli della ME/CFS. Il seguente elenco è tratto prevalentemente dal sito Associazione M.A.R.A. che si occupa della divulgazione riguardo le malattie rare**

- **Nelle Analisi del sangue generali escludere:**

Deficienza di ferro

Altre forme curabili di anemia

Sindrome da sovraccarico di ferro

Deficienza di B12, congenita o acquisita

Ipercalcemia

- **Malattie autoimmuni**

Dermatomiosite

Lupus eritematode s.

Sindrome di Reiter

Artrite reumatoide

Sarcoidosi

Sindrome di Sjogren

Vasculiti

Polimialgia reumatica

- **Malattie endocrine**

M. di Addison

M. di Cushing

Diabete mellito

Ipotiroidismo

Insufficienza ovarica

Panipopituitarismo, sindrome ghiandolare multipla, ipofisite autoimmune

- **Malattie gastrointestinali**

Malattia celiaca

Malattia di Crohn

Sindrome dell'intestino irritabile

Colite ulcerosa

- **Malattie neuromuscolari e neurologiche**

Distrofie muscolari

Sclerosi multipla

Miastenia gravis

M. di Parkinson

Malformazione di Chiari

- **Malattie infettive**

Tubercolosi, epatite cronica, malattia di Lyme, Brucellosi, Mononucleosi, Toxoplasmosi, Citomegalovirus, Herpes virus 6-7, HIV ecc.

- **Malattie psichiatriche**

Abuso di alcol/droghe

Disturbo d'ansia

Depressione

Sindrome da iperventilazione

Malattia Bipolare

- **altre cause ambientali** che aggiungerei a questo gruppo:

la possibile intossicazione cronica da metalli pesanti, pesticidi, soprattutto quelli organofosforici, muffe/micotossine, ed altri biocidi (es. amalgama per uso odontoiatrico ed impianti di silicone potrebbero essere in causa), gli effetti secondari ai farmaci, l'esposizione a radiazioni ionizzanti o elettromagnetiche, secondo alcuni autori anche le vaccinazioni.

Aggiungerei infine anche certe forme gravi di obesità (Obesità severa, definita attraverso l'indice di massa corporea (BMI) maggiore o uguale a 45) dovuta ad abitudini alimentari incongrue o problemi psicologici.

Sono sicuro che qualche Collega avrebbe altre patologie caratterizzate da fatica cronica da suggerire.

### ***Eziologia e patogenesi***

Nonostante una mole di studi veramente imponente, ma talvolta con dati contrastanti, non si conoscono le cause della malattia anche se le ipotesi che si possono fare in base alle conoscenze acquisite sono molto probabili.

Innanzitutto è **probabile** che, come per la MCS e la Fibromialgia, vi sia una **predisposizione familiare**, dato che circa il 20% dei pazienti con la malattia ha parenti, non conviventi, che hanno pure la patologia, ed anche tra i gemelli omozigoti vi è una maggiore contemporanea incidenza. Inoltre il genere femminile è un fattore di predisposizione. È quindi possibile che siano in causa i polimorfismi genetici riguardanti la detossificazione, l'effetto antiossidante e la risposta immunitaria.

Molti casi iniziano dopo malattie virali e spesso i pazienti riferiscono una sindrome influenzale all'esordio. Questo dato importante ha fatto pensare inizialmente che potesse esserci una specifica causa infettiva scatenante. È stato valutato il virus di Epstein Barr che più spesso è presente, ma solo in un campione ristretto di malati, e poi sono stati valutati altri virus, batteri e parassiti (Citomegalovirus (CMV), Virus dell'herpes simplex (HSV - 1 e 2), Virus varicella zoster (VZV), altri herpesvirus umani (HHV - 6 e 7), enterovirus 49,50,51,52 ed in particolare i virus Coxsackie 53,54, Parvovirus B 19, Retrovirus, Ross-River virus, Bornavirus, Coxiella Burneti ecc.), senza però riscontrare correlazioni nella maggioranza dei pazienti.

Quello che invece è risultato costantemente da numerosi studi è una **anomalia del Sistema Immunitario** che può essere così riassunta:

- un'attivazione dei Linfociti T con aumento delle citochine circolanti e spostamento della risposta immunitaria con dominanza Th2 (prevalenza dell'immunità umorale su quella cellulo mediata);
- Un ridotto funzionamento, con bassa citotossicità delle cellule Natural Killer (cellule citotossiche dell'immunità innata con azione verso gli agenti patogeni). C'è anche un deficit nel plasma della citochina IL-15 necessaria per l'attivazione delle Natural Killer. Probabilmente la sintomatologia simil influenzale percepita dai pazienti è correlata all'aumento di citochine ed interferone.

- Alterazioni della sintesi/RNasi L che riguarda la risposta antivirale del sistema immunitario.

Da questo si è dedotto che **i vari Agenti virali, ma anche Tossine ambientali e Traumi fisici emozionali (capaci quindi di determinare stress) siano gli Inneschi di una risposta immunitaria anomala.**

**Non è chiaro se la risposta anomala sia dovuta alla predisposizione genetica o indotta da una regolazione epigenetica degli inneschi su alcuni geni regolatori del sistema immunitario, o da entrambe le cause.**

All'infiammazione mediata dalle citochine, soprattutto la **neuroinfiammazione encefalica**, conseguono i vari sintomi caratterizzanti la malattia, da cui il nome più appropriato di Encefalopatia Mialgica. Secondario all'infiammazione e probabilmente ad altre cause è **lo Stress Ossidativo** che rallenta la produzione di energia di origine aerobica, danneggiando il Mitocondrio. **La Mitocondriopatia è sicuramente un meccanismo centrale della malattia.** Nella ME/CFS **la produzione aerobica di energia è compromessa.** Quando è necessario un maggiore apporto energia **prevalgono i meccanismi cellulari citoplasmatici anaerobici**, che normalmente sono poco efficienti, ma utili per la loro rapidità di azione, ai quali normalmente fa seguito, dopo qualche minuto, la produzione aerobica mitocondriale di energia/ATP, che in questa malattia è deficitaria. Le attività che comportano una maggior produzione di acido lattico sono quelle principalmente anaerobico lattacide ovvero sforzi intensi che durano pochi minuti. **La conseguenza è un accumulo cellulare di acido lattico** per l'impossibilità dell'acido piruvico di penetrare nel mitocondrio come acetil CoA (vedi pag.21 del capitolo mitocondriopatie). È stato dimostrato un aumento del lattato nel liquido ventricolare cerebrale, oltre ad anomalie morfologiche e funzionali dell'encefalo, non patognomoniche. Tutto ciò è alla base della sintomatologia principale, cioè la Fatica e il Malessere post sforzo. Nella ME/CFS, in mancanza dell'apporto di Acetil CoA, il mitocondrio deve utilizzare degli aminoacidi provenienti dal catabolismo proteico, soprattutto Valina, Leucina ed Isoleucina, che vengono utilizzati per produrre energia, attraverso la conversione in Acetil CoA o altri componenti del ciclo di Krebs. Sono le conclusioni di 2 oncologi norvegesi, Øystein Fluge e Olav Mella dell'ospedale universitario di Bergen (<https://paolomaccallini.com/2017/01/07/mitocondri-norvegesi-primato-atto/>) Interessante è poi il dato che questi aminoacidi nelle donne vengono prelevati dal sangue, mentre negli uomini sono utilizzati dai muscoli, cioè i mitocondri dei muscoli utilizzano i loro aminoacidi al posto del glucosio. Quindi può essere di aiuto il dosaggio ematico degli aminoacidi. Un altro meccanismo responsabile di vari sintomi è il **disturbo dell'asse Ipotalamo-ipofisi-surreni**. I recettori delle citochine sono stati rilevati a tutti i livelli dell'asse e quindi ogni livello può rappresentare un punto nel quale i segnali immunitari interferiscono con il quadro neuroendocrino. È frequente il riscontro di un lieve aumento, non necessariamente oltre i valori normali, della Cortisolemia, e possono essere presenti altri disturbi ormonali, come un'alterazione del metabolismo dei fluidi corporei da alterazioni della vasopressina (ormone antidiuretico ADH) e dell'aldosterone e di neuropeptidi rilasciati dal cervello nel Sistema Nervoso Autonomo, e ciò spiegherebbe molti sintomi autonomici. Quanto scritto **nelle patogenesi della Sensibilità chimica multipla e della Fibromialgia possono interessare anche il paziente con ME/CFS** dato che queste malattie spesso si sovrappongono. Infine vi sono dei lavori che hanno documentato come **il Microbiota dei pazienti con ME/CFS sia diverso** da quello dei soggetti sani di controllo, con specifici tipi di batteri elevati, tra cui Firmicutes e Bacteroides, ed è stato riscontrato anche un movimento di batteri dall'intestino al flusso sanguigno. Sono stati documentati miglioramenti con l'uso di probiotici per ripristinare la normale flora intestinale e risultati incoraggianti con il Trapianto fecale.

## ***La Visita del paziente con ME/CFS***

### ***Anamnesi***

Già dall'anamnesi e dall'esame obiettivo si potranno escludere molte delle patologie elencate nella diagnosi differenziale. Il primo consiglio da dare è comunque quello di **concentrarsi sui sintomi elencati nei criteri di diagnosi e cercare di definirli bene.** Ciò sarà molto utile per la diagnosi, anche per quella

differenziale. Valutare attentamente anche la situazione lavorativa e quella abitativa, considerando le caratteristiche della zona di residenza e le patologie immediatamente precedenti l'insorgenza della malattia.

**Sarà poi molto utile usare una delle scale di misurazione della fatica cronica proposte in letteratura, come la CFS Ability Scale del dott. David Bell, non tanto per effettuare la diagnosi, quanto per documentarne nel tempo la progressione e l'eventuale efficacia della terapia proposta.**

CFS Ability Scale dott. David Bell
100: Nessun sintomo a riposo; nessun sintomo con l'esercizio; livello di attività generale normale; in grado di lavorare a tempo pieno senza difficoltà.
90: Nessun sintomo a riposo; sintomi lievi con attività; livello di attività generale normale; in grado di lavorare a tempo pieno senza difficoltà.
80: sintomi lievi a riposo; sintomi peggiorati dallo sforzo; restrizione minima dell'attività annotata per attività che richiedono solo sforzo; in grado di lavorare a tempo pieno con difficoltà in lavori che richiedono sforzo.
70: Sintomi lievi a riposo; si notano chiaramente alcune limitazioni dell'attività quotidiana. Funzionamento complessivo vicino al 90% del previsto, ad eccezione delle attività che richiedono sforzo. In grado di lavorare a tempo pieno con difficoltà.
60: sintomi da lievi a moderati a riposo; limitazione dell'attività quotidiana chiaramente notata. Funzionamento complessivo 70%-90%. Incapace di lavorare a tempo pieno in lavori che richiedono lavoro fisico, ma in grado di lavorare a tempo pieno in attività leggere se l'orario è flessibile.
50: sintomi moderati a riposo. Sintomi da moderati a gravi con esercizio o attività; livello di attività complessivo ridotto al 70% del previsto. Incapace di svolgere compiti faticosi, ma in grado di svolgere compiti leggeri o lavori d'ufficio 4-5 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo.
40: sintomi moderati a riposo. Sintomi da moderati a gravi con esercizio o attività; livello di attività complessivo ridotto al 50%-70% del previsto. Non confinato in casa. Incapace di svolgere compiti faticosi; in grado di svolgere compiti leggeri o lavori d'ufficio 3-4 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo.
30: sintomi da moderati a gravi a riposo. Sintomi gravi con qualsiasi esercizio; livello di attività complessivo ridotto al 50% del previsto. Di solito confinato in casa. Incapace di svolgere compiti faticosi. In grado di svolgere lavoro d'ufficio 2-3 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo.
20: Sintomi da moderati a gravi a riposo. Incapace di svolgere attività faticose; attività complessiva 30%-50% del previsto. Incapace di uscire di casa se non raramente; costretto a letto per gran parte della giornata; incapace di concentrarsi per più di 1 ora al giorno.
10: Sintomi gravi a riposo; costretto a letto per la maggior parte del tempo. Nessun viaggio fuori casa. Sintomi cognitivi marcati che impediscono la concentrazione.
0: sintomi gravi su base continuativa; costretto a letto costantemente; incapace di prendersi cura di sé.

Allego anche il seguente schema tratto dal Compendio del documento canadese “Encefalomielite mialgica/Sindrome della fatica cronica: Una definizione clinica di caso e Linee guida per specialisti” relativo al Canadian Consensus Document for ME/CFS (2011-2012). È reperibile on line anche in italiano (Italian\_ME\_Overview\_A4\_2008.pdf) e riguarda la parte relativa all’anamnesi ed alla visita medica, quando i criteri erano un po’ diversi, antecedenti al Consensus del 2015.

- A. ANAMNESI:** Deve essere stesa un'accurata anamnesi, con una descrizione completa dei sintomi del paziente così come della loro severità e del loro impatto funzionale, prima di provare a classificarli
- 1. CONCENTRARSI SUI PRINCIPALI SINTOMI DELLA ME/CFS:** compresi il malessere post-sforzo, la fatica, i disturbi del sonno, il dolore e i sintomi neurologico/cognitivi, del sistema nervoso autonomo ed endocrini e le disfunzioni immunitarie. Esaminare il decorso dei sintomi, con una speciale attenzione al peggioramento dei sintomi dopo lo sforzo, al prolungato recupero e al decorso fluttuante.
  - 2. DISAGI ATTUALI ED EVENTI CHE AGGRAVANO/MIGLIORANO**
    - Data dell'insorgenza
    - Eventi scatenanti o prodromici
    - Sintomi al momento della insorgenza
    - Progressione dei sintomi
    - Durata dei sintomi
    - Gerarchia della qualità e della gravità dei sintomi attuali
    - Peggioramento dei sintomi con lo sforzo: sintomi che richiedono un recupero prolungato
    - Sintomi secondari e aggravatori
    - Energia/Fatica (buona 100%): giorni buoni \_\_\_\_\_%; giorni brutti \_\_\_\_\_%.
    - Qualità del Sonno: Buona \_\_\_\_\_, moderata \_\_\_\_\_, scarsa \_\_\_\_\_
    - Severità del dolore: assente \_\_\_\_\_, media \_\_\_\_\_, moderata \_\_\_\_\_, severa \_\_\_\_\_
    - Pesantezza totale della severità dei sintomi e livello corrente della funzionalità fisica
  - 3. STORIA DEI TRATTAMENTI:** terapie attuali, passate, prescritte e no, allergie/sensibilità
  - 4. STORIA DELLE SENSIBILITÀ E DELLE ALLERGIE:** comprese nuove sensibilità e allergie e cambiamenti nello status di quelle preesistenti
  - 5. ANAMNESI remota:** malattie precedenti, esposizioni a tossine ambientali, sul lavoro e altre
  - 6. ANAMNESI familiare**
  - 7. ANALISI DEI SISTEMI:** Molti sintomi coinvolgono più di un sistema anatomico. Fare attenzione ai [sistemi]
    - **Muscoloscheletrico:** mialgia, debolezza muscolare o artralgia.
    - **CNS( sistema nervoso centrale):** Fatica con peggioramento post-sforzo, disagi neurocognitivi, cefalee, disturbi del sonno.
    - **ANS (sistema nervoso autonomo) e CARDIORESPIRATORIO:** palpitazioni, dispnea da esercizio, sintomi suggestivi di ipotensione neuronalmente mediata (NMH), sindrome di tachicardia posturale ortostatica, intolleranza posturale ortostatica ritardata, vertigini, presincope, disturbi respiratori, estremo pallore
    - **ANS E TGE e GU:** disturbi intestinali o vescicali con o senza IBS (sindrome dell'intestino irritabile)
    - **NEUROENDOCRINO:** perdita della stabilità termostatica, intolleranza a caldo e/o freddo, marcati cambiamenti di peso, perdita della adattabilità e tolleranza allo stress e lento recupero, labilità emozionale.
    - **IMMUNITARIO:** malessere generale, sensazione influenzale, mal di gola ricorrente, ipersensibilità a cibi, farmaci e sostanze chimiche.

## **Esame obiettivo**

Per quanto riguarda l'esame fisico del paziente, che sarà il più approfondito possibile, ricercare comunque sempre:

- Le variazioni della Pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e della sintomatologia presente sia sdraiato che seduto e in piedi, prendendo in considerazione eventuali alterazioni patologiche come un calo della p.a. sistolica >di 20 mg Hg, misurata entro pochi minuti dopo il passaggio alla stazione eretta, che testimonia una ipotensione ortostatica (dal manuale MSD:” La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono misurate dopo 5 minuti in posizione supina e dopo 1-3 minuti in stazione eretta; i pazienti incapaci di stare in piedi, possono essere valutati seduti in posizione eretta. Ipotensione senza incremento compensatorio della frequenza cardiaca (< 10 battiti/min) è indice di

disfunzione autonoma. Un marcato incremento (> 100 battiti/min o con aumento di almeno 30 battiti/min) suggerisce un'ipovolemia o, se i sintomi si presentano senza ipotensione, una sindrome della tachicardia posturale ortostatica"). Rilevando quindi anche la presenza di una eventuale tachicardia persistente.

- La misurazione della temperatura corporea che nella ME può risultare troppo bassa, < 36° C o con un lieve incremento > 37.5°C.
- La positività del test di Romberg.
- La presenza di linfadenopatie e della loro sede e caratteristiche.
- Valutare la sensibilità dei tender points per la Fibromialgia.
- Nei giovani sembra importante anche rilevare se è presente una iperlaxità legamentosa.

**B. ESAME FISICO:** esame fisico standard, con **attenzione verso:**

- **Sistema Muscolo scheletrico:** compreso l'esame dei tender point della Fibromialgia (appendice 6). Esaminare le articolazioni per infiammazioni, ipermobilità e movimenti limitati. Forza muscolare: \_\_\_\_\_, Tender Point positivi \_\_\_\_\_/18. Soddisfa i criteri della FMS \_\_\_\_\_, MPS \_\_\_\_\_
- **CNS:** compreso l'esame dei riflessi (*l'esame dei riflessi durante flessioni e estensioni del collo può accentuare le anomalie scaturite dai cambiamenti mielopatici cervicali*). \_\_\_\_\_ Tandem walk : in avanti \_\_\_\_\_, all'indietro \_\_\_\_\_ Romberg test \_\_\_\_\_
- **Cognitive:** abilità nel ricordare domande, affaticamento cognitivo ( per esempio serial 7 subtraction) e interferenze cognitive (per esempio serial 7 subtraction e tandem fatti contemporaneamente)
- **Sistema Cardiovascolare:** Aritmie, pressione sanguigna (BP) ( prima da sdraiati), BP (immediatamente dopo essersi alzati)
- **Sistema TGE:** aumentati rumori intestinali, gonfiori addominali e/o sensibilità
- **Sistema endocrino:** disfunzioni della tiroide, surrenale e ipofisi
- **Sistema Immunitario:** sensibile linfadenopatia nelle regioni cervicale, ascellare e inguinale (specialmente in fase acuta \_\_\_\_\_ Arrossamenti a mezza luna nella fossa tonsillare

Anamnesi e visita, permetteranno di escludere molte patologie, ma poi sarà necessario passare agli esami chimici e strumentali.

**Prima di passare a questo nuovo capitolo elenco alcuni lavori che possono risultare utili per la corretta gestione del caso e che si possono scaricare gratuitamente on line da internet:**

guida iom stanchezza cronica.pdf

2019.-Diagnosticare-e-trattare-la-MECFS-Coalizione-dei-Clinici-CFSME-Final-ITA-1.pdf

manuale iacfs fatica cronica 2014.pdf

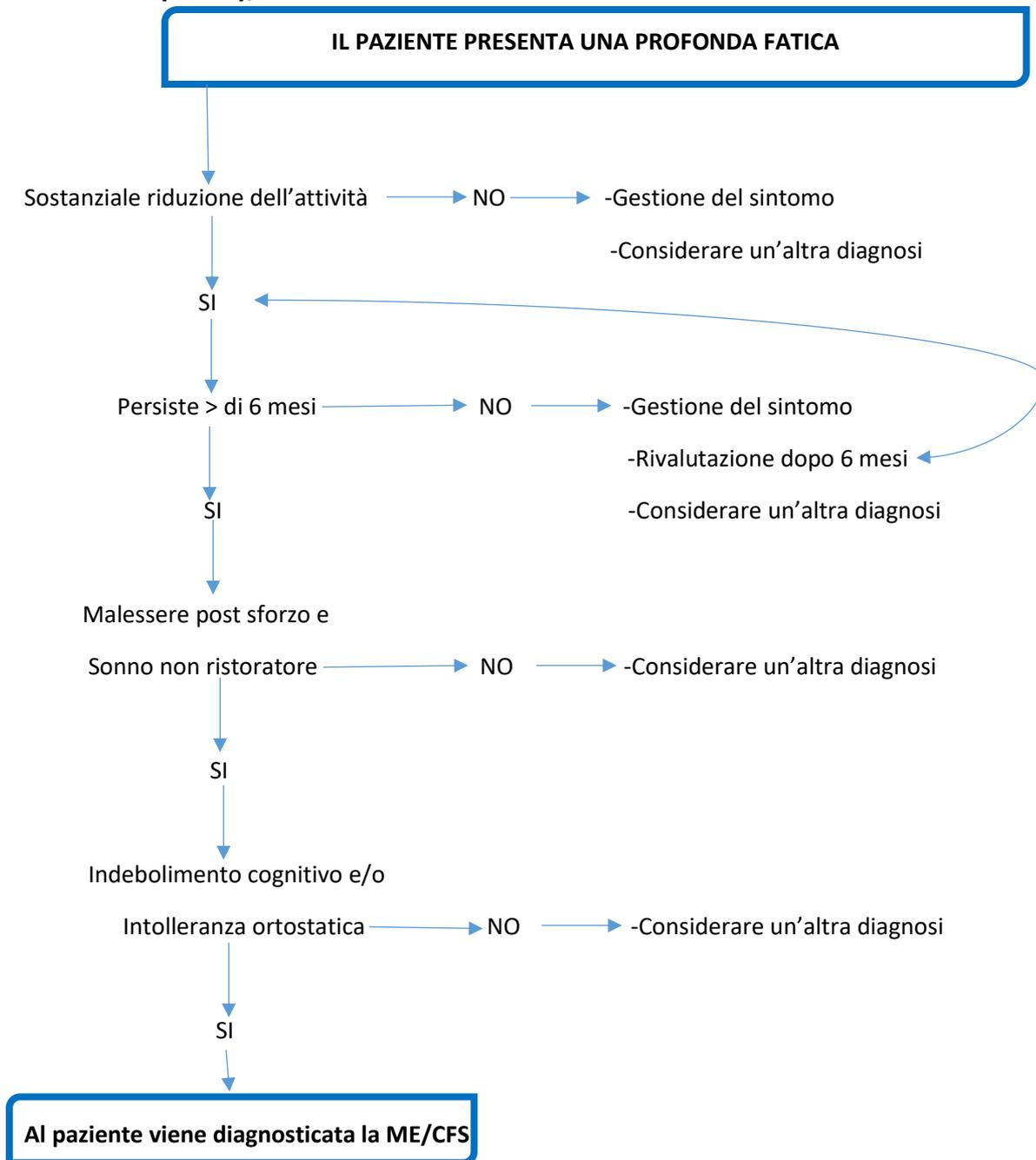
SINDROME\_FATICA\_AGENAS.pdf

Italian\_ME\_Overview\_A4\_2008.pdf

emq questionario Depaul malessere post sforzo stanchezza cronica.pdf

Contengono, oltre agli insegnamenti fondamentali, molti consigli per caratterizzare e differenziare la sintomatologia, come questionari e molto altro, utili soprattutto agli specialisti che devono approfondire l'argomento.

**Allego l' algoritmo diagnostico tratto dalla traduzione in italiano del "Report Guide for Clinicians" dell' Insitute of Medicine (IOM), ora chiamato National Academy of Medicine (NAM), uscito nel 2015**



**Esami chimici e strumentali di approfondimento**

**Esami di routine**

Esame Emocromo con formula, VES, Proteina C reattiva, ETF proteica, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Glucosio, Acido Urico, Bilirubina totale, AST, ALT, GGT, Fosfatasi alcalina, LDH, Azotemia, Creatinina (Gfr), Sideremia, Ferritina, Transferrinemia, Saturazione transferrina, Vitamina B12, Folati, Cpk, Vitamina D, TSH, FT4, Cortisolo mattutino, Omocisteina \*, Es. completo urine.

\*È opportuno aggiungere sempre il dosaggio dell'Omocisteina, che, se elevata, potrebbe evidenziare una possibile malattia metabolica riguardo soprattutto il metabolismo della Vitamina B12 (vedi i capitoli relativi ai processi di metilazione ed alla Vitamina B12). In caso di Omocisteinemia estremamente alta, >100, è indicato il dosaggio nelle urine dell'acido metilmalonico per individuare l'acidemia metilmalonica con omocistinuria. Valori alti, ma non come nel caso precedente possono essere dovuti a deficit dell'assunzione o assorbimento della Vit. B12, frequenti negli anziani e nei pazienti con dieta vegana o con malassorbimento secondario a gastrite cronica (soprattutto autoimmune).

**I risultati dei test di routine nei pazienti di ME/CFS di solito sono entro l'intervallo ordinario, anche durante ricadute severe, eccetto il Cortisolo che potrebbe essere lievemente aumentato.** Se si trovano anomalie (ad es. VES elevata), devono essere prese in considerazione altre diagnosi.

A seconda dei sintomi presentati si possono prendere in considerazione altri accertamenti:

- Fattore reumatoide ed anticorpi anti nucleo, in caso di VES e PCR positive,
- ECG, Eco cardio, Holter cardiaco, Holter pressorio e valutazione cardiologica se sintomi cardiaci, come il riscontro di rumori patologici cardiaci, dispnea da sforzo, dolori toracici, ipertensione arteriosa, irregolarità del ritmo, per esempio,
- Rx torace, spirometria e valutazione pneumologica se sintomi polmonari o rumori pleuro-polmonari all'auscultazione,
- Test ormonali come Cortisolo mattino e sera e Test di stimolazione con ACTH ove si sospetti il M. di Cushing o quello di Addison, e naturalmente sarà indicata anche la visita dell'Endocrinologo, che consiglierà le altre analisi opportune ove si sospetti, per esempio, un Panipopituitarismo.
- In caso di sintomi neurologici sarà opportuna una visita neurologica ed una RM per il sospetto di Sclerosi multipla e dell'EMG per il sospetto di neuropatie.
- In caso di disturbi gastro intestinali saranno utili gli accertamenti ematochimici per la celiachia, come gli anticorpi anti trans glutaminasi A assieme a Immunoglobuline totali. In casi più gravi saranno richiesti esami endoscopici (EGDS e Colonscopia) e nelle gastriti croniche con deficit di Vitamina B12 anche gli auto anticorpi per la mucosa gastrica e naturalmente la consulenza gastroenterologica.
- La presenza di febbre e sintomatologia simil influenzale, o l'esordio preceduto da un episodio infettivo andranno indagati con esami ematochimici di screening per l'HIV, l'epatite virale, la malattia di Lyme (ac. Anti Borrelia), la mononucleosi o altre malattie presenti nel territorio (es west-Nile virus, febbre Q) ed esami di microbiologia con es. microscopico diretto o con tamponi della faringe, delle feci, dell'espettorato, delle secrezioni vaginali o peniene. Naturalmente è consigliata la consulenza del collega Infettivologo. Un problema del quale si parla poco in ambito medico sono **le reinfezioni**, soprattutto virali, cioè della possibilità che un paziente si riammalisca di una patologia infettiva per la quale presenta già gli anticorpi della memoria IgG, senza IgM. L'atteggiamento medico di solito è quello di non considerare l'aumento di IgG, ma se questo dovesse rivelarsi costantemente elevatissimo (ci sono degli studi con dei criteri per la definizione di aumento significativo) per mesi, riguardo situazioni virali che risultino asintomatiche o con una sintomatologia atipica, non è possibile pensare che la malattia del paziente consista proprio in un deficit di risposta immunitaria? magari secondario all'azione tossica di biocidi ambientali? Forse può essere di aiuto una tipizzazione linfocitaria per chiarire se il sistema immunitario stia funzionando correttamente.
- Se prevalgono i sintomi autonomici può essere di aiuto il Tilt test o altri test validati ed una consulenza Neurologica.
- Infine una cistoscopia è indicata in tutte le situazioni di instabilità vescicale, o di ematuria e naturalmente una consulenza Urologica.

Terminata questa carrellata, sicuramente non esaustiva, di quanto ci si può aspettare in una situazione clinica di questo tipo, passiamo ora a quegli esami che invece potrebbero aiutare il medico che ha diagnosticato la ME/CFS.

**Non esistono esami specifici per la ME/CFS** e questo è un problema che rende difficile riconoscere, anche in Italia, questa malattia tra le malattie rare. Le varie commissioni di esperti che dovrebbero inserire tra le malattie rare la ME/CFS, come pure la FM e la MCS, con il beneficio di esenzioni dalla spesa sanitaria, ricercano sempre l'esame probante, il test diagnostico specifico, ritenendo i criteri dei vari Consensus interpretabili in maniera troppo soggettiva e quindi non completamente attendibili.

Ci sono comunque molti lavori che documentano alterazioni ricorrenti delle scansioni PET, come una diminuzione del glucosio nella corteccia di destra medio frontale ed una significativa ipoperfusione ed ipo metabolismo del tronco cerebrale. Anche la SPECT evidenzia delle significative ipo perfusioni sanguigne in varie aree cerebrali. Infine la RMN funzionale può evidenziare il maggiore coinvolgimento di più aree cerebrali in determinate circostanze, come le attività cognitive uditive.

Però, alla pari della maggioranza delle malattie croniche, è presente una **mitocondriopatia secondaria allo stress ossidativo**, alla **infezione cronica di basso grado** ed alla **neuroinfiammazione**, fenomeni spessissimo correlati, anche se con etiologie multifattoriali. Anche **stati carenziali** di vitamine ed aminoacidi possono rallentare le attività enzimatiche.

- Indicatori diretti del deficit di produzione di energia da parte del mitocondrio sono **la misurazione dell'ATP intracellulare ed il rapporto tra acido lattico e piruvico** (se il rapporto tra lattato e piruvato >20 e possibile un rallentamento/blocco della catena respiratoria), ma entrambi gli esami sono difficili da reperire nei normali laboratori.
- Saranno quindi utili gli esami relativi allo **stress ossidativo** già citati nel relativo capitolo: per valutare la sua presenza il più usato è il **d ROMs test**, che misura grossomodo lo stress ossidativo, cioè l'eventuale eccesso di specie ossidanti. Nei soggetti sani il d-ROMs assume un valore compreso fra 250 e 300 UNITÀ CARR, che ne rappresenta anche l'intervallo di normalità. Valori superiori a 300 U CARR sono indicativi di una condizione di stress ossidativo. Invece il **BAP test** misura grossomodo la RAO, o meglio misura la componente globale antiossidante nel sangue. Poi è importante la misurazione del **Glutatione** (tripeptide naturale correlato ad attività enzimatiche, sia antiossidanti che depuranti) ed il suo equilibrio tra la parte ossidata (GSSG) e quella ridotta (GSH). Per quanto riguarda il danno causato dallo stress ossidativo il dosaggio della **Malondialdeide (MDA)** è tra i più utilizzati, mentre il danno alle strutture proteiche cellulari è espresso maggiormente dal dosaggio della **Nitrotirosina, 3NT**, un aminoacido che si forma dalla reazione tra i ROS e l'aminoacido Tirosina. ed infine il danno al DNA cellulare è espresso maggiormente dal dosaggio della **8 OH 2 dg = 8 OH 2 desossi guanosina**.
- Per valutare possibili stati carenziali, che provochino interferenze con la funzione di vari importanti enzimi del metabolismo energetico cellulare, è opportuno, oltre agli oligoelementi e le vitamine già presenti negli esami di routine, dosare **SOD, Vit. A, Vit. E, Vit. C, zinco, rame, selenio, Coenzima Q 10**.
- Per quanto riguarda la **infezione cronica di basso grado** molti laboratori dosano la **PCR ad alta sensibilità, IL-6, IL-1 E TNF-α**, sono i più usati, in questo caso sarebbero opportuni pannelli più estesi con altre citochine.
- Tra i Test relativi al corretto funzionamento del Microbiota e la possibile Leaky gut sindrome o Sindrome dell'intestino permeabile sono utili: il **Test del Microbiota, il test Metabolomico, la Calprotectina fecale, la Zonulina fecale, l'α1 antitripsina fecale**.
- Nei casi più gravi è utile la ricerca dei **polimorfismi a singolo nucleotide**. Oltre ai laboratori privati, l'Azienda ospedaliera S. Andrea di Roma, con il Laboratorio **DiMA** (Diagnostica Molecolare Avanzata) offre un'indagine genetica definita **D-MIFAR** molto ampia, che prende in considerazione i

polimorfismi riguardanti moltissimi geni. Per quanto riguarda la ME/CFS sono da valutare gli stessi polimorfismi segnalati per la MCS e La FM.

- Infine ove l'anamnesi, anche ambientale ed odontoiatrica, e la visita lo ritengano opportuno, sarà da raccomandare il **dosaggio di metalli pesanti e biocidi** (vedi i capitoli relativi).
- Qualche volta, ai fini assistenziali, come per esempio per le pratiche di invalidità civile, verranno richiesti accertamenti per rendere evidenti le limitazioni del paziente ancora non grave, come per esempio un test da sforzo al cicloergometro, ma normalmente questo tipo di esami sono da evitare per non innescare la PEA ed aggravare la situazione.

Molto interessanti sono anche le recenti ricerche che hanno evidenziato come la stanchezza persistente e la comparsa di PEM in pazienti con **Long Covid** sia correlata ad un deficit della produzione mitocondriale di energia da parte dei mitocondri muscolari di alcuni pazienti infettati dal virus SARS-CoV-2 (Studio UMC Amsterdam e Virije Universiteit Amsterdam, pubblicato su Natura Communications). È quindi possibile che degli approfondimenti diagnostici riguardo questo virus e la famiglia a cui appartiene siano in futuro da tenere in considerazione (vedi capitolo Long Covid pag.197).

### ***La terapia per la ME/CFS***

**Non esiste una terapia specifica validata per la ME/CFS.** L'unico farmaco specifico studiato per la ME/CFS è l'immunomodulatore Rintatolimod- Ampligen. È un agonista parziale del recettore 3 (TLR3) del Toll-Like, con risultati scadenti su un 30% dei pazienti, probabilmente per variazioni immunologiche tra i vari individui, tanto che l'unica affermazione che si può fare è che ci sono alcune prove che potrebbe migliorare alcuni sintomi della CFS. Nel 2009 e di nuovo nel 2013, la FDA ha respinto Ampligen come trattamento ME / CFS.

### **Ossigeno-ozono terapia**

Nonostante sia usata su piccoli numeri di pazienti, **la Auto-Emotrasfusione, una metodica terapeutica di ozonoterapia, che prevede l'utilizzo di ozono e ossigeno,** è tenuta in considerazione ed usata con discreti risultati sui principali sintomi, fatica, dolore e infezioni. Può essere considerata una novità positiva relativamente recente riguardo la malattia. Ha effetti antiinfiammatori, analgesici e antibiotici. **I limiti di questa malattia sono il costo, la necessità di più sedute settimanali in ambulatori specialistici, la difficoltà a reperire un medico specializzato in ossigeno-ozonoterapia ed esperto nella ME/CFS. Penso sia ancora presto per una valutazione definitiva su questo tipo di terapia. Nonostante i buoni risultati sembra comunque destinata ad essere una terapia per un limitato numero di pazienti.**

***Fatte queste premesse le Linee guida suggeriscono queste modalità di cura:***

- **L'EDUCAZIONE del paziente sulla malattia: conoscenza e gestione.**
- **Trattamento dei sintomi con interventi non farmacologici e farmacologici**
- **Monitoraggio costante e vigilanza sulle variazioni cliniche, sulle emergenze e sull'insorgere di altre malattie.**

Come nel caso della Fibromialgia, dopo una **valutazione iniziale del paziente** l'attenzione del Medico si concentrerà inizialmente sulla terapia non farmacologica, associandola ove necessario ad una terapia farmacologica sintomatica.

### **Educazione e interventi principali non farmacologici**

- **Il primo aspetto molto importante è certificare la malattia al paziente e alla sua famiglia, certificare nel senso di rendere certo al paziente che la sua malattia non sia dovuta a problemi**

**psicosomatici o di depressione**, anche se è possibile la concomitanza, spiegando invece che tipo di malattia sia in realtà.

Poi, a seconda dello stadio di inabilità in cui si trova il paziente al momento della diagnosi, la priorità dei comportamenti può variare.

- **Se il paziente si trova in uno stato di grave compromissione delle proprie capacità lavorative è possibile che la priorità sia quella, assieme all'assistente sociale, di aiutarlo ad ottenere un alloggio adatto, aiuti per la scuola e il lavoro, l'avvio per l'iter per la domanda di invalidità. Possono anche essere necessarie varie certificazioni per i permessi di parcheggio, per ottenere aiuti domestici e aiuti finanziari per l'alloggio ed il cibo e per godere della sospensione temporanea o definitiva del lavoro.**

Nello stadio avanzato di ogni malattia cronica invalidante, se non si sistemano prima questi aspetti, si aggiungono molti altri problemi e sintomi a quelli già presenti relativi alla malattia, come per esempio problemi igienici, di allettamento, alimentari, carenziali, depressivi con comportamenti inadatti a fronteggiare la malattia.

- Si passa quindi all'**EDUCAZIONE del paziente** relativamente alla malattia.

Gli interventi educazionali sono rivolti ai vari aspetti:

riguardo il sintomo principale, **la fatica, bisogna che la giornata sia metodicamente gestita alternando periodi di riposo a periodi di attività, a seconda delle possibilità del paziente e delle sue esigenze lavorative o scolastiche, ma anche ascoltando le esigenze momentanee del corpo.** Già questo è un aiuto importante rispetto **un secondo aspetto, cioè la prevenzione della PEM e come gestirla ogni volta che si presenta.** Come regola generale si parte dalla situazione iniziale del paziente, dalle sue esigenze personali, scolastiche o lavorative, per **decidere assieme** come suddividere durante il giorno le ore dedicate al riposo e quelle dedicate all'attività. Altra decisione riguarda l'entità dell'attività compatibile con le forze presenti, evitando quegli sforzi, anche lievi, che hanno provocato in passato la PEM, ed evitando di sommare, nello stesso periodo, sforzi fisici ed intellettuali. Quindi è centrale il **coinvolgimento del paziente verso obiettivi realistici con un programma flessibile personalizzato.** Di solito ci si basa sulle esperienze già fatte ed eventualmente si studia assieme come risolvere i problemi che hanno già dato peggioramenti, per attuare una nuova strategia, meno faticosa. È importante che il paziente sia **educato a riconoscere i sintomi della malattia e dell'aggravamento, per fermarsi prima dell'insorgere della PEM.** Come nel paziente fibromialgico, anche se non fosse presente il dolore, c'è la paura del peggioramento, talvolta improvviso. **L'obiettivo è il miglioramento, o quantomeno il mantenimento, della qualità di vita, che in questo caso si può ottenere solo con piccolissimi passi. Nei periodi di attività e riposo è importante fare qualcosa di piacevole.** Può essere di aiuto tenere sistematicamente un diario delle attività annotando i sintomi, per poi discuterne col medico al momento della visita.

- Come nel caso della Fibromialgia **bisogna agire sia sul settore psicologico che su quello motorio.**

Per quanto riguarda l'aspetto motorio però la situazione è più complessa, perché bisogna evitare sforzi che possano provocare la PEM.

Attraverso la **Psicoterapia cognitivo comportamentale e gruppi di auto-aiuto** si lavora sul paziente perché sia motivato a muoversi, a recuperare una migliore motilità e, con essa, una qualità di vita migliore, riconoscendo però la genesi organica (anche se ignota) della malattia, che quindi non può guarire solo con la psicoterapia. Quanto scritto nel capitolo sulla terapia non farmacologica della Fibromialgia è valido anche per la ME/CFS e quindi si rimanda al relativo capitolo.

Sono però opportune alcune puntualizzazioni:

Il paziente deve conoscere, per quanto possibile, la genesi biologica della sua malattia e comprendere che la psicoterapia non è consigliata perché lo si ritiene un ansioso o un depresso, situazioni che comunque possono essere concomitanti e trarre giovamento dalla psicoterapia, ma per motivarlo e spezzare il circolo vizioso inattività-stanchezza-inattività dovuto alla paura del peggioramento, a rassegnazione, al dolore quando presente, alla paura della PEM. **Il carico di lavoro sarà quindi inizialmente leggerissimo, con incrementi di piccola entità ed esercizi di tipo aerobico, molto distanziati.** Il paziente con ME/CFS, a causa della mitocondriopatia, ha una dipendenza energetica da meccanismi prevalentemente anaerobici cellulari e quindi gli esercizi che determinano un forte aumento dell'attività cardiaca e della sua frequenza, anche se aerobici, potrebbero sovraccaricare il metabolismo anaerobico e mettere in crisi il cuore. È necessario quindi **tenersi sempre al di sotto dei normali target di frequenza cardiaca relativi all'età.** Si parte da situazioni sicuramente innocue, valutando dopo ogni seduta come proseguire (quelle iniziali di pochi minuti e con riposo il giorno seguente). Nel paziente che conserva ancora una situazione generale discreta, si possono inserire attività come le tecniche di respirazione e di yoga e il Tai chi.

## Trattamento e gestione dei sintomi

### Fatica

**Per quanto riguarda questo sintomo si è già detto molto su come affrontarlo nel paragrafo relativo alla educazione del paziente. In pratica si può ottenere un miglioramento gestendo in maniera misurata lo sforzo e spalmando le attività in modo che lo sforzo continuo resti sempre sotto la soglia critica che può innescare la PEM.** Per esempio si possono interrompere i lavori domestici con intervalli di riposo. Le linee guida per l'attività fisica per le persone sane non sono appropriate per i pazienti ME/CFS e ci si dovrà regolare come già esposto in precedenza (nel "manuale per la pratica clinica" "manuale iacfs fatica cronica 2014.pdf" a pag.26-27 vengono proposti esercizi con modalità diverse in base alla classificazione di inabilità del paziente ricavata dalla tabella in appendice E).

### Farmaci e integratori

Talvolta vengono usati, ma solo da parte di specialisti, farmaci che agiscono sul metabolismo della dopamina, come amantadina e metilfenidato, amfetamine e caffeina, ma con pochi risultati e vari effetti collaterali.

Il medico pratico può però usare integratori come la Vitamina B12 e gli antiossidanti, come l'Enzima Q10 e la Vitamina C, che possono talvolta migliorare la situazione generale e quindi anche la fatica.

### Sonno

Di solito è peggiore quando il paziente è esausto e quindi migliorando la fatica può migliorare anche il sonno. Si valutano con il paziente quei comportamenti alimentari o comportamentali che possono peggiorare l'addormentamento. Per questo motivo possono essere di aiuto alcune raccomandazioni: un'ora di attività rilassanti prima di coricarsi, cercare di coricarsi ed alzarsi sempre agli stessi orari, evitare sonnellini pomeridiani durante le pause dedicate al riposo, esporsi alla luce solare al mattino per congrui periodi, evitare le bevande con caffeina, isolarsi dai rumori durante la notte (tappi alle orecchie, insonorizzazione della stanza, camere separate se il partner russa), assicurarsi che la stanza sia completamente buia o usare maschere per gli occhi, in caso di risvegli notturni con difficoltà di riaddormentamento alzarsi e leggere o ascoltare musica o nastri con rumori naturali per l'addormentamento finché non ritorna il sonno, evitando Computer, social, Tv ecc. Oltre a tutti i disturbi del sonno già elencati tra i criteri diagnostici, si possono poi associare patologie come la "sindrome delle gambe senza riposo", la "malattia delle apnee notturne" o altri disturbi notturni che, se curati opportunamente, potrebbero migliorare la qualità del sonno del paziente.

## Farmaci e integratori

Sono molti i farmaci usati solitamente per il loro effetto ipnotico, dalle benzodiazepine, al Zolpidem, agli antidepressivi tipici triciclici come la Amitriptilina a quelli atipici come il Trazodone e la Quetiapina. Come farmaco-integratore si usa invece la melatonina, da sola o in associazione con i farmaci ipnotici.

## Dolore

Il dolore diffuso, soprattutto di tipo fibromialgico si può affrontare con la gestione misurata dell'attività, la fisioterapia, l'agopuntura, la Tens, l'idroterapia con bagni caldi, lo yoga il Tai chi e varie tecniche di meditazione e rilassamento. Non tutti questi provvedimenti sono sempre ben tollerati.

## Farmaci e integratori

Si inizia principalmente dal Paracetamolo, ma tutti gli analgesici come i Fans, gli Oppiacei ed i Gabapentinoidi possono essere usati, anche se spesso non danno buoni risultati. Per i pazienti fibromialgici si rimanda ai consigli farmacologici del relativo capitolo (associazione di alcuni analgesici e Duloxetina). Molto importante è la terapia del dolore localizzato come le cefalee ed emicranie, talvolta molto forti, perché possono peggiorare la situazione generale. Come integratori specifici per il dolore la PEA (Palmitoiletanolammide) associata al magnesio come si usa nella Fibromialgia.

## Problemi cognitivi

Tutti gli interventi mirati ad accettare la malattia, a praticare attività piacevoli a basso sforzo, e perseguire strategie atte a ridurre la rabbia, la preoccupazione e la catastrofizzazione, sono utilissimi, e vengono spesso affidati a specialisti esperti nella motivazione del paziente ed a gruppi di auto-aiuto. Quindi anche per questo sintomo può essere di aiuto la Psicoterapia cognitivo comportamentale, anche se i risultati non sono eclatanti, forse per mancanza di professionisti esperti nella ME/CFS; di conseguenza c'è controversia sulla loro utilità. Sono sempre di aiuto ausili cognitivi come tenere sottomano appunti per aiutare la memoria ed un calendario, usare notebook, smartfone e calcolatrici e tenere sempre nello stesso posto gli oggetti di uso comune ed importanti da reperire.

## Farmaci

Molto utile invece trattare l'ansia e la depressione, se presenti, con farmaci antidepressivi, perché spesso si può avere un miglioramento della sintomatologia.

## Intolleranza ortostatica

È importante suggerire al paziente di alzarsi lentamente, soprattutto al mattino e durante la notte, ed evitare di stare in piedi a lungo. Nei casi più gravi è necessaria la presenza di un accompagnatore quando il paziente deve alzarsi, per esempio di notte. L'uso di calze elastiche potrebbe aiutare i casi dovuti a calo della volemia, come pure aumentare l'apporto di liquidi e sale. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorati spesso.

## Farmaci

Casi molto gravi con ipotensione vengono talora trattati con cortisonici dallo specialista. Un forte aumento della frequenza cardiaca può essere curato con l'uso di basse dosi di betabloccanti, come il propranololo.

Integratori a base di Sali sono talvolta utili.

## Trattamento degli altri sintomi

Tutti gli altri sintomi elencati inizialmente devono essere presi in considerazione soprattutto per quanto concerne la relazione con la malattia e con il possibile peggioramento dello stato generale. Così i **disturbi**

**gastrointestinali e le intolleranze alimentari** (frequenti quelle al lattosio, al glutine ed all'alcool), saranno trattati con diete opportune evitando o riducendo i cibi che il paziente riferirà come di difficile digestione. Sono molto frequenti i **disturbi urinari della minzione**, che, prima di essere trattati con sintomatici, dovranno essere adeguatamente indagati, dato che uno dei rischi nei quali è possibile incorrere in un paziente cronico ad alta richiesta è proprio quello di giustificare spesso tutta la sintomatologia con la malattia di base. I pazienti con **sintomi riferibili alla Sensibilità Chimica Multipla**, dovranno evitare ambienti e sostanze chimiche che possano causare problemi (vedi il capitolo sulla MCS). Per quanto riguarda **le infezioni e la debolezza del sistema immunitario** non esistono protocolli, anche se spesso vengono usati Immunostimolanti di vario tipo, farmaci o integratori, è sempre importante selezionare il paziente adatto e conoscere bene gli effetti collaterali dei rimedi proposti.

Per quanto riguarda la **gestione alimentare** è consigliata sempre una **dieta antiinfiammatoria ed antiossidante** evitando soprattutto gli zuccheri raffinati e riducendo i cibi grassi, che spesso sono poco tollerati ed aumentando le verdure sia crude che cotte. Se non è presente intolleranza al lattosio si raccomanda di usare un po' di latticini per un adeguato apporto di calcio e Vitamina D dato che sono pazienti altamente esposti al rischio di Osteoporosi.

Spesso sono presenti **alterazioni del peso**, che sarebbero da mettere in correlazione ad alterazioni dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-surreni. Sia nella magrezza che nel caso di dieta ipocalorica (per curare una eventuale obesità) trova posto l'integrazione con aminoacidi per evitare un eccessivo catabolismo proteico. Come nella Sarcopenia si usa di solito **l'associazione di aminoacidi a catena ramificata** (già presente in commercio): **leucina, isoleucina e valina**. La consulenza del medico nutrizionista è utilissima, anche per valutare se aumentare l'apporto proteico, riducendo quello glucidico.

### ***Integratori***

In questo tipo di paziente, come spesso nelle malattie croniche, sono oggi molto usati gli integratori, anzi sono spesso richiesti dal paziente o consigliati dai vari specialisti interpellati.

I più usati in questo caso sono la Vitamina D, la Vitamina B12, meglio se associata alle altre vitamine del gruppo B, l'Acido folico, il Coenzima Q10, lo zinco (per la sua azione su vari enzimi inerenti il sistema immunitario, ma si raccomanda il dosaggio periodico assieme al rame) il selenio, il magnesio (abbiamo già visto associato alla PEA se dolore fibromialgico), la Vitamina C (antiossidante) e gli acidi grassi essenziali Omega-3. Di solito l'uso è a cicli di 30-60 giorni, valutando con il paziente se vi è stato un beneficio e riprendendo a lungo termine quelli che hanno dato beneficio (più spesso il Coenzima Q10 a 100-400 mg die).

Anche interventi sul Microbiota possono essere utili con cicli di probiotici per ripristinare la normale flora batterica e di prebiotici, con aumento della fibra negli alimenti o con integratori (es. mucillagini) che, oltre a migliorare la peristalsi, aumentano l'acido butirrico, prodotto dalla flora intestinale, che serve a nutrire e riparare la parete dell'intestino.

### ***Monitoraggio della malattia***

Ove siano presenti delle **Equipe di medici esperti con ambulatori dedicati** è ovviamente più facile un corretto monitoraggio, anche più rassicurante per il paziente che sa di avere così un punto di riferimento sempre presente anche per le urgenze. **Il Medico pratico che deve affrontare da solo una situazione così complessa è sicuramente molto svantaggiato e**, oltre che sulla conoscenza più approfondita possibile della malattia, che viene però con l'esperienza, avrà come **punti di forza un buon rapporto con il paziente, la visita periodica anche in assenza di nuovi sintomi o peggioramenti e la possibilità di avere dei colleghi di riferimento per comprendere come comportarsi in varie situazioni particolari o di emergenze.**

# ***Salute, ambiente e Stress***

Quando pensiamo alle malattie collegate all'ambiente pensiamo spesso all'inquinamento ambientale causato dall'esposizione a sostanze chimiche nocive, dato che siamo ormai abituati a leggere articoli che ci sensibilizzano sulle malattie dovute all'esposizione alle polveri sottili, ai PFAS, agli Ftalati, al Bisfenolo A, alla Formaldeide, al mercurio ecc. ecc. Raramente prendiamo in considerazione che molte alterazioni del nostro stato di salute, indotte dall'ambiente, sono collegate ad una alterazione della omeostasi che regola il complicatissimo insieme di equilibri chimici all'interno del nostro organismo. Eppure abbiamo coniato una parola per riassumere, almeno in parte, ciò che conosciamo di questo fenomeno: "Stress", e chiamiamo "stressors" gli agenti che lo possono scatenare. Nonostante ciò, di fronte a questo termine, pensiamo sempre a "problemi" personali indotti da relazioni lavorative, familiari, sentimentali o esistenziali in genere, come traslochi, divorzi, vessazioni, problemi economici, lutti... In realtà, soprattutto le persone che vivono nelle grandi città, sono sottoposte a stressors quotidiani che ignorano, salvo quando emergono particolari problemi di salute.

## **Premessa storica**

Provate a pensare come doveva essere la vita della maggior parte della popolazione mondiale prima del grande fenomeno storico dell'industrializzazione. La maggior parte della gente viveva in borghi rurali, in case sicuramente non paragonabili alle attuali ed in condizioni di indigenza, ma con ritmi biologici regolati dal susseguirsi di luce-sole e notte-tenebre. Pur nella povertà, si lavorava quando c'era la luce e si riposava di notte e il lavoro era vicino alla casa, o addirittura in casa nell'artigianato. Bisognava saper leggere il cielo e le condizioni atmosferiche per decidere su semina e raccolto e molte di quelle che noi oggi consideriamo superstizioni, come la semina di certi prodotti agricoli con le fasi lunari, facevano parte dell'unica "scienza" conosciuta, quella tramandata di padre in figlio, poiché l'analfabetismo era la regola (niente "centro della scrittura e della lettura" a livello cerebrale). Il modo di pensare e di agire era molto semplice e le relazioni sociali avvenivano all'interno del borgo ed erano per lo più di tipo familiare. Una parte dell'attività relativa alla memoria ed al pensiero era dedicata alla interpretazione non materiale degli eventi, mi riferisco soprattutto alla religione. Alcuni ricercatori pensano che le reti neurali dell'essere umano in questo periodo storico fossero molto diverse dalle attuali e che forse coinvolgessero maggiormente l'emisfero destro, quello dell'istinto, creatività, spiritualità, determinando un comportamento adatto alle situazioni incerte della vita e, per certi versi, fatalista (non è "resilienza" saper ricominciare da capo dopo un disastro?). Il vero problema di questa gente era la miseria, una povertà così diffusa da essere la causa principale di morte, soprattutto se paragoniamo il loro stato di nutrizione con la situazione odierna. La denutrizione, l'insufficienza di fattori vitaminici nella dieta, la fatica dell'attività lavorativa, la mancanza delle più basilari nozioni igieniche erano i veri responsabili delle malattie, per lo più infettive o carenziali. L'alta mortalità infantile e la relativa brevità della vita impedivano una reale crescita della popolazione.

Con la Rivoluzione industriale tutto cambia. Quando le prime macchine, i telai meccanizzati, diedero vita ai primi opifici, avviarono la Rivoluzione industriale, sfruttando inizialmente la forza motrice dei corsi d'acqua e poi quella della macchina a vapore. Si presentò subito un enorme problema: l'Urbanesimo, cioè lo spostamento di grandi masse provenienti dalle campagne, agricoltori e le loro famiglie, nelle città alla ricerca di una vita migliore. Per fare un esempio Manchester passò da 12000 abitanti del XVIII secolo ai 95000 del 1800 e 400.000 del 1850. Nessuna città aveva un regolamento d'igiene, un piano edilizio della crescita, e la speculazione edilizia fu lasciata all'iniziativa di imprenditori senza scrupoli. Nacquero così enormi quartieri, senza alcuna norma legislativa, nelle periferie di città industriali e minerarie (per la macchina a vapore era necessario il combustibile, il carbonfossile, e quindi anche le sedi di miniere divennero contemporaneamente città minerarie ed industriali). Poiché l'affitto non poteva in alcun modo

superare il minimo compatibile con la sopravvivenza, i profitti potevano aumentare solo abbassando i costi ed il livello tecnico delle costruzioni. Così operai e minatori, già costretti ad orari e salari inumani, in ambienti chiusi e malsani, si ritrovarono a vivere in ambienti con un unico locale, dove una intera famiglia di 5 o più persone svolgeva tutte le funzioni vitali; inoltre, poiché questi quartieri erano costruiti vicino alle fabbriche ed alle miniere, le case finivano con essere investite dai fumi provenienti dalle officine ed i corsi d'acqua inquinati dalle sostanze di rifiuto. Le abitazioni erano prive di fognature, ventilazione, approvvigionamento idrico e le stradine tra i vari edifici erano spesso prive di selciato.

Questa era naturalmente la condizione dell'ultimo gradino della scala produttiva, la nobiltà e la borghesia vivevano invece in quartieri normali, piacevoli, con una particolare attenzione all'aspetto estetico. La classe dirigente non si curava minimamente della condizione degli operai e dei minatori essendo spesso proprietaria dei terreni dati in concessione, per un numero limitato di anni, ai costruttori. Solo le epidemie di colera, che scoppiarono dopo il 1830 proprio a causa delle inesistenti condizioni igieniche, e grazie alle nuove conoscenze in Biologia e Medicina (Jenner, Koch, Scuola di Medicina di Vienna), si arrivò alla consapevolezza della necessità di intervenire, almeno sulle condizioni igieniche. In Inghilterra, dopo il 1830 furono emanate diverse leggi di intervento in tal senso, ma furono necessari molti anni per comprendere che il problema sanitario, denunciato nel 1848 con il "Public Health Act" era un problema urbanistico, che andava affrontato con nuovi strumenti urbanistici, mettendo mano alla pavimentazione delle strade, all'illuminazione, al rifornimento idrico ed alle fognature.

**A distanza di 2 secoli e dopo che tutti i problemi igienici delle grandi città del mondo industriale sono stati risolti, ci troviamo a dover fronteggiare una nuova epidemia: una situazione di stress generalizzato della popolazione delle grandi città, causata ancora da problemi urbanistici e sociali.** Il rumore di fondo dovuto al traffico (mentre per quello nelle fabbriche esistono regole e controlli), l'affollamento in condomini troppo grandi ed addossati fra loro, costruiti spesso con materiali non adeguati, che causano una alta litigiosità tra gli abitanti, il pendolarismo per raggiungere il posto di lavoro, che porta via tempo alla relazione sociale ed al riposo, i grossissimi problemi di viabilità che logorano la psiche ed aumentano il livello di rabbia delle persone, l'affollamento, durante la scuola ed il lavoro, in locali troppo piccoli, con standard che guardano più al profitto economico che al benessere psicofisico delle persone, sono tutti stressors ambientali urbanistici. Nelle fabbriche poi i ritmi di lavoro con i turni, la catena di montaggio, l'eccessivo tempo passato in ambienti chiusi con luce artificiale, in ambienti progettati in funzione dei macchinari usati, invece che in funzione delle persone che li usano e che devono mantenere costante la vigilanza per molte ore, minano la salute psichica delle persone predisponendole anche alle malattie fisiche. Infine, come nel 1800, ancora i siti lavorativi, come le fabbriche, specialmente quelle chimiche, e gli allevamenti, inquinano pesantemente le acque, l'aria ed il suolo con le loro scorie. Infine nell'ultimo secolo si è aggiunto il problema dell'esposizione ai campi elettromagnetici. La Medicina ha fatto enormi progressi, ma la soluzione del problema non può prescindere da un ripensamento sostanziale dell'urbanistica e della politica sociale.

Forse al Medico pratico mancano le conoscenze per saper riconoscere i segnali derivanti dallo Stress e le conseguenze che ne possono derivare.

### **Cosa è in pratica lo stress?**

Con il termine stress intendiamo sempre una situazione negativa ma in realtà questo termine indica il modo di reagire dell'organismo in relazione a situazioni inaspettate. È dunque una risposta fisiologica a situazioni improvvise. Può essere positivo (Eustress) quando riguarda situazioni desiderate, come una grande gioia, verso le quali il soggetto si sente preparato e contento perché le ha vissute. Se riguarda invece situazioni indesiderate, verso le quali ci sentiamo insicuri, a disagio, è sgradevole, perché ci trova impreparati e genera ansia (Distress), condizione ampiamente diffusa nelle grandi città.

## Finalità dello Stress

Riguardo l'evoluzione dell'uomo, lo stress è sicuramente un meccanismo fisiologico utile alla sopravvivenza, perché amplifica le nostre capacità di difesa, di fuga dal pericolo, di risoluzione di un problema, ma quando la situazione non si risolve e persiste, non è più un meccanismo fisiologico e può indurre patologie.

## Come evolve lo Stress

Il nome corretto dello Stress in Medicina è "**Sindrome Generale di Adattamento**" e fu studiata nel 1939 da Hans Selye e successivamente da altri ricercatori.

Si tratta quindi della risposta dell'organismo, che muta la propria situazione di omeostasi, per adattarsi ad una nuova situazione e consta di **una reazione immediata che riguarda il Sistema Nervoso, ed una ritardata che riguarda il sistema endocrino.**

## Selye identificò diverse fasi o stadi

**Stadio 1 REAZIONE DI ALLARME** caratterizzato a sua volta da 2 fasi.

**FASE DI SHOCK.** Consiste nella percezione dello stressor, ma l'organismo non lo ha ancora processato e quindi non sa ancora come reagire. È una fase di estrema debolezza perché l'organismo deve ancora elaborare una risposta. Alcuni individui possono sentirsi come paralizzati, incapaci di reagire.

**FASE DI ANTISHOCK** L'organismo incomincia a riorganizzarsi e mette in atto dei meccanismi di fronteggiamento dell'evento, sia fisici che mentali, come l'amplificazione dei sensi e dell'attenzione, l'aumento della F.C. e della P.A. e del tono muscolare.

Durante questa prima fase **viene subito attivato il sistema nervoso autonomo simpatico** che stimola la parte midollare delle ghiandole surrenali a rilasciare le catecolamine. Questi ormoni, adrenalina e noradrenalina, agiscono su cuore, sul sistema vascolare e sui muscoli rendendo possibile il "combatti o fuggi" con cui si può fronteggiare fisicamente o psicologicamente un grave problema.

**Dopo qualche ora viene attivato l'asse endocrino Ipotalamo- Ipofisi- Surrene**, che, partendo da una zona del cervello deputata a processare le emozioni, in collegamento ad altre zone, stimola la produzione di ormoni da parte dell'ipofisi che hanno come bersaglio la corticale delle ghiandole surrenali con rilascio di ormoni glicoattivi, che hanno varie funzioni.

## **Stadio 2 RESISTENZA**

Dipende dal tempo di presenza dello stressor e dal grado di riserve energetiche del soggetto.

Durante questo periodo persiste la risposta ormonale ghiandolare, soprattutto delle ghiandole surrenali, ma anche la ghiandola tiroidea ha la sua funzione con un aumento di attivazione.

## **Stadio 3 ESAURIMENTO O RECUPERO**

**Esaurimento** quando, perdurando l'azione dello stressor, l'organismo viene sopraffatto, perché esaurisce le energie necessarie a contrastarlo, e possono comparire sintomi, anche permanenti, somatici o psichici.

**Recupero** quando il corpo è riuscito ad eliminare gli effetti sull'organismo dello stressor (modifica dell'ambiente interno) o lo stressor stesso (modifica dell'ambiente esterno). Ciò permette che i vari sistemi psichici ed ormonali alterati ritornino alla normale omeostasi precedente l'evento.

Naturalmente la risoluzione spesso comporta un adattamento che non dipende solo dalle risorse dell'individuo, ma anche da fattori ambientali e sociali.

Alla base dello Stress ci sono quindi dei meccanismi chimici suscitati per lo più da specifici ormoni.

Risposta rapida: Adrenalina e Noradrenalina agiscono su: costrizione dei vasi cutanei (pallore) e viscerali addominali, dilatazione dei vasi muscolari, aumento della frequenza cardiaca, broncodilatazione, midriasi, mentre il cortisolo con la sua azione catabolizzante determina inibizione del rilascio dell'insulina, aumento dell'azione del glucagone, idrolisi proteica muscolare e dei trigliceridi per fornire aminoacidi e glicerolo per la gluconeogenesi, mentre la glicolisi è inibita, il tutto per mantenere alta la glicemia per l'utilizzo soprattutto muscolare. Inoltre il cortisolo favorisce la conversione dell'ormone tiroideo da T4 nella sua forma attiva, T3.

Risposta lenta: L'ipotalamo induce l'ipofisi alla produzione di ADH (vasopressina), che attraverso la ritenzione idrica e la regolazione del tono vascolare mantiene la volemia, e di ACTH che agisce sulla corticosurrenale con la produzione di cortisolo ed aldosterone. Il cortisolo stimola la gluconeogenesi ed inibisce l'azione dell'insulina (uno stimolo prolungato può provocare insulino resistenza, diabete in soggetti predisposti, sindrome metabolica ed obesità). L'aldosterone, attraverso l'azione sui reni di riassorbimento del sodio, e con esso di acqua, contribuisce al mantenimento dell'assetto volemico ed a tutta una serie di modificazioni che riguardano l'omeostasi pressoria. La stimolazione ipotalamica, attraverso l'ipofisi, attiva anche la tiroide con un aumento della produzione ormonale.

Un fattore importante nella capacità di reagire allo stress sembra sia da ricercare nell'esposizione a fattori stressanti nei primi anni di vita. Come già esposto nel capitolo "Genetica ed epigenetica", con un meccanismo epigenetico, che forse coinvolge una particolare proteina la MECP2, lo Stress decide quali geni verranno espressi e quali inibiti, programmando la risposta futura dell'individuo di fronte agli stressors e ciò causa alterazioni delle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione di emozioni, del loro modo di manifestarsi e della memoria degli eventi a loro correlate. Gli studi di Psico neuro endocrino immunologia hanno dimostrato che lo Stress cronico, con i suoi meccanismi sul Sistema Nervoso Centrale e sul Sistema Endocrino, è in grado di determinare alterazioni in negativo sul sistema immunitario, che a loro volta sono in grado di modificare il cervello. **Il cervello influenza quindi il Sistema immunitario e viceversa.** Nel capitolo relativo all'Infiammazione cronica di basso grado, dove si parla dell'azione del Cortisolo della neuro infiammazione e della correlazione tra infiammazione e depressione, sono spiegati i meccanismi principali. Bisogna considerare anche che il principale ormone in causa nello Stress, appunto il Cortisolo, sposta l'equilibrio TH1-TH2 sbilanciandolo verso la risposta TH2, con possibile minore efficacia della risposta verso virus e tumori. Ciò avviene perché molte delle cellule immunitarie sono dotate di recettori per i Glucocorticoidi per recepire il segnale necessario all'azione locale di rimodellamento dei tessuti dopo la eliminazione della noxa patogena extracellulare. Altre cellule immunitarie come i mastociti hanno invece recettori per le catecolamine, e captano quindi i segnali del lato nervoso della risposta allo Stress.

Come abbiamo visto nella premessa quindi, fattori sociali, ambientali, economici sono in grado di provocare lo Stress cronico e possono influire quindi in una trasformazione del nostro cervello. È stata dimostrata la diminuzione della corteccia prefrontale con conseguente peggioramento della memoria a breve termine e alterazioni nella valutazione del contesto con peggioramento dell'autocontrollo. Sempre correlata allo stress cronico è stata vista la diminuzione delle dimensioni dell'ippocampo con correlato il peggioramento della memoria episodica e del tono dell'umore. Un altro dato riscontrato è l'ipertrofia dell'Amigdala con aumento dell'ansia per una maggiore reattività agli stimoli negativi e difficoltà a rimuovere la memoria di ricordi negativi.

Molte patologie per le quali la gente si reca dal medico sono dovute ad una situazione di stress cronico, con precario equilibrio della omeostasi endocrina, che può cedere in occasione di eventi scatenanti, anche

se i valori ormonali possono ancora risultare all'interno dell'intervallo della normalità, ma non sono gli stessi di prima dell'evento. La diagnosi è molto difficile, basata su una attenta anamnesi fisiologica, abitativa, lavorativa, esistenziale, oltre alla solita anamnesi patologica. Spesso il paziente denuncia una situazione di ansia, insonnia, nervosismo, tremori ecc., che possono avere origine da una causa scatenante più o meno recente (come la sindrome da stress post traumatico), ma molto spesso non sa spiegare come sia comparsa questa sintomatologia, perché è generata dalla somma di tante situazioni stressanti quotidiane che fanno parte di una vita "normale".

La soluzione passa talvolta attraverso modifiche radicali del modo di vivere e lavorare, ove ciò sia possibile. Quindi lo studio di queste situazioni e il coinvolgimento nelle rivendicazioni per migliori standard di vita nelle grandi città fanno parte dell'attività del medico ambientalista, sia come singolo professionista che come aderente ad associazioni finalizzate in tal senso, in collaborazione a sociologi, urbanisti, architetti, ingegneri ecc. ecc. (vedi il capitolo Disfunzioni del Sistema Nervoso Autonomo).

## ***Neurormoni, stress e cervello: differenze tra l'ansia nell'adulto e nell'adolescente***

Siamo abituati a pensare al cervello come un insieme di neuroni che interagendo tra loro realizzano il pensiero, la memoria, le emozioni, ma in realtà il cervello è anche molto di più. Può essere anche una ghiandola che produce ormoni. In caso di stress il cervello, attraverso l'ipotalamo, stimola le surrenali che producono Cortisolo, un ormone steroideo. Ma non solo: a livello locale encefalico viene prodotto l'Allopregnanolone, un neuro ormone che agisce localmente, proprio nel Sistema Nervoso Centrale, sul sintomo ansia, caratteristico dello Stress. Questo neuro ormone o neuro steroide, chiamato anche THP, viene prodotto localmente partendo dal progesterone ad opera di un enzima, la 5-alfa-riduttasi. La conversione avviene nella corteccia prefrontale. **In pratica nell'adulto l'Allopregnanolone o THP agisce come un "tranquillante endogeno"**. La sua funzione si esplica sui recettori chiamati GABA-A regolandone il funzionamento. Anche l'effetto dei farmaci ansiolitici è mediato da un corretto funzionamento di questi recettori dell'acido gamma amino butirrico (GABA), sostanza che regola l'eccitabilità neuronale soprattutto in certe zone del cervello, come l'ipotalamo, agendo con effetto inibitorio a livello delle sinapsi. Oltre a questo l'Allopregnanolone è implicato nella regolazione dell'umore e del tono affettivo. Esistono studi dove è stato riscontrato che in pazienti depressi è presente un calo dell'enzima che catalizza la conversione del progesterone in Allopregnanolone. Si ipotizza che il calo di questo enzima possa essere dovuto a stress cronico e traumi. Anche alcuni farmaci possono ridurre l'attività di questo enzima, come la finasteride e la dutasteride, usati per la cura della ipertrofia prostatica benigna. La sua carenza è stata associata a malattie psichiatriche come l'ansia, la depressione e la sindrome da stress post traumatico. In questi casi si è riscontrato che la diminuzione dell'ormone è caratteristicamente presente nelle aree deputate alla regolazione del comportamento, come la corteccia frontale, l'ippocampo e l'amigdala. È stato riscontrato che i farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina, notoriamente usati per la cura della depressione, aumentavano l'Allopregnanolone con effetto forse ancora più selettivo di quello sulla serotonina.

Durante la pubertà il giovane è sottoposto alla cosiddetta "tempesta ormonale" con notevoli cambiamenti d'umore. Nel 2007 è stata pubblicata su Nature Neuroscienze una ricerca americana che dimostra che alla base di questi cambiamenti c'è il THP. Mentre nell'adulto questo neuro ormone agisce come calmante e viene rilasciato circa mezz'ora dopo l'evento che ha provocato uno stress ansiogeno, **nell'adolescente agisce, al contrario, provocando ansia**. Ciò è dovuto al fatto che un tipo particolare di recettori GABA-A sono poco espressi fino alla pubertà, mentre nell'adolescenza c'è un'esplosione

dell'espressione di questi recettori sui quali l'azione esercitata dal THP è insufficiente, fino a generare un effetto opposto che si traduce in una inibizione della normale inibizione esercitata dal GABA sulle sinapsi, soprattutto su una specifica zona dell'Ippocampo. Il THP come fattore ansiogeno indurrebbe le modificazioni del comportamento caratteristiche dell'adolescenza.

### **Neuro plasticità e fasi della vita**

Nell'infanzia il cervello è tutto orientato all'apprendimento, che è molto più rapido rispetto all'adulto, vedi per esempio la facilità con cui i bambini apprendono le lingue. Con i mutamenti della pubertà il cervello si apre alla relazione sociale, anche a scapito dell'apprendimento che, si è visto, diventa meno facile in questo periodo della vita. La pubertà rende quindi l'individuo più reattivo rispetto alle problematiche sociali quali l'amore, l'amicizia, l'ambiente inducendo un carattere più disponibile al rischio, all'esperienza, con una dose di irrequietezza che, se incanalata, aiuta l'esplorazione del mondo. Sono epici gli scontri tra i genitori che cercano di inculcare il concetto della prudenza nell'intraprendere nuove esperienze e l'intraprendenza e la determinazione dei figli in questa fase della vita.

**Molti interferenti endocrini agiscono sugli ormoni steroidei e soprattutto sui loro recettori.** Quindi andrebbe studiata l'azione dell'inquinamento ambientale anche a livello del Sistema Nervoso Centrale. L'ansia, sintomo molto frequente in molte patologie attualmente presenti nel territorio, è sempre di difficile interpretazione da parte del medico pratico. Raramente si tiene conto che può essere generata da fattori ambientali stressanti come per esempio il rumore ambientale di fondo, l'eccessiva esposizione alla luce artificiale, lo sconvolgimento dei ritmi circadiani con i turni lavorativi, una urbanistica cittadina caotica, l'affollamento nell'ambiente di lavoro e nella scuola, l'esposizione a radiazioni elettromagnetiche ecc. ecc. Molto meglio conosciuti sono fattori personali come i fallimenti in ambito sociale, familiare e lavorativo, che costituiscono una grossa fetta del lavoro degli psicoterapeuti. Quasi mai si suppone o si indaga sull'azione nociva di sostanze chimiche presenti nell'ambiente.

### **Bibliografia**

- <http://www.brainmindlife.org/ansiathp.htm>

#### **ANSIA E SBALZI DI UMORE CAUSATI DAL THP**

Reversal of neurosteroid effects at  $\alpha_4\beta_2\delta$ GABA-A receptors triggers anxiety at puberty. *Nature Neuroscience* 10 (4): 469-477, 2007

- <https://www.galileonet.it/la-rabbia-giovane-colpa-di-un-ormone/>
- **UNICA IRIS Institutional Research Information System**

2022-01-01

#### **The Allopregnanolone Response to Acute Stress in Females: Preclinical and Clinical Studies**

Concas, Luca;Siddi, Carlotta;Serra, Mariangela;Porcu, Patrizia

- <https://art.torvergata.it/handle/2108/49951>

2003-01-01

#### **Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder preliminary results**

ROMEO, ELENA;PASINI, AUGUSTO;

# Metalli pesanti

I Metalli pesanti sono composti, soprattutto cationici, in grado di formare dei complessi citoplasmatici intracellulari. Tra di essi si annoverano gli elementi in traccia, cioè quegli elementi presenti in concentrazioni bassissime, dell'ordine di mcg/Kg di peso corporeo, ma sono essenziali alla nostra sopravvivenza, come il Cobalto e il Ferro (il Cobalto è presente nella Vitamina B12, il Ferro nell'Emoglobina) ed i Metalli Pesanti propriamente detti, che sono tossici anche a basse concentrazioni come Cadmio, Mercurio, Cromo e Piombo. Hanno una spiccata affinità per i Solfuri e per tale caratteristica bloccano i gruppi sulfidrilici degli enzimi.

Ferro, Cobalto, Cromo, Rame, Manganese, Molibdeno, Selenio e Zinco sono quelli indispensabili.

Quelli tossici sono: Alluminio, Argento, Berillio, Bario, Bismuto, Cadmio, Mercurio, Nichel, Piombo, Stagno, Titanio, Tallio.

Arsenico, Bismuto e Selenio sono metalloidi.

Fonti di inquinamento dell'organismo sono l'aria, l'acqua, il cibo, i materiali odontoiatrici, i cosmetici le endoprotesi, le pentole, l'ambiente lavorativo. Dopo la penetrazione tendono a concentrarsi soprattutto nel cervello, fegato, reni e ossa. Penetrano nelle cellule usando proteine di trasporto aspecifiche che normalmente veicolano oligoelementi essenziali che possono venire così sostituiti. Cobalto, Nichel e Mercurio possono sostituire Magnesio, Calcio, Ferro e Zinco. Il Cadmio ha una spiccata tendenza a sostituirsi allo zinco.

**Azioni patologiche:** possono agire come **antagonisti di minerali organici**, provocare un aumento dei radicali liberi e **stress ossidativo** ed inoltre possono legarsi ai gruppi sulfidrilici di importanti enzimi, formando composti metallo-zolfo che **bloccano completamente l'azione catalizzante degli enzimi**, con conseguenti **mitocondriopatie** e **blocco della depurazione da parte degli enzimi collegati al Glutatione**. I ponti disolfuro (contengono gruppi sulfidrilici) sono responsabili della struttura terziaria di molte proteine. La struttura terziaria è costituita dal ripiegamento nello spazio della catena polipeptidica, che assume una struttura tridimensionale, quella biologicamente attiva (vedi proteine a dita di zinco nel capitolo sullo zinco). Attraverso questi meccanismi possono **indurre anche mutazioni del DNA, della sua trascrizione e della sua riparazione**, che avviene attraverso proteine zinco-dipendenti deputate a tali funzioni, con possibile effetto carcinogenico. Infine l'azione dei metalli sull'epitelio intestinale può essere causa della **"leaky gut syndrome"**, con vari meccanismi.

## Accumulo di metalli nell'encefalo

Il cervello è protetto dalla barriera ematoencefalica, ma le sostanze polari come gli ioni metallici passano per trasporto attivo cioè attraverso Trasportatori DMT1 (Divalent Metal Transporter), che regolano l'assunzione di metalli essenziali ma anche dei metalli tossici come Piombo e Cadmio. Le sostanze lipofile invece diffondono liberamente attraverso la barriera, come nicotina, alcool, Metilmercurio ecc. Esistono poi delle situazioni patologiche che, alterando la barriera ematoencefalica (vedi il paragrafo sulla neuroinfiammazione nel capitolo sulla Infiammazione cronica di basso grado), permettono il passaggio di molte sostanze. Inoltre i metalli pesanti sono responsabili della stimolazione dei recettori di membrana, come i recettori NMDA, innescando il ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> scoperto dal Prof. Martin Pall ed illustrato nel paragrafo relativo alla patogenesi della Sensibilità Chimica Multipla, danneggiando i neuroni con lo stress ossidativo. L'accumulo di metalli pesanti (piombo, rame e manganese) nella barriera può danneggiare la parete vascolare ed inoltre il sovraccarico dei metalli pesanti nel plesso coroideo (piombo) può alterarne la funzione pur non alterandone la permeabilità.

Purtroppo al giorno d'oggi non è così difficile incappare in una intossicazione cronica da metalli pesanti tossici. Ciò può avvenire per varie cause "ambientali", collegate alle abitudini di vita, all'attività lavorativa, all'alimentazione, ai materiali edili e di arredamento presenti nei locali dove si vive abitualmente, alle emissioni di inceneritori e fabbriche.

Come sempre in Medicina ambientale vale il concetto della genesi multifattoriale della patologia, salvo un avvelenamento da un unico materiale tossico a causa di una alta esposizione accidentale, ma è giusto ricercare sempre se vi siano elementi maggiormente presenti e quindi maggiormente responsabili.

Purtroppo i metalli, dopo l'assorbimento permangono poco nel sangue, perché si distribuiscono in tutti i tessuti, a livello intracellulare, occupando lo spazio di vari oligoelementi, in una sorta di Mimetismo, che ne rende molto difficile la ricerca. L'esame diretto nel sangue sarà positivo solo nei casi di avvelenamento acuto recentissimo o nel caso di un avvelenamento cronico persistente, giornaliero, come è più frequente riscontrare nelle situazioni professionali. Quindi l'esame diretto nel sangue e nelle urine, possibile soprattutto nei laboratori che supportano la Medicina del lavoro, rivela spesso valori nella norma, anche se una intossicazione cronica può aver determinato degli importanti carichi tossici cellulari. L'esame possibile per rivelare queste situazioni è l'esame dopo chelazione, nel sangue o meglio nelle urine, possibile attraverso l'aiuto di medici abituati a queste pratiche. La chelazione consiste nell'uso di sostanze che legano il metallo nei tessuti e lo trasportano nel sangue fino ai reni per l'eliminazione. È possibile che i metalli rimossi provochino dei disturbi, andandosi a depositare in altri tessuti, rene compreso, per cui è sempre doveroso riflettere bene prima di ricorrere a tale pratica, soprattutto in pazienti con alta suscettibilità ai tossici ambientali, come i pazienti affetti da Sensibilità Chimica Multipla. Molti terapeuti ricorrono al Mineralogramma del capello, esame poco considerato dalla Medicina ufficiale perché non completamente validato per vari motivi che espongo in un capitolo apposito. Riguardo ai cosiddetti valori normali dell'esame sierologico o urinario esistono 2 scale di valori, quella per i soggetti esposti durante l'attività lavorativa (con valori considerati normali più alti) e quella per i soggetti non esposti. Non vorrei dare un giudizio etico, ma trovo aberrante questa normale consuetudine.

Oltre alle esposizioni in ambito lavorativo, i più esposti sono i bambini perché per unità di peso mangiano e bevono e respirano 3-4 volte più degli adulti.

I danni che i metalli possono fare sono quindi collegati all'azione tossica, ma anche alla possibile **azione immunologica**. Possono scatenare **una reazione infiammatoria, con produzione di citochine** come IFN, IL-1, IL-6, TNF, e fattori di trascrizione come NF-kB. Possono **favorire reazioni autoimmunitarie** perché, modificando alcune proteine, suscitano una risposta anticorpale nei loro confronti. Infine determinano talvolta anche **allergie in soggetti sensibili**, soprattutto con reazioni allergiche di tipo IV, individuabili con il Patch test o con il test LTT o il Melisa test per i metalli (vedi il paragrafo sui nuovi test per le allergie nel capitolo sulla Sensibilità chimica multipla).

Per il Medico pratico, di fronte a quadri patologici complessi, infiammazioni croniche, stress ossidativo o mitocondriopatie è quindi importante chiedersi se sia possibile una intossicazione cronica da metalli pesanti, iniziando dai metalli usati in ambito odontoiatrico, dei quali il paziente è portatore da anni e che vanno incontro a corrosione e quindi ad un possibile assorbimento. In ambito odontoiatrico sono possibili anche dei test: il **test della saliva del mattino** per la ricerca di metalli, adatto per rilevare la corrosione, ed il **test della saliva dopo masticazione di chewing gum** adatto per rilevare l'abrasione.

Anche le protesi possono dare problemi, il **test di stimolazione con Titanio** (cimentando il sangue del paziente eparinato con il Titanio e dosando alla fine TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .) può essere utile per stati infiammatori persistenti insorti dopo la protesizzazione. Nelle protesi c'è anche la possibilità che le particelle di **Cromo e Cobalto** possano venire rilasciate nei tessuti biologici attorno alla protesi scatenando reazioni infiammatorie ed in casi rari, se assorbiti, anche neurotossicità.

Anche situazioni ambientali particolari, come per esempio l'uso di vernici, precedute da una sverniciatura con abrasione dei materiali ferrosi, potrebbe determinare la respirazione di piombo, usato come vernice antiruggine. Anche l'aria attorno agli inceneritori può essere più carica di metalli pesanti, soprattutto il Mercurio (anche in corso di cremazione dei cadaveri può esserci l'inalazione di Mercurio, se sono portatori di otturazioni con amalgama). Molte altre situazioni sono identificabili dall'anamnesi, anche se spesso è attraverso l'alimentazione che vengono introdotti nell'organismo.

Per quanto riguarda i danni renali da metalli pesanti è possibile leggere un interessantissimo articolo del Dott. Lentini dell'Ospedale S. Bassiano (digitare "Lentini danni renali metalli pesanti" su un motore di ricerca).

## ***Mercurio e amalgama***

Una delle principali fonti di intossicazione cronica da Mercurio è il composto, usato in odontoiatria conservativa per le otturazioni, chiamato amalgama. L'amalgama è costituito principalmente da mercurio con una percentuale del 40- 50% al quale si aggiungono poi altri metalli, principalmente argento, ma anche stagno, rame, zinco, non è presente il piombo. Per fenomeni di corrosione questa forma di mercurio inorganico può venire assorbito a livello intestinale ed inoltre, a causa soprattutto dell'uso di bevande calde, il Mercurio presente nell'amalgama può vaporizzare e venire assorbito a livello polmonare ed attraverso la lamina cribrosa, da dove, per via neuronale raggiunge direttamente l'encefalo.

L'amalgama è un materiale odontoiatrico da restauro versatile, di poco costo e duraturo, ed è stato quindi usato a lungo ed ancora oggi vi è controversia riguardo i possibili danni all'organismo. Ovviamente conta anche il numero di otturazioni presenti in un individuo, ma dovrebbe prevalere il "principio di precauzione" ed essere completamente eliminato. Bisogna tener conto anche che il Mercurio può essere convertito dalla flora intestinale in Metilmercurio (forma organica), che in caso di alterata permeabilità intestinale ed assorbimento, supera la barriera ematoencefalica.

La presa di coscienza dei danni severi provocati da questa sostanza è avvenuta negli anni 50 quando a causa della "Sindrome di Minimata" morirono circa 500 persone. Minimata è una cittadina giapponese nella cui baia, per circa 20 anni, furono riversate scorie minerarie contenenti Mercurio che contaminò prima le creature marine e poi di conseguenza tutta la catena alimentare. Il Mercurio è quindi immesso nell'ambiente per la maggior parte da fonti naturali, per erosione delle rocce. Una grossa parte è però dovuta agli usi umani. È presente nella combustione del petrolio e del carbone, nell'industria della carta, delle vernici e come antimuffa. Viene usato in varie apparecchiature scientifiche elettriche come le lampade a vapori di Mercurio. È presente in batterie e viene usato da fotografi, intagliatori, gioiellieri.

La maggiore fonte di assunzione, per le categorie non a rischio, oltre alla presenza di otturazioni con amalgama, è sicuramente quella alimentare. Principalmente i pesci provenienti da zone dove il Mercurio è presente in piccole concentrazioni, ma viene assorbito sotto forma di Metilmercurio dalle alghe, che vengono poi mangiate dal plancton e dagli altri organismi più in alto nella catena alimentare, fino ai pesci più grossi come il tonno, lo squalo, il pesce spada. Tutti i pesci possono essere inquinati, ma più grosso è il pesce maggiore sarà il suo livello di inquinamento, ma ovviamente non tutto il pesce è inquinato.

Il Mercurio è un distruttore endocrino, interferente endocrino è il termine corretto, ma i danni sono importanti. Agisce anche a bassi dosaggi su varie ghiandole: pituitaria, tiroide, sugli organi produttori di insulina, estrogeni, testosterone ed adrenalina. Altera il sistema immunitario bloccando linfociti e macrofagi, favorendo quindi le infezioni batteriche e fungine. Come amalgama può dare anche sintomi locali come infiammazione gengivale, del bordo della lingua e periorale. Alcuni lavori clinici dimostrano

che persone con sovraccarico da Mercurio e da petrolio per cause ambientali sviluppano più spesso il Lupus Eritematoso Sistemico.

Il Metilmercurio può passare la barriera ematoencefalica e svolgere un'azione neurotossica mediante la reazione con proteine contenenti zolfo, selenio-proteine. Interferisce con i neurotrasmettitori GABA e Glutammato, provoca alterazioni del citoscheletro e stress ossidativo. Il cervello trattiene il Mercurio più a lungo per la difficoltà di autodepurazione.

I sintomi dell'azione del Mercurio sul Sistema Nervoso Centrale sono per lo più abbastanza vaghi, ma possono essere anche invalidanti: depressione, irritabilità, deficit di concentrazione, disturbo della memoria, tremori, cefalea, insonnia, astenia, cecità, neuropatia ottica, retinopatia, perdita d'udito, deficit comportamentali.

A livello cellulare, come altri metalli, ma con maggiore tossicità, determina una riduzione del potenziale di membrana del mitocondrio ed inibisce la catena respiratoria mitocondriale. Sempre a livello intracellulare reagisce con sistemi enzimatici come quelli del Glutathione, con i canali ionici, con i trasportatori ed altro. Urine e feci sono le principali vie di eliminazione del Mercurio inorganico e metallico. Tra le categorie più esposte sono ovviamente gli Odontoiatri. Nel momento della rimozione dell'amalgama il Mercurio presente può essere vaporizzato dalle frese usate e venire respirato sia dal paziente che dall'Odontoiatra e dai suoi assistenti. Per questo motivo esistono dei complessi protocolli di rimozione delle otturazioni con amalgama.

I principali sistemi di detossicazione dal Mercurio sono collegati agli enzimi del Glutathione (i polimorfismi a singolo nucleotide sono quindi importanti) ed all'azione delle Metallothioneine.

## **Piombo**

L'assorbimento nell'organismo avviene attraverso le mucose dell'apparato respiratorio per inalazione, per assorbimento attraverso l'apparato digerente e attraverso la cute. L'intossicazione è più frequente nelle categorie professionalmente esposte. Oltre che nell'estrazione mineraria, può essere presente nella produzione ed uso di vernici, nella verniciatura di ceramiche, nella produzione e smaltimento di batterie, nella produzione ed uso di armi da fuoco. Le intossicazioni da cause extra lavorative riguardano la corrosione di tubature di piombo, la presenza di residui di alcuni pesticidi negli alimenti, l'inalazione di gas di scarico di vetture non regolamentari, la presenza di pallini da caccia non rimossi nel corpo. Ma l'ambiente può venire inquinato da residui di vernici, munizioni, batterie, giocattoli, scarichi di aziende non in regola e quindi i terreni inquinati possono inquinare gli ortaggi.

A livello cellulare inibisce l'azione di vari enzimi bloccandone i gruppi sulfidrilici responsabili della struttura terziaria. Inoltre si sostituisce al calcio in molte proteine calcio dipendenti. Passa il filtro placentare e la barriera ematoencefalica. A livello del Sistema Nervoso Centrale altera la pervietà del plesso coroidale inibendo la sintesi della Transtiretina, una proteina prodotta a livello epatico che trasporta gli ormoni tiroidei nel liquido cefalorachidiano. Blocca la formazione dei recettori NMDA e quindi l'azione del Glutammato provocando la morte neuronale.

Provoca la malattia detta Saturnismo con anemia per il blocco di enzimi responsabili della sintesi dell'Eme. Sono poi presenti le coliche saturnine per l'azione tossica diretta sulla parete intestinale, danni al Sistema Nervoso Centrale per alterazione vascolare ed edema cerebrale, con conseguenti tremori di tipo parkinsoniano, astenia, parestesie, demenza e polineuropatia periferica. Può causare nefropatie per sclerosi tissutale, malattie neuro muscolari, gotta, ipertensione arteriosa, oligospermia, lesioni alle ossa ed alle cartilagini. La terapia consiste nella chelazione.

## ***Interferenti endocrini***

Costituiscono un folto gruppo di sostanze eterogenee esogene, attive sul sistema endocrino con danni talvolta rilevanti, tanto da essere chiamati anche **distruitori endocrini**. Interferiscono quindi in vario modo con le funzioni endocrine determinando problemi di salute, che possono essere trasferiti anche alla progenie.

Possono mimare l'effetto degli ormoni naturali, oppure influenzarne il trasporto e il metabolismo, legarsi ai recettori cellulari bersaglio degli ormoni bloccandone o esaltandone l'azione, possono infine interferire sull'asse endocrino che collega vari organi tra loro. Non tutti gli effetti sono chiari e vengono scoperti sempre nuovi danni provocati da sostanze usate a lungo perché ritenute quasi innocue.

La stessa sostanza può agire con vari meccanismi ed a dosaggi molto inferiori di quelli descritti in tossicologia. Lo studio degli effetti degli interferenti endocrini presenta spesso una criticità: gli studi epidemiologici si limitano a fornire dati relativi a una possibile associazione tra sostanza e patologia, non consentendo però di stabilire un rapporto effettivo di causa-effetto, perché nell'ambiente sono sempre presenti più elementi tossici che possono essere responsabili, da soli o assieme, delle patologie studiate. Questo gioca a favore degli importanti interessi economici collegati a queste sostanze di larga diffusione.

Possiamo dire che molte situazioni sono collegate ad un uso esagerato di grandi quantità finalizzate ad uno scopo preciso, come è stato il caso dell'uso dell'insetticida DDT per l'eradicazione della Malaria, oppure all'uso di diserbanti o fertilizzanti per preparare grandi appezzamenti di terreno alla coltivazione.

Attualmente però una grossa parte di questo gruppo di sostanze è presente in oggetti di uso comune e che hanno quindi una grossa diffusione.

Le sostanze legate all'uso esagerato come il DDT (oggi proibito nella maggior parte delle regioni del mondo) sono ancora presenti soprattutto dove la loro degradazione biologica è peggiore, cioè nelle zone fredde e poco esposte alla luce ed all'azione di agenti biologici, come la profondità dei mari, l'Artide e l'Antartide, l'alta montagna. Troviamo infatti una percentuale di ermafroditismo esagerata tra gli orsi polari, 1 su 50 in Groenlandia. Si accumulano soprattutto nei tessuti grassi degli animali abitanti in quelle zone come foche, trichechi, orsi polari, balene ecc.

### ***Breve spiegazione della sessualizzazione del sistema nervoso centrale in epoca fetale e neonatale e interferenze ambientali.***

È chiaro a tutti che ci sono molte differenze, non eclatanti ma visibili, nel modo in cui il cervello degli uomini e quello delle donne regolano i processi cognitivi, il linguaggio e soprattutto le emozioni. Tanto che, secondo alcuni, si potrebbe parlare di "cervello maschile" e "cervello femminile" e vi sarebbe una complementarità tra i due generi, che avrebbe portato un vantaggio reciproco nell'evoluzione e reso possibile il progresso della specie.

Differenze comportamentali vengono evidenziate in molte situazioni, a cominciare fin da bambini dal gioco e poi in tanti atteggiamenti, soprattutto quelli aggressivi. Le cause sono molteplici come l'educazione e i fattori ambientali, ma molti autorevoli studi hanno messo in evidenza come alla base vi sia un diverso funzionamento tra il cervello maschile e quello femminile con connessioni diverse tra le varie aree cerebrali e di conseguenza con comportamenti strettamente correlati al genere.

In breve si può dire che i maschi hanno generalmente maggiori abilità motorie e spaziali mentre le femmine hanno generalmente maggiori capacità relazionali e sociali. «il cervello maschile è programmato

per la comprensione, l'analisi e per l'elaborazione di sistemi, mentre quello femminile per l'empatia» (Simon Baron Cohen).

È stato dimostrato che le differenze di genere sono presenti già pochi mesi dopo la nascita, quando l'influenza sociale è molto limitata. Ciò ha portato a pensare che vi siano delle differenze neurofisiologiche ed anatomiche tra il cervello maschile e femminile, con diversi comportamenti che poi possono essere influenzati anche dall'educazione e dall'ambiente sociale.

Il morbo di Parkinson e la Sclerosi laterale amiotrofica sono più presenti nei maschi, mentre la depressione ed il morbo di Alzheimer sono più frequenti nelle donne: è possibile che queste e tante altre differenze di incidenza delle patologie tra uomo e donna possano dipendere da un diverso funzionamento del cervello? È possibile che l'inquinamento ambientale possa influire anche sulla differenziazione sessuale, sulle attitudini personali, sul carattere e sull'orientamento sessuale? Questi sono interrogativi emergenti nella società moderna e sono ancora molto scarsi gli studi che riguardano il SNC.

Da più di un secolo, con metodi sempre più appropriati, si sono studiate le differenze anatomiche tra il cervello dell'uomo e quello della donna. Ancora si discute se il cervello della donna sia più piccolo di quello dell'uomo, anche se ci sono lavori che dimostrano che, se consideriamo le differenti proporzioni corporee, non vi sarebbe nessuna differenza di grandezza.

Più interessanti sono i lavori che prendono in considerazione le differenze anatomiche di alcune aree cerebrali. L'Amigdala e l'Ipotalamo sono più grandi nell'uomo e bisogna considerare che l'Amigdala processa le emozioni mentre l'Ipotalamo regola le funzioni del Sistema Nervoso Autonomo e dell'attività ghiandolare. Nelle donne è invece maggiore il volume della corteccia prefrontale, che riguarda i comportamenti complessi con decisioni elaborate e la moderazione nella condotta sociale. Sempre nelle donne sono maggiori le dimensioni dell'ippocampo, centro di controllo su emozioni e formazione dei ricordi, e delle aree cerebrali devolute al controllo del linguaggio. Studi neurofisiologici hanno confermato che a queste differenze corrispondono anche differenze funzionali. La donna elabora il linguaggio verbale contemporaneamente nei due emisferi, gli uomini solo nella parte sinistra. Per quanto riguarda l'Amigdala nell'uomo è attivata da stimoli che causano aggressività, innescando una risposta di tipo motorio mentre nella donna l'attivazione è dovuta ad emozioni, anche non forti, e, poiché l'attività dell'Amigdala favorisce l'immagazzinamento delle esperienze emotive, ne consegue una migliore capacità delle donne di immagazzinare e ricordare più a lungo gli stimoli sensoriali collegati a queste esperienze e questo forse gioca a loro sfavore in patologie come la Fibromialgia e la Sensibilità chimica multipla. Le connessioni dell'Amigdala sono diverse quindi tra maschi e femmine mentre sono simili tra maschi eterosessuali e donne lesbiche e ugualmente simili tra maschi gay e donne eterosessuali. Ci sono anche degli studi che evidenziano come la relazione all'esposizione ai feromoni umani attiva aree del cervello simili tra donne eterosessuali e maschi gay e ugualmente simili tra donne lesbiche e maschi eterosessuali. Le connessioni nel cervello maschile sono prevalentemente di tipo intra emisferico mentre quelle nel cervello femminile sono prevalentemente Inter emisferiche. Ciò fa supporre che il cervello maschile sia strutturato soprattutto per favorire la connessione tra percezione ed azione coordinata conseguente, mentre quello femminile, grazie alla maggiore connettività tra i due emisferi, sia avvantaggiato dalla fusione dell'analisi delle informazioni, tipica dell'emisfero sinistro, con l'analisi intuitiva, tipica dell'emisfero destro.

Queste differenze sono probabilmente legate alla nostra storia evolutiva, dove ciascun sesso aveva in passato un ruolo ben definito riguardo la sopravvivenza della specie. Gli uomini delle caverne si dedicavano alla caccia mentre le donne raccoglievano il cibo ed accudivano i figli. Ciò ha determinato una specializzazione diversa delle aree cerebrali per assecondare meglio il proprio ruolo. Questa però non è l'unica ipotesi, secondo alcuni ricercatori le differenze strutturali del cervello potrebbero esistere a prescindere dai ruoli storici del maschio e della femmina e sarebbero utili a compensare le differenze

fisiologiche somatiche tra i sessi, dipendenti dagli ormoni gonadici, che, se incontrollate, potrebbero essere dannose.

### ***Come si formano dunque queste differenze del SNC?***

#### ➤ Premessa sulla formazione degli organi sessuali

Durante la nostra vita intrauterina, fino alla sesta settimana di gestazione, le gonadi sono indifferenziate. Fino alla sesta settimana di gestazione quindi il feto è potenzialmente bisessuale, se si prescinde dal sesso genetico. A determinare la differenziazione sono i cromosomi sessuali XY, mediante il gene Sry che è presente nel cromosoma Y; la proteina Sry fa proliferare il midollo della gonade generando i testicoli mentre, in assenza di questa proteina, prolifera la corteccia delle gonadi generando le ovaie. A questo punto le gonadi iniziano la produzione degli ormoni androgeni, in elevata quantità se presenti i testicoli e di conseguenza tutte le cellule con recettori per gli androgeni avranno caratteri maschili, altrimenti, se presenti le ovaie, la produzione degli ormoni androgeni sarà molto bassa e quindi si svilupperanno nelle cellule i caratteri femminili.

Ormoni androgeni sono:

- il Testosterone che promuove la formazione dei genitali interni maschili
- il diidrotestosterone che promuove la formazione dei genitali esterni maschili e della prostata
- il fattore di regressione dei dotti di Müller che promuove la regressione dei genitali interni femminili.

Il testosterone è prodotto a partire dall'ottava settimana e, in quantità massimale, tra la decima e la ventesima settimana. La secrezione del testosterone da parte dei testicoli è sotto il controllo della gonadotropina corionica (HCG) secreta dalle cellule sincizio trofoblastiche placentari e, successivamente della gonadotropina luteinizzante (LH) prodotta dall'ipofisi anteriore fetale. Si ritiene che, tra il secondo e quarto mese di gravidanza, l'HCG sia l'ormone responsabile della secrezione di testosterone, mentre nella restante gravidanza, intervengano con azione congiunta sia l'HCG che l'LH. A partire dall'undicesima settimana, l'ipofisi fetale, accanto all'LH produce anche FSH che ha un ruolo nel favorire lo sviluppo delle cellule di Sertoli e delle cellule germinali.

La classica progressione è la seguente:

Sesso Genetico (XX, XY) > Sesso Gonadico (formazione gonadi e secrezione ormonale) > Sesso Fenotipico.

Il Sesso fenotipico è l'espressione finale del processo di formazione sessuale e può essere condizionato però da patologie della secrezione ormonale, su base genetica, metabolica o epigenetica (interferenti endocrini), con talvolta un quadro fenotipico intersessuale o comunque anomalo.

#### ➤ Come avviene dunque la differenziazione sessuale del cervello e quindi del comportamento correlato al genere?

In assenza di androgeni la natura produce una femmina, anche a livello cerebrale. Sono dunque gli ormoni steroidei testicolari che mascolinizzano il cervello nella fase di sviluppo fetale e neonatale (periodo critico).

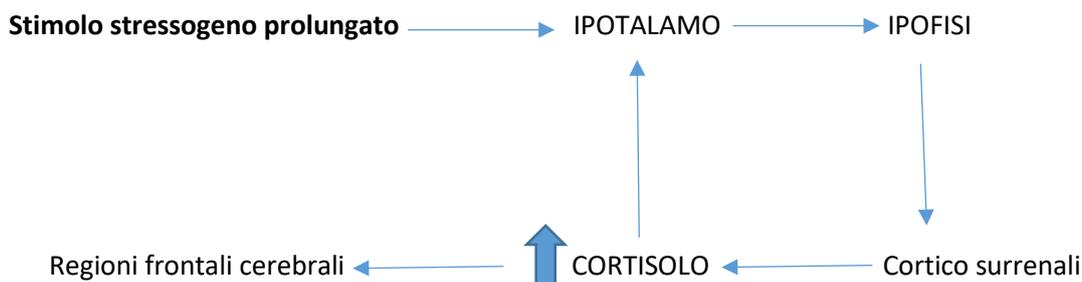
Negli esseri umani, ma anche in altre specie, esistono dei **periodi critici**, nei quali l'effetto sul Sistema Nervoso Centrale degli ormoni, in particolare il testosterone, possono avere importanti ripercussioni nel comportamento. Per esempio in neonate di ratto una sola iniezione di testosterone induce il comportamento maschile nell'adulto. Esistono quindi dei periodi critici, che variano da specie a specie, nei quali l'azione ormonale può condizionare per tutta la vita il comportamento. **Il Testosterone, secreto dai**

**testicoli e penetrato nel cervello, viene modificato (attraverso un processo chimico catalizzato dall'enzima aromatasi) in E2 (estradiolo), che si lega ai recettori specifici per gli estrogeni delle cellule cerebrali, con la conseguente regolazione genica che provoca mascolinizzazione e defemminizzazione. Quindi la mascolinizzazione del cervello dipende dall'estradiolo prodotto localmente.** Gli ormoni femminili materni E2 non influiscono sulla differenziazione sessuale dell'encefalo (altrimenti avremmo tutti un cervello maschile), perché si legano all'alfa-feto proteina prodotta dal fegato fetale, e con questo legame viene impedita la penetrazione nel cervello di E2.

Non sono solo gli androgeni gonadici a penetrare nel cervello, anche gli ormoni surrenalici e tiroidei possono partecipare alla formazione ed in alcuni casi determinare alterazioni e patologie (per esempio il Cretinismo è dovuto a carenza di Iodio e conseguente ipotiroidismo durante il periodo fetale). Malattie tiroidee o adeno surrenaliche nella madre sarebbero correlate a omosessualità, transessualità ed autismo. (Ment Illn. 2017 Towards a further understanding of prenatal thyroid theory of homosexuality: Autoimmune thyroiditis, polycystic ovary syndrome, autism and low birth weight, Osman Sabuncuoglu)

Infine lo Stress materno può agire sulla programmazione del Sistema Nervoso Centrale attraverso meccanismi di tipo metabolico con la produzione di sostanze chimiche con effetto ormonale, con un meccanismo quindi di tipo epigenetico indotto da comportamenti sociali stressanti, soprattutto se prolungati, che possono avere conseguenze sulla differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale se interessano una gestante durante il periodo critico di formazione del sistema nervoso centrale del feto.

#### Asse ipotalamo- ipofisi- surrene e stress



“L’aumento dello spessore corticale nelle aree frontali del cervello in bambini sottoposti all’esposizione ad alti livelli di cortisolo materno, dovuto alla presenza di un elevato numero di recettori del cortisolo nelle regioni frontali, suggerisce che il cortisolo sia in grado di promuovere la maturazione del cervello nel feto. Tuttavia, sembra che ci debba essere una “concentrazione ottimale” del cortisolo, dal momento che livelli estremamente elevati di questo ormone possono essere tossici per lo sviluppo del cervello”. (Gli effetti del cortisolo materno sullo sviluppo cerebrale del feto. <https://www.psiconline.it/news-di-psicologia/gli-effetti-del-cortisolo-materno-sul-feto.html>)

È stata presa in considerazione la possibilità che la differenziazione sessuale del cervello possa essere influenzata anche da meccanismi genetici, oltre alla esposizione agli ormoni gonadici. Vi sono delle evidenze sperimentali che ciò possa avvenire con 2 meccanismi. Un meccanismo sarebbe dovuto ad un controllo transizionale mediato dal gene Sry, che è stato rilevato come funzionalmente attivo nel SNC. Questo gene sarebbe in grado di attivare altri geni che hanno come bersaglio la formazione dell'enzima aromatasi. Ne consegue che mutazioni del gene Sry potrebbero avere ripercussioni sulla conversione del Testosterone in E2 nel SNC, per non citare la possibile defezione di questo gene sul cromosoma Y, che porterebbe a maschi XY con ovaie. L'altro meccanismo prende il nome di “imprinting genetico” e riguarda degli studi (sui ratti) che hanno consentito di evidenziare come il genoma di origine materna e quello di origine paterna possano contribuire in maniera sbilanciata sul neuro sviluppo, con influenza sul comportamento. Questi studi hanno dimostrato che, paradossalmente, certi atteggiamenti comportamentali possono essere correlati all'espressione genica proveniente da geni del sesso opposto,

cioè, per esempio, comportamenti di tipo materno verso la prole potrebbero essere correlati a geni di derivazione paterna.

In conclusione la differenziazione sessuale cerebrale è quindi un esempio della plasticità del Sistema Nervoso Centrale, che ha quindi diverse alternative, che però si fissano nel periodo critico fetale e neonatale, che sono poi difficilmente modificabili. Negli esseri umani resta comunque alta l'influenza sul comportamento, anche sessuale, indotta dalla tradizione culturale e dall'ambiente sociale. Un altro periodo critico è quello della pubertà, quando l'ipotalamo, stimolando la parte anteriore dell'ipofisi, induce il rilascio degli ormoni gonadotropi LH e FSH, in modo che le gonadi producano i relativi ormoni che sono responsabili della maturazione sessuale, della comparsa dei caratteri sessuali secondari e della capacità riproduttiva. Anche durante questo periodo si hanno comportamenti collegati alla stimolazione ormonale del Sistema Nervoso Centrale, la cosiddetta "Tempesta ormonale", ma non in maniera così determinante e difficilmente modificabile come avviene durante il periodo critico fetale. Un adolescente esposto ad interferenti endocrini durante la pubertà può quindi andare incontro ad alterazioni della maturazione sessuale e della capacità riproduttiva.

### **Epigenetica ed errori della differenziazione sessuale del Sistema nervoso centrale**

Oltre all'effetto epigenetico dello stress sulla gestante, con possibile induzione di errori della differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale e di altri apparati, ci sono poi molte molecole, assunte come medicinali o presenti come inquinanti ambientali, soprattutto nel cibo e nell'acqua, che possono indurre alterazioni con meccanismo epigenetico. Queste sostanze possono danneggiare il sistema nervoso centrale ed altri apparati, soprattutto nel periodo critico fetale ed in quello adolescenziale. Prendono il nome di Interferenti endocrini o distruttori endocrini ed in particolare vengono chiamati xenoestrogeni e xenoandrogeni quelli che si legano ai recettori ormonali gonadici specifici, stimolandoli o inibendoli.

Tra questi uno dei più noti e dei più studiati è il Bisfenolo A, che provoca alterazioni dello sviluppo degli organi riproduttivi ed alterazioni dei comportamenti. È una sostanza usata come ammorbidente di tante materie plastiche ed usato quindi anche per i Biberon ed i giocattoli di plastica per neonati (ora proibito in Europa, ma in altre parti del mondo?). È stata riscontrata una maggiore sensibilità a questo inquinante nel sesso maschile e lavori sperimentali hanno documentato una caduta dello stimolo sessuale nel maschio esposto, mentre nelle donne è stato evidenziato un anticipo della pubertà. Sicuramente tutti gli interferenti endocrini che agiscono sui recettori del testosterone, del progesterone e degli estrogeni possono avere influenza negativa sulle ghiandole sessuali, sul comportamento e sulla capacità riproduttiva, con una riduzione della fertilità nelle zone inquinate. In questo senso anche **i PFAS devono essere presi in seria considerazione**, data l'evidenza di interferenze con i recettori del testosterone e del progesterone e dato che sia il Bisfenolo A che i PFAS sono inquinanti ubiquitari (POP, acronimo inglese di Persistent Organic Pollutants) e quindi i loro effetti si possono sommare nello stesso individuo.

### **BIBLIOGRAFIA**

Per la Bibliografia vedere i seguenti siti dai quali è stata preso il materiale, talvolta con la trascrizione letterale del testo riguardante le conclusioni dei vari Autori, ai quali chiedo scusa, ma la completezza e la sintesi delle loro conclusioni era perfetta per l'esposizione di questo argomento.

- IL NOSTRO CERVELLO HA UN SESSO?

Michela Matteoli

Direttore dell'Istituto di Neuroscienze del CNR, Docente di Farmacologia presso Humanitas

University e Responsabile del Neurocenter di Humanitas Research Hospital.

- DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

Università degli studi di Firenze

- AMBIENTE E CERVELLO

COME NASCONO LE DIFFERENZE TRA I SESSI

Giancarlo Panzica Professore ordinario di Anatomia Umana

Università degli Studi di Torino

Settimana del Cervello 2012

- Neuroanatomia funzionale e molecolare: implicazioni comportamentali per le differenze di genere

Journal of Psychopathology

- DETERMINISMO CELLULARE E SVILUPPO BIOLOGICO

Modulo area medica. L'orientamento sessuale

Dott.ssa TARABBIA CRISTINA

Medico Chirurgo – Specialista in Ginecologia Ostetricia

Professore Incaricato di Medicina di Genere – Università di Ferrara

- PRECURSORI BIOLOGICI ED IDENTITA' DI GENERE

Interattivamente.org

- IL CERVELLO ARCOBALENO ORIENTAMENTO E IDENTITA' DI GENERE

Psychiatry On line

- C.I.R.S.De - Università degli studi di Torino

Corso on line - Introduzione agli studi di genere

Modulo di II Livello – Corpo, norme e comportamenti sessuali

Lezione: Disordini della differenziazione sessuale - Roberto Lala, Ilaria Lesmo, Roberta De Nardi © 2012 1

Disordini della differenziazione sessuale

(Roberto Lala – Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino;

Ilaria Lesmo - Università di Milano; Roberta De Nardi - Università di Torino)

## ***Xenoestrogeni***

Vengono così definite le sostanze ambientali che hanno una attività estrogenica intrinseca e che sembrano essere tra i principali interferenti della spermiogenesi. Hanno una lunga vita media, si accumulano anche nell'organismo umano nel tessuto grasso e, in caso di gravidanza, possono interferire nello sviluppo fetale provocando disturbi nella differenziazione sessuale, con malformazioni degli organi

sessuali sia maschili che femminili. Come conseguenza si ha una modificazione epigenetica del fenotipo con possibile femminizzazione, modificazione del comportamento sessuale, oligospermia.

Altri distruttori endocrini possono essere responsabili di disturbi della funzione tiroidea, del sistema Immunitario, dell'osteogenesi, di alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Alcuni sono probabili carcinogeni, altri interferiscono con l'apprendimento.

La varietà e l'elenco degli interferenti endocrini è vastissimo, tale da meritare un libro solo per questo argomento. Mi limiterò quindi ad alcuni aspetti relativi ad interferenti presenti in oggetti di grande diffusione, oltre al capitolo sui PFAS. Chi volesse approfondire può consultare il sito dell'Istituto Superiore di Sanità (<https://www.issalute.it/index.php>).

Con il termine **POP (acronimo inglese di Persistent Organic Pollutants)** vengono indicati gli **inquinanti organici persistenti**, cioè sostanze chimiche molto resistenti alla decomposizione e tra questi molti sono gli interferenti endocrini. La presenza di quantità minime di queste sostanze, ritenute quindi innocue per la loro esiguità, data la lunga persistenza ambientale, finiscono in realtà con il sommarsi, amplificando il rischio di intossicazione cronica.

Il seguente schema (1-6) è tratto dal sito <https://www.celvil.it/normativa/codice-simboli-plastica/> e serve per comprendere le sigle ed i numeri presenti sulle confezioni che contengono materie plastiche.

## 1. PET o Polietilentereftalato

Il PET è principalmente utilizzato per fini alimentari (bottiglie per acque minerali, bottiglie per bevande, bottiglie per altri liquidi alimentari), ma anche per palloni sonda, tessuti, bicchieri. Si tratta di un materiale molto leggero (circa 40 grammi per bottiglia da 1,5 litri), infrangibile e la sua composizione chimica lo rende riciclabile al 100% e in misura praticamente illimitata.

Il PET viene indicato con simbolo recante il suo nome all'interno di un cerchio o poligono esagonale, spesso con simbolo triangolare del riciclo, la cui variante prevede al suo interno la presenza del numero 1 (con o senza sigla).



## 2. PE o Polietilene

PE è la sigla che indica il Polietilene, una resina termoplastica ottenuta dalla polimerizzazione dell'etilene. In alcune occasioni, il produttore specifica se si tratta di PE ad alta densità (HDPE, PE-HD) o a bassa densità (LDPE, PE-LD), nel qual caso lo si può trovare indicato anche con il numero 2 o 4 a seconda che sia del primo o del secondo tipo, posti all'interno del simbolo triangolare del riciclo o all'interno del simbolo circolare.

A seconda della lavorazione, i prodotti finali possono essere, tra gli altri, contenitori per detersivi, nastri adesivi, fogli e film, bottiglie, tubi, giocattoli, contenitori degli yogurt, sacchetti (per la spesa, per

l'immondizia e per surgelare i cibi), ecc.



### 3. PVC o Polivinilcloruro

PVC è la sigla del Polivinilcloruro, un'altra sostanza plastica riconducibile alla famiglia delle termoplastiche. A differenza dei precedenti, il PVC prende una consistenza gommosa: serve per produrre bottiglie, tapparelle e tubazioni, materiali per imballaggi, finte pelli, giocattoli, parti di automobili, nastro isolante, fili elettrici, ecc. Lo si può trovare indicato anche col numero 3 all'interno del simbolo triangolare del riciclo o all'interno del simbolo circolare.



### 4. PP o Polipropilene

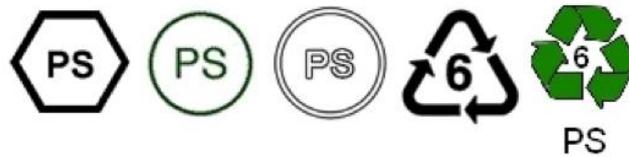
PP indica il Polipropilene o Moplen, anch'essa parte della famiglia delle termoplastiche. Viene utilizzata per realizzare un altissimo numero di oggetti, tra cui contenitori, oggetti di arredamento e per la casa, flaconi per detersivi, giocattoli, siringhe ecc. Lo si può trovare indicato anche con il numero 5 all'interno del simbolo triangolare del riciclo o all'interno del simbolo circolare.



### 5. PS o Polistirolo

Il Polistirolo o Polistirene è indicato dalla sigla PS ed è un ulteriore materiale termoplastico. Ottenuto quale derivato dal petrolio con aggiunta di pentano, ha un utilizzo specifico come isolante nelle costruzioni, così come protezione nell'imballaggio di merci e prodotti. Lo si può trovare indicato anche

con il numero 6 all'interno del simbolo triangolare del riciclo o all'interno del simbolo circolare.



## 6. Altri polimeri

Altri polimeri plastici generici vengono indicati col numero 7 all'interno del simbolo triangolare del riciclo o all'interno del simbolo circolare, con la dicitura "Altri" oppure "PI" che significa genericamente materiali poliaccoppiati: NON sono plastica, bensì accoppiamenti di materiali di diverso tipo non separabili, ad esempio carta-plastica, plastica-alluminio, carta-alluminio, tipici esempi di impiego sono i cartoni del latte, dei succhi di frutta, i famosi tetrapack, ma anche la carta dei salumi, del pollo arrosto, la confezione del caffè, alcune bustine per medicine ecc.

È importante segnalare che queste sostanze non sono riciclabili, e sono quindi da smaltire di conseguenza.



**Il PVC** è il materiale plastico più usato e da solo non è tossico, ma è rigido e per renderlo flessibile viene **aggiunto con Bisfenolo o Ftalati**.

**Il Bisfenolo A, BPA**, è presente in alcune materie plastiche (policarbonato), può essere presente nella classe 7 come policarbonato o resine epossidiche e nella classe 3 perché il PVC può contenere Bisfenolo A. Il Bisfenolo è quindi usato come involucro per alimenti, come rivestimento per gli scontrini, per la produzione di Biberon, bottiglie di plastica, rivestimento interno per lattine e scatole metalliche per la conservazione degli alimenti, viene usato anche in odontoiatria e per tanti altri prodotti. Mimica l'azione degli estrogeni ed è particolarmente tossico nel feto dove può provocare danni neurologici. Danneggia gli apparati riproduttori, agisce a livello cellulare sulla concentrazione del calcio, anche sulle cellule cardiache. In Europa è stato proibito per l'uso nei Biberon in policarbonato e nei cosmetici, ma l'EFSA ha concluso che i livelli di esposizione erano al di sotto della soglia di rischio.

**Gli Ftalati** sono ugualmente usati come ammorbidenti delle materie plastiche, soprattutto con il PVC ed impiegati nella fabbricazione di serramenti, pavimenti, rivestimenti per pareti, schiume di riempimento, ma anche giocattoli, biberon e bottiglie, nei saponi, nei contenitori per alimenti. Sono quindi diffusissimi anche se, soprattutto per i giocattoli ed i prodotti per l'infanzia, in Europa sono regolamentati, con limiti di concentrazione molto bassi, perché hanno un effetto simil estrogenico simile a quello del Bisfenolo, con possibili danni neurologici fetali, alterazioni dell'apparato riproduttivo maschile, tossicità epatica e renale. Possono indurre il Diabete e fenomeni di tipo allergico.

Dal 2022 sono in vigore nuove regole europee sulla restrizione e dismissione dell'uso di prodotti di plastica monouso non biodegradabile e non compostabile, per ridurre la dispersione delle microplastiche non biodegradabili nel pianeta, ma ciò non riguarda molti materiali contenenti interferenti endocrini, anche se a bassa concentrazione secondo le direttive europee. Non è da trascurare il mercato clandestino con i prodotti a basso costo provenienti da paesi che non prediligono la sicurezza. Per questo motivo e soprattutto per prevenire disturbi riproduttivi nella popolazione sarebbe utile seguire i seguenti consigli:

- prediligere giocattoli in legno o altri materiali naturali,
- acquistare i cibi freschi, evitando quelli in scatola,
- leggere le etichette dei prodotti acquistati, per accertarsi dell'assenza di ftalati,
- utilizzare vernici che non contengano composti organici volatili COV o VOC,
- non utilizzare i deodoranti ambientali,
- utilizzare detersivi e prodotti per la casa biologici,
- preferire i contenitori in vetro rispetto a quelli in plastica,
- evitare di usare pentole antiaderenti se hanno la superficie di cottura rigata o danneggiata,
- Usare, dove è possibile, la carta da forno per evitare il contatto dei cibi con le pentole durante la cottura.

È utile scaricare da Internet l'elenco delle sostanze, la loro origine, gli effetti e come evitarne l'assunzione, redatto dell'Istituto Superiore di Sanità.

## ***Interferenti endocrini e Tiroide***

Più di 150 prodotti chimici, possono influire sulla funzione tiroidea, a causa soprattutto della loro somiglianza strutturale con gli ormoni tiroidei. La funzionalità della tiroide viene così influenzata a vari livelli.

La captazione di iodio da parte della tiroide viene ostacolata **da perclorato, tiocianato e nitrati** per inibizione competitiva. Il perclorato può inquinare la falda acquifera essendo presente in alcuni fertilizzanti, e quindi può contaminare il cibo ed essere ingerito. Nelle donne, oltre a danneggiare la tiroide può passare nel latte materno e contaminare i figli.

**Ftalati, PCB e Diossine** possono interferire con il trasporto degli ormoni tiroidei mediante competizione con la T4 per il legame alle proteine di trasporto.

**PCB, Diossine e BPA** possono interferire con le proteine di trasporto attraverso la membrana cellulare degli ormoni tiroidei.

I **difenil-eteri polibromurati (PBDE) ed il BPA**, presenti in prodotti industriali e di consumo, possono legarsi ai recettori degli ormoni tiroidei e causare tireopatie.

Anche tra i farmaci ci sono interferenti endocrini: **Amiodarone e Sali di litio** possono interferire con l'attività degli ormoni tiroidei.

Alimenti come la **soia** possono interferire con l'attività tiroidea.

## ***Altri interferenti importanti***

Non dimentichiamo poi che tra gli interferenti endocrini importanti ci sono quelli che derivano dal **fumo di sigaretta**. Sono il **benzopirene, gli idrocarburi aromatici policiclici e il Cadmio**.

Altri interferenti endocrini, importanti per la loro tossicità, sono quelli che possono essere **presenti nei cosmetici**. Sono stati trovati metalli pesanti, come Piombo ed Arsenico, nelle matite e mascara per gli occhi e Cadmio e Mercurio nei rossetti. Nelle ciprie ed in altri prodotti può essere presente il Bianco-Titanio. Sono tutti tossici e possibili cancerogeni e i limiti di legge imposti non possono essere considerati una garanzia di salute.

L'elenco potrebbe continuare all'infinito soprattutto tra gli interferenti sospettati di alterare la fertilità.

## **Formaldeide**

La Formaldeide,  $\text{CH}_2\text{O}$ , è un gas e fa parte della categoria dei VOC (composti organici volatili). Nel 2004 è stata indicata dallo IARC tra i composti del gruppo I (**cancerogeni certi**). È un prodotto della combustione (fumo di tabacco e altre fonti di combustione) ed è quindi un inquinante sia degli spazi esterni che degli ambienti di vita e lavoro.

È una delle principali sostanze volatili responsabili della **Sindrome dell'edificio malato** (vedi il capitolo sull'inquinamento indoor) perché può essere presente in tappezzerie, moquette, mobili in truciolato (contengono collanti con resine di urea-formaldeide con emissioni significative per lunghi periodi) ecc. e può provenire anche dall'esterno dell'edificio.

Può dare **sintomi locali** come irritazione di occhi, alle mucose delle vie respiratorie con tosse persistente, che si accentua soprattutto nelle ore di permanenza negli ambienti chiusi ed inquinati, come può essere la notte nelle camerette in truciolare dei bambini. Altri sintomi locali possono essere le dermatiti da contatto o le sindromi sensibilizzanti cutanee, soprattutto negli addetti ai lavori. Può dare **sintomi sistemici** come nausea o cefalea ed è anche un possibile **agente allergogeno** determinante asma bronchiale.

L'Aspartame è un dolcificante che dopo l'assorbimento viene convertito in Formaldeide in vari tessuti ed è talvolta causa di "Emicrania da Aspartame".

Come per tante sostanze ci sono dei limiti di legge riguardo le emissioni ed anche i pannelli in truciolare devono essere certificati e sottostare alle normative del settore, ma la provenienza dei materiali potrebbe non essere certa ed inoltre vari materiali potrebbero sommare le loro emissioni. Comunque la suscettibilità delle persone, soprattutto alle sostanze volatili è molto varia.

Le misurazioni ambientali possono essere fatte dagli specialisti del settore, ma ci sono in commercio anche delle strumentazioni di basso costo, che potrebbero aiutare a comprendere il problema negli ambienti indoor, anche se non sono sensibili come le apparecchiature professionali. Ci sono delle strumentazioni usa e getta acquistabili anche su Amazon come il Biocheck F (Draeger), che permettono misurazioni con reagenti chimici o apparecchiature elettroniche con sensori.

Per ridurre o eliminare il problema da un ambiente bisogna ridurre le fonti di emissione (il fumo di sigaretta, le tappezzerie, i mobili ed i pannelli con truciolare con presenti resine di urea-formaldeide, le moquette), migliorare la ventilazione e ridurre l'umidità ambientale, che favorisce le emissioni.

# Le Muffe

Le muffe e i lieviti sono degli organismi appartenenti alla classe dei Funghi, ma mentre le muffe sono pluricellulari i lieviti sono organismi unicellulari. Si riproducono per mezzo di spore che disperdendosi nell'aria possono causare problemi di salute, soprattutto in soggetti sensibili. Possono causare danni alla salute attraverso reazioni allergiche o azioni tossiche. La maggioranza delle muffe sono saprofiti, molte sono in causa nell'inquinamento Indoor. Nelle abitazioni e negli uffici si formano soprattutto in presenza di alta umidità e scarsa ventilazione, su pareti più fredde, dove è più facile la condensazione del vapore. Spesso sono presenti, anche se non direttamente visibili, perché nascoste da intercapedini, controsoffitti, compost per i rifiuti organici. Sono quindi favorite dai materiali che non lasciano traspirare il vapore prodotto all'interno dell'abitazione.

## Reazioni allergiche

Possono causare patologie come Asma bronchiale, Rinite, Alveolite.

Le reazioni allergiche possono essere di Tipo I ed insorgono in pochi minuti per la presenza di anticorpi IgE, che determinano una reazione antigene anticorpo con attivazione degli Eosinofili. Possono venire diagnosticate attraverso gli esami IgE totali, Prick test, cioè l'intradermoreazione di specifici allergeni, ed il RAST, cioè il dosaggio radioimmunologico delle IgE specifiche attraverso la reazione con pannelli di allergeni più ampi possibile, riguardanti questi allergeni inalanti. Possono essere responsabili anche di allergia di Tipo IV o cellulosa mediata che insorge dopo diverse ore dall'esposizione ed infine possono causare reazioni allergiche di Tipo III, da immunocomplessi, ma solo in presenza di grandi quantità di allergene, quindi più rare e presenti soprattutto negli agricoltori, causando arteriopatie dei piccoli vasi sanguigni, dovute appunto ai complessi antigene anticorpo circolanti.

## Reazioni tossiche

Le muffe sono in grado di sintetizzare e rilasciare sostanze tossiche, **le micotossine**, che possono danneggiare la salute tramite l'ingestione o l'inalazione. Sono un ampio spettro di molecole, più di 300, tra cui le **afлатossine**, **le ocratossine**, **le fumonisine**, **i tricoteceni** e molte altre sostanze pericolose. L'afлатossina B1 colpisce il fegato ed è cancerogena e le afлатossine in genere colonizzano granaglie cereali e legumi e sono state ritrovate in farine, latte e frutta secca e quindi possono danneggiare l'organismo per ingestione di cibi altamente contaminati. L'ocratossina è prodotta dai funghi *Aspergillus* e *Penicillium* ed è particolarmente nefrotossica, colonizza soprattutto cereali, caffè, frutta e vino. I tricoteceni sono prodotti soprattutto da *Stachybotris* e *Fusarium* e provocano danni al sistema immunitario inibendo la fagocitosi macrofagica di particelle a livello polmonare. Il deossinivalenolo (DON o anche vomitossina) appartiene al gruppo dei tricoteceni ed è prodotto da funghi del genere *Fusarium*. Il deossinivalenolo è spesso presente nei vegetali, in particolare in cereali come frumento, mais, orzo, avena e segale e provoca vomito, diarrea e calo ponderale soprattutto negli animali nutriti con cibi contaminati con situazioni gastrointestinali di lunga durata.

In generale la tossicità delle micotossine risulta mutagena per alterazioni a carico del DNA, cancerogena ed immunosoppressiva. Possono indurre tossicità cellulare con calo di attività fino al punto di bloccare la replicazione ed indurre la morte programmata. Un'esposizione cronica porta alla riduzione delle stesse difese immunitarie. Per esempio la gliotossina dell'*Aspergillus Fumigatus* agisce sulla riposta immunitaria dei granulociti neutrofili, paralizzandola. L'assorbimento delle micotossine e la loro successiva distribuzione negli organi dipendono dallo stato di salute dell'intestino e quindi possono dipendere dalla presenza di un Microbiota sano. Fortunatamente la pericolosità di queste sostanze dipende dalla dose

assunta, ma per tale motivo si ripercuote soprattutto sui bambini, che sono quindi più vulnerabili agli effetti tossici.

La diagnosi riguardo una tossicosi da micotossine è estremamente difficile da sospettare e difficile da confermare anche se sono possibili test urinari delle micotossine con spettrometria di massa avanzata (MS / MS). È più facile, ed in taluni casi contemplata dai normali protocolli di conservazione degli alimenti, la ricerca della loro presenza nelle derrate alimentari.

Oltre alle micotossine le muffe producono anche **VOC** (Volatile Organic Compounds), miscele di alcoli aldeidi, idrocarburi ed altre sostanze tossiche che possono essere responsabili di cefalea, irritazione delle mucose delle alte vie respiratorie, stanchezza, e asma non allergica.

Nelle situazioni che potrebbero essere correlate al microclima ambientale è sempre utile suggerire al paziente una serie di accorgimenti che servono a ridurre la presenza delle muffe:

- L'umidità dell'aria dovrebbe essere meno di 60% (tra 40 e 60%)
- Aerazione adeguata: Il contenuto di aria dell'abitazione dovrebbe essere cambiato completamente circa sette volte al giorno! Si è visto essere utile effettuare una aerazione di 5-10 minuti più volte al giorno. Esistono impianti moderni di ventilazione forzata.
- In cucina si dovrebbe installare una ventola per convogliare l'aria ed il vapore all'esterno.
- Evitare una ventilazione permanente a "vasistas" e le situazioni che portano ad un eccessivo raffreddamento delle pareti, per evitare la condensa.
- Lasciare uno spazio minimo di 10 cm dalla parete su cui si poggiano i mobili.
- Riscaldare le camere in modo uniforme per evitare la condensa in quella più fredda e per lo stesso motivo non usare umidificatori, non stendere la biancheria in casa e non spegnere il riscaldamento del bagno in inverno.
- Non usare colori o carta da parati che non lascino traspirare le pareti.
- Svuotare spesso i bidoni ed i contenitori di rifiuti organici
- Nel bagno dopo la doccia aerare in modo particolare.
- Lavare e pulire periodicamente i filtri delle ventole di depurazione.
- Talvolta sono necessarie delle misurazioni ambientali da parte di un "professionista della casa" (vedi il capitolo relativo alle misurazioni ambientali). Esistono comunque dei Kit fai da te: aprire Amazon Italia e caricare Healthful Home- Rilevatore di muffa in 5 minuti (Aspergillus, Penicillium Stachybotrys).

## ***Particolato (polveri sottili)***

(Premessa: micron termine improprio usato per indicare un'unità di misura, con simbolo  $\mu$ , coincidente con il **micrometro**, unità di misura della lunghezza (con simbolo  $\mu\text{m}$ ) pari a un milionesimo (10<sup>-6</sup>) di metro)

L'insieme delle **polveri totali sospese in aria** è composto da fibre, particelle carboniose, metalli, silice, inquinanti liquidi e solidi.

Sopra i 10  $\mu\text{m}$  di diametro vengono definite **particolato grossolano**, che è meno dannoso perché difficilmente supera la laringe. Inoltre essendo più grande e più pesante, la particella si deposita prima nell'ambiente e si diffonde meno. Le particelle che invece sono più importanti sono le **PM 10**

**(PM=particulate matter = materiale particolato), cioè le particelle con diametro uguale o inferiore a 10 µm.** Essendo più piccole e meno pesanti si diffondono più lontano nell'ambiente e penetrano più in profondità nell'albero respiratorio. **Tra i 10 e i 2,5 µm, cioè le PM 10,** sono trattenute dalla trachea e dai bronchi più grossi, che possono espellerle con il meccanismo della tosse. Mentre **le PM 2,5 cioè le particelle tra i 2,5 e 1 µm** raggiungono i bronchioli dove possono essere movimentate dal movimento ciliare delle cellule bronchiali. **Le PM 1 cioè quelle con diametro inferiore a 1 µm** raggiungono gli alveoli polmonari dove, a seconda del materiale che le compone, possono accumularsi o venire incapsulate da materiale organico suscitando la reazione infiammatoria locale con la formazione di granulomi. **Le particelle più piccole con diametro inferiore a 0,5 µm possono superare la parete alveolare ed entrare nel torrente circolatorio suscitando l'infiammazione della parete dei vasi, con attivazione della fibrina, e malattie cardiovascolari, oppure diffondersi a tutti gli organi, soprattutto gli emuntori come fegato e reni.** Quindi i danni maggiori delle polveri sottili sono a carico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare, ma, poiché la loro composizione è molto varia, un altro problema importante è la cancerogenicità. **Nella classificazione IARC sono nel gruppo uno, cioè cancerogeno accertato.** Un altro grosso problema del particolato è che queste particelle sospese nell'aria possono veicolare virus e batteri e poiché, come abbiamo visto, possono dare infiammazione, con riduzione quindi delle difese immunitarie, contribuiscono a renderci più recettivi alle infezioni delle vie respiratorie.

Il particolato si forma soprattutto all'esterno dell'abitazione, ma se la ventilazione della casa è scarsa può ristagnare pericolosamente anche all'interno. Abbiamo visto che le sostanze che lo compongono sono le più disparate, ma sono principalmente il frutto dei processi di combustione, come i motori a scoppio delle auto, il riscaldamento delle case, maggiormente se da combustibili come legna o pellet. Contribuiscono poi i prodotti di emissioni degli inceneritori, anche se la legge impone regole severe sui filtri dei termo convertitori, ma potrebbero non funzionare o non essere impianti ufficiali, favorendo l'eliminazione dei rifiuti attraverso la combustione a cielo aperto (terra dei fuochi). Anche il traffico urbano, oltre alla combustione, contribuisce attraverso l'usura delle parti meccaniche, come freni e pneumatici e, vicino alle ferrovie, l'usura dei binari e del materiale veicolante. Ancora altre cause di particolato possono essere i cementifici, le fabbriche, gli impianti di riciclo dei rifiuti e gli incendi boschivi. Nelle case il particolato può essere prodotto dal fumo di sigaretta e dai processi di combustione con camini e stufe, ma per lo più proviene dall'esterno. Tanto più alta è la temperatura di combustione tanto più piccole sono le particelle liberate nell'ambiente e quindi più dannose. Per quanto riguarda la composizione avremo nelle città soprattutto un particolato carbonioso, per i processi di combustione. Altri tipi di particolato possono variare a seconda delle zone e delle caratteristiche locali. Anche l'aerosol marino entra a far parte del particolato, rivelandosi particolarmente corrosivo per le strutture cementizie. Pericoloso per la cancerogenicità è il particolato ricco di asbesto di alcune zone.

Di solito per misurare la salubrità dell'aria si prendono in considerazione i seguenti fattori:

CO<sub>2</sub>, particolato PM 10 e PM 2,5, TVOC (concentrazione di composti chimici volatili), Formaldeide, temperatura e umidità. Il particolato è tenuto sotto controllo dalle centraline dell'ARPA regionale che pubblicano un bollettino con l'andamento settimanale.

Le norme che regolano la presenza ambientale sono stabilite dal D. Lgs 155/2010:

- PM10 media 24h non superiore a 50 µg/m<sup>3</sup>; questo valore non può essere superato per più di 35 volte all'anno.
- PM10 media annuale <40 µg/m<sup>3</sup>
- PM 2,5 media annuale <25 µg/m<sup>3</sup>

Se questi valori non vengono rispettati, gli organi preposti intervengono con il blocco del traffico o la sua limitazione e l'ordine di abbassare la temperatura nelle case. A livello domestico l'uso di depuratori, il miglioramento della ventilazione ed una accurata scelta dei materiali possono essere le soluzioni adatte. Ci sono ditte specializzate nelle misurazioni ambientali e nella scelta dei materiali e delle soluzioni.

Quanto segue è la presentazione di un intervento che mi è stato chiesto da una associazione di costruttori in occasione di un corso nel 2021. La allego perché è un breve estratto dei seminari frequentati durante i Corsi di Medicina Ambientale Clinica tenuti dal dott. Antonio Maria Pasciuto, e dà una idea di quanto complesso sia questo argomento.

## ***Inquinamento indoor***

### ***SALUTE E INQUINAMENTO e la Sindrome dell'edificio malato***

Ci sono molte definizioni di salute, ma alla fine, per ciascuno di noi, la salute è **uno stato di benessere collegato all'assenza di malattie.**

Quindi per la maggior parte delle persone **alla base del concetto di salute c'è sempre quello di malattia,** come di qualcosa che colpisce l'individuo, qualcosa di estraneo che entra e danneggia il corpo e quindi **toglie la salute.**

Ci aspettiamo quindi che qualcuno intervenga, sconfigga gli agenti patogeni e ci ridia la salute. Quindi il nostro compito è solo quello di rivolgerci al Medico. Così pensiamo.

Proviamo ad uscire da questo schema mentale. Partiamo dal presupposto che **ogni organismo umano abbia in sé la capacità di restare in salute, cioè di tenere lontane le malattie, attraverso dei meccanismi di difesa e di autoregolazione,** presenti soprattutto in ogni cellula umana. Ciò è logico, se pensiamo che i primi ritrovamenti dell'uomo sulla terra risalgono a 500000 anni fa e allora non c'erano certo né Medici, né medicine, e l'ambiente era più ostile.

## **Nuova definizione di Salute**

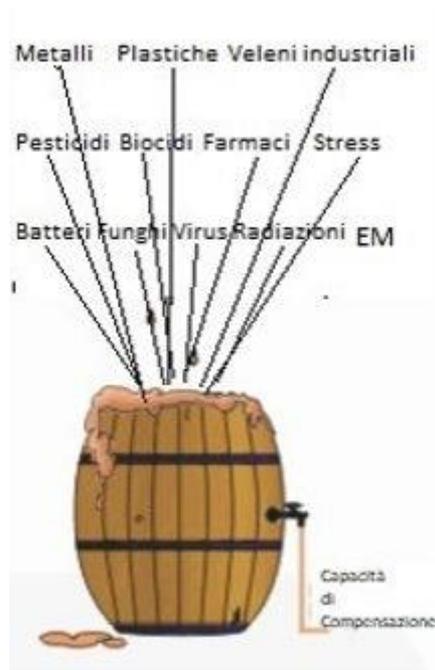
### **Capacità di Compensazione**

**Salute =** .....

### **Fattori di disturbo**

**Capacità di compensazione**= tutti quei meccanismi intra ed extracellulari in grado di contrastare gli agenti esterni potenzialmente patogeni.

**Fattori di disturbo**= sono tutti gli agenti potenzialmente patogeni che entrano in contatto con il nostro organismo.



Quindi la Salute dipende dalla relazione del nostro corpo con l'ambiente che ci circonda.

Quando i fattori di disturbo superano la capacità di compensazione dell'individuo compaiono i sintomi della malattia, ma ciò non vuol dire che la cellula, i tessuti e gli organi dell'individuo non fossero già in forte difficoltà, perché impegnati al limite delle capacità a contrastare una somma di fattori di disturbo.

Quindi succede che se in una situazione di equilibrio precario, subentra un nuovo fattore di disturbo, di qualsiasi natura (chimica, fisica, elettromagnetica, biologica, stress), il nostro organismo soccombe completamente e compaiono i sintomi della malattia, che possono essere i più disparati.

**La malattia collegata all'inquinamento deve essere considerata quindi come la conseguenza di un "effetto orchestra", cioè è sempre multifattoriale** (eccetto ovviamente una intossicazione-avvelenamento-esposizione acuta ad una dose altissima di un agente patogeno).

Ciò rende molto difficile la dimostrazione della correlazione tra la malattia e gli agenti inquinanti e soprattutto rende molto difficile la diagnosi e la cura.

La capacità di compensazione non è uguale per tutti, ma è condizionata a sua volta da **Fattori Genetici** e dalle modificazioni cellulari indotte proprio a causa dell'ambiente, cioè i **Fattori Ambientali**.

Ciò giustifica le ampie differenze di reazione tra i vari individui presenti in uno stesso ambiente.

Le donne incinta, i neonati, gli anziani ed i malati cronici sono soggetti più sensibili perché hanno una capacità di compensazione più bassa.

Se consideriamo che l'uomo trascorre la quasi totalità del proprio tempo (90%) all'interno di edifici, possiamo capire che l'attenzione all'inquinamento indoor è di primaria importanza dato che il rischio per

la salute dipende dalla concentrazione (quantità per m<sup>3</sup>) e dall'esposizione (tempo di permanenza nell'ambiente).

All'interno della casa si concentrano sostanze volatili provenienti dall'esterno e tutta una serie di agenti inquinanti le cui fonti sono all'interno degli edifici.

La principale via di contaminazione è l'inalazione. L'assorbimento attraverso la cute può essere importante soprattutto negli addetti ai lavori, che maneggiano materiali edili o componenti dei mobili, anche se si dovrebbero usare sempre le adeguate protezioni. L'impianto idrico, anche se progettato e realizzato a regola d'arte, può essere talvolta fonte di inquinamento, soprattutto per effetto di fissurazioni delle tubazioni o corrosione, che facilitano la contaminazione dell'acqua, e ciò può avvenire soprattutto in abitazioni vecchie ed a seguito di ristrutturazioni particolarmente complicate.

### **MICROCLIMA**

Partendo da quanto esposto prima riguardo **l'effetto orchestra**, cioè la somma di tanti inquinanti che finisce con superare le capacità di compensazione, diventa fondamentale avere un controllo sul microclima che si forma all'interno delle case.

I principali fattori che condizionano questo microclima sono **l'umidità** che dovrebbe essere contenuta tra il 40% ed il 60 % e **la temperatura** che dovrebbe essere confortevole, in inverno di circa 20°C, un po' meno nelle camere. Molti materiali edili o usati per l'arredamento rilasciano sostanze volatili in determinate condizioni di temperatura e umidità.

L'elemento più importante da tenere sotto controllo è **la ventilazione**, cioè il ricambio d'aria proprio per evitare l'accumulo degli inquinanti indoor.

### **CONSAPEVOLEZZA**

Per affrontare un problema il primo passo è la consapevolezza dell'esistenza del problema e delle sue dimensioni.

- Esiste la consapevolezza, nel futuro proprietario della casa, dell'importanza del microclima e dell'inquinamento indoor? Allo stato attuale non sembra ed i ritmi di vita odierni non facilitano l'abitudine al ricambio frequente dell'aria. Quindi la progettazione ed i mezzi che facilitano il ricambio dell'aria sono molto importanti nella prevenzione delle malattie.
- Esiste la consapevolezza, nel Medico di famiglia, che la casa può essere fonte di malattia? C'è una consapevolezza, ma troppo vaga. Si sa che l'inquinamento è la sfida del futuro, a tutti i livelli, ma la mancanza di formazione e l'oggettiva difficoltà di diagnosi portano ad un atteggiamento passivo, quasi rassegnato.
- Esiste la consapevolezza nel progettista e nel costruttore? È presente l'idea che quella casa sarà abitata da donne incinta, bambini, anziani, malati cronici? I limiti di legge sono lo standard cui uniformarsi o la continua ricerca di materiali e progetti mi spinge verso limiti di emissioni tendenti il più possibile allo 0?
- Esiste la consapevolezza dell'auto esposizione al rischio inquinamento durante i lavori di ristrutturazione o costruzione di edifici. Conosco i materiali che sto rimuovendo? Il loro oggettivo pericolo? Le ditte produttrici mi mettono a disposizione una documentazione sufficientemente ampia? Sto usando correttamente le protezioni?

## ***Sostanze tossiche presenti negli ambienti indoor***

- ***Volatile Organic Compounds (VOC)***

Solventi: benzolo, toluolo, xilolo; IPA; alcoli; formaldeide e altri

- ***Microbiological VOC (mVOC)***

Prodotti del metabolismo di microrganismi (muffe, batteri...) Micotossine, Tossine batteriche.

- ***Pesticidi / Protettivi per il legno / Antimicotici***

per esempio pentaclorofenolo (PCP) e altri fenoli, bifenili policlorurati (PCB), lindano: vietato dal 1989.  
Sostanze subentrate: diclofluanide, tolifluanide

- ***Insetticidi***

per esempio piretroidi (Permetrina) Composti organofosforati come alchilfosfati (clorpirifos, parathionetile = E 605, ecc.), propoxur ecc.

- ***Inibitori di fiamma***

p. es. Esteri dell'acido fosforico, difenilettere poli bromato (PBDE): a vita lunga, bioaccumulabile, ad attività estrogeno-simile

- ***Ammorbidenti***

p. es. Ftalati: tra l'altro attività estrogeno-simile

- ***Composti organici contenenti stagno***: p.es. Tributilstagno

- ***Resine epossidiche***

- ***Isocianati***

- ***Metalli pesanti***: p.es. Nichel, antimonio, cadmio, cobalto, mercurio ecc.

- ***Sostanze derivanti dal fumo di tabacco***: p.es. Nicotina, cadmio, mercurio, arsenico, formaldeide, ecc.

- ***Emissioni da materiali "naturali"***:

*Sughero* (grandi differenze in base al Paese di origine ed alla lavorazione: emissioni microbiche come mVOC, per esempio dovute a muffe e/o batteri, terpeni, formaldeide, insetticidi, pesticidi)

*Linoleum* (qualità molto variabile a seconda dei componenti, con ammorbidenti, terpeni, emissioni microbiche come mVOC e prodotti di degradazione)

*Prodotti in pelle*, come divani, salotti. Nei prodotti di conceria troviamo metalli pesanti, come ad esempio il cromo, azo-coloranti, ammorbidenti, insetticidi, solventi, particelle in lattice.

*Prodotti per il legno* con emissioni, che variano in base al paese d'origine, di protettivi per il legno (pesticidi), formaldeide, terpeni, tutti prodotti che, con una certa frequenza, determinano reazioni di tipo allergico (tipo I e tipo IV).

## Fonte

## Sostanze

Cemento

PCB, cromo

Tegole

Diossina, furani

Isolanti

Asbesto, PCB, formaldeide

Tappezzerie

Clornaftalina

Materiale per legno

PCP, lindano, esaclorobenzolo

Mobili

Formaldeide, solventi, isocianati

Rivestimenti in pelle

PCP, cromo

Pavimenti

Solventi, PCB, esaclorobenzolo

Riscaldamento

Diossina, IPA, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>

Climatizzazione

Asbesto, microrganismi

Fotocopiatrici

Ozono

Video

E-smog, dibenzofurani

Disinfettanti

Aldeidi, solventi, biocidi

Umidificatori

Microrganismi, funghi

Prodotti per pulizia

Solventi, insetticidi (piretro)

Garage

Toluolo, benzolo, xilolo

### **COME OPERARE DUNQUE?**

- Riguardo la salute 2 sono le vie di azione: la prevenzione e la cura.
- Il settore dell'edilizia ha quindi una importante responsabilità soprattutto nella prima azione, mentre il Medico è chiamato in causa per la seconda azione.

### **La sindrome dell'edificio malato**

- Per quanto riguarda il Medico curante e le malattie ambientali, bisogna dire che la diagnosi è estremamente difficile, soprattutto perché, a causa dell'effetto orchestra, la sintomatologia è spesso molto vaga: per esempio cefalea, nervosismo, insonnia, formicolii, intorpidimenti, ansia, stanchezza persistente anche dopo il riposo, dolori vaghi diffusi. Questo contrasta con il normale modo di operare del

medico che pone la sua ipotesi diagnostica riconoscendo la possibile malattia proprio dalla specificità dei sintomi.

- Esistono naturalmente anche quadri clinici più gravi, di solito determinati da quelle sostanze che definiamo Interferenti endocrini (meglio chiamati Distruttori endocrini), perché agiscono bloccando l'azione di ormoni importantissimi per la crescita, anche intrauterina, per la differenziazione sessuale e la capacità dell'organismo di difendersi dalle malattie infettive e dallo stress, andando a sconvolgere il normale metabolismo. Tutti gli organi ed apparati possono essere coinvolti, ma per quanto riguarda l'inquinamento indoor sono più interessate le alte e le basse vie respiratorie.

## ***Come opera dunque il Medico di Medicina Ambientale Clinica?***

*Per prima cosa è importante porsi delle domande chiave di fronte a tutte le patologie che esulano dalla normale routine:*

- *La sintomatologia del paziente è compatibile con un inquinamento ambientale?*
- *La sintomatologia è iniziata dopo un cambio di abitazione, di mobilio, del luogo di lavoro, dopo una ristrutturazione edilizia, con la frequenza di ambienti nuovi (palestre, club ecc.)?*
- *La sintomatologia si manifesta sempre quando il paziente si trova in certi locali o edifici?*
- *La patologia cambia nettamente oppure scompare se il paziente si allontana dai luoghi abituali?*
- *Ci sono quadri clinici analoghi in altre persone che vivono nello stesso ambiente?*
- *In realtà questa ultima domanda, se la risposta è negativa, ne suscita un'altra: è possibile che il paziente sia più suscettibile del resto della famiglia? (variabilità individuale o possibili anomalie genetiche?)*

Naturalmente una attenta anamnesi, cioè la raccolta della storia del paziente, arricchita da questionari specifici per alcune malattie, orienta verso gli accertamenti da fare.

Si parte di solito dai Killer che sono più frequentemente in causa: MUFFE, FORMALDEIDE e METALLI PESANTI con delle misurazioni nel paziente, cioè **il Biomonitoraggio**.

Spesso si parte proprio da quelle sostanze perché possono essere monitorate più facilmente nel paziente, tramite laboratori accessibili, sia come vicinanza logistica, che come facilità di prelievo e costo accessibile.

È un fatto comunque che il Medico di Medicina Ambientale è sempre alla ricerca di laboratori in grado di fare analisi specifiche.

Se le analisi, direttamente o indirettamente confermano il sospetto diagnostico ci sono delle soluzioni generiche che comunque il Medico può somministrare al paziente:

- Allontanamento di tutte le sostanze che scatenano la sintomatologia
- Miglioramento della ventilazione nelle case o negli uffici
- Uso di depuratori ambientali
- Modificazione dell'alimentazione e dell'attività fisica per migliorare la capacità di compensazione.

## ***Il monitoraggio ambientale***

- La soluzione vera del problema, sia nella fase preventiva, che in quella curativa, non può prescindere da un **monitoraggio ambientale**.
- ***oggi è importante per il medico potersi interfacciare con uno specialista della casa, cioè una persona che attraverso una metodologia ed una strumentazione validata, sappia individuare le sorgenti di inquinamento e contemporaneamente proporre le soluzioni specifiche.***
- ***È importante quindi una collaborazione tra conoscenze diverse.***

### **CONCLUSIONE**

- La qualità della vita, a tutte le età è l'obiettivo della società civile.
- Fino ad oggi si è pensato che la cosa più importante fosse vivere il più a lungo possibile ed è sembrato che il compito della Sanità fosse di dare anni alla vita.
- Oggi vediamo situazioni molto pesanti tra gli anziani ed i malati cronici che ci stanno portando a modificare il nostro atteggiamento. È più importante la qualità della vita e quindi il compito di tutti è **dare vita agli anni**.

## ***Monitoraggio ambientale***

Il monitoraggio ambientale non è un compito specifico del Medico perché non può prescindere da competenze e strumentazioni specialistiche. È quindi importante che il Medico di Medicina ambientale sappia consigliare il paziente quando è realmente indispensabile ed indicare degli specialisti competenti e preparati. Il più delle volte il monitoraggio ambientale è in relazione ad un inquinamento indoor. Il Medico, dall'anamnesi, dalla visita e dal monitoraggio biologico, può sospettare un inquinamento presente in un ambito frequentato quotidianamente dal paziente, come può essere l'abitazione o l'ambiente di lavoro. Per gli specialisti dell'ambiente sono comunque preziose le indicazioni del Medico di Medicina ambientale, per restringere il campo delle misurazioni e scegliere la metodologia più opportuna. Una prima misurazione della qualità dell'aria di un ambiente, di solito parte dalla valutazione dinamica, cioè durante un arco di tempo. Si misurano le Polveri sottili, la CO<sub>2</sub>, i TVOC, la Formaldeide, la temperatura e l'umidità, perché l'eccessivo isolamento delle abitazioni con serramenti sempre più sigillanti, per il risparmio energetico, abbinato alla diminuzione del ricambio d'aria, per il minor tempo passato dalle persone nelle abitazioni, favoriscono l'aumento della presenza dei fattori inquinanti. Esistono in commercio anche analizzatori di basso costo, che basandosi su questi parametri danno un facile giudizio sulla salubrità dell'aria. Ovviamente questi misuratori sono di scarsa sensibilità, ma possono trovare il loro impiego in una fase iniziale di educazione del paziente sulle caratteristiche ambientali e le abitudini di vita. Gli specialisti dell'ambiente sono dotati invece di apparecchiature molto sensibili, estremamente costose, ben conosciute nei loro limiti, nella loro opportuna taratura e nelle modalità di uso. Di solito vengono usati misuratori che valutano un singolo parametro perché sono più sensibili. Ove si sospetti dalla sintomatologia il superamento dei limiti di esposizione ai campi elettromagnetici decretati dalla legge si può procedere alla misurazione ambientale anche in tal senso.

Seguendo le indicazioni ed i sospetti del Medico di Medicina ambientale, l'esperto decide, previo un sopralluogo, il tipo di monitoraggio. Facciamo quindi una rapida carrellata conoscitiva.

## ***Le Muffe***

Le muffe possono agire sia come allergeni che come tossici per il paziente. Non sempre sono visibili ed in caso di sospetto devono essere ricercate basandosi sulle conoscenze delle tecniche edilizie dell'esaminatore, che, ove non fossero evidenti, cercherà soprattutto dove vi siano intercapedini non direttamente accessibili, come controsoffitti o rivestimenti delle pareti. In realtà già in sede di costruzione edilizia si dovrebbe tenere in considerazione la capacità igroscopica dei materiali. Più il materiale è igroscopico, cioè capace di assorbire l'acqua, più è difficile che sulla sua superficie si formino muffe e quindi tutti quei sistemi che riducono l'umidità ambientale, associati ai materiali igroscopici, riducono la possibilità della presenza delle muffe. Soprattutto nelle ristrutturazioni, sono molti i punti della casa dove è possibile il proliferare delle muffe. Quindi oltre alla valutazione dei parametri elencati precedentemente si può fare un esame mirato. Di solito si procede ad una aspirazione e filtrazione dell'aria su cartucce assorbenti, nelle quali vengono misurate delle sostanze chimiche. La presenza significativa di esanolo è caratteristica della presenza di muffe o funghi. Se questo primo accertamento è positivo, si passa all'esame microbiologico dell'aria, lasciando nelle varie stanze delle capsule di Petri per 24 ore. Queste vengono poi inviate nei laboratori di microbiologia, dove vengono sottoposte ad incubazione e poi misurate e contate le colonie presenti, identificando il tipo di muffa e la relativa carica. Possono essere approntate anche capsule di Petri con materiale proveniente da aspirazione di tappeti o moquette. Esistono, in Germania, dei kit casalinghi con le istruzioni per leggere i risultati ed individuare il tipo di muffa. Esistono infine dei "cani da muffa" certificati in centri di addestramento.

## ***I Biocidi***

A questa categoria appartengono i fitosanitari, meglio definiti come pesticidi, i disinfettanti, i conservanti (per esempio del legno, dei tessuti, dei materiali di costruzione, della carta), gli insetticidi, i prodotti per la disinfezione di aria, acqua e delle superfici, i prodotti per la conservazione di liquidi, i liquidi di raffreddamento, gli impermeabilizzanti, gli inibitori di fiamma, i metalli pesanti ecc. ecc. Per la ricerca di queste sostanze è importante analizzare la polvere. il campione di polvere viene trattato con toluolo, pulito ed analizzato.

## ***TVOC e Formaldeide***

Per la loro misurazione ci sono varie metodiche come la fotoionizzazione portatile che consente una misurazione solo quantitativa. Ci sono poi sistemi più sofisticati, ma molto costosi, come il sistema delle fiale colorimetriche, dove un flusso d'aria, prelevato con una pompa, interagisce con un reagente colorimetrico specifico per un determinato inquinante. Ma il più usato è il sistema di misurazione passivo, dove l'aria si deposita su speciali cartucce specifiche per idrocarburi, aldeidi ecc. ecc. Ci sono diversi kit e le cartucce vengono poi spedite in un pacco refrigerato ai laboratori di riferimento. Il kit viene posizionato a 1 ½ m di altezza, sospeso nei vari ambienti da analizzare.

## ***CO<sub>2</sub> e Particolato***

La CO<sub>2</sub> è un parametro importante, che nell'ambiente indoor deriva dagli esseri viventi che abitano i locali e varia molto nell'arco della giornata, mentre il particolato è più spesso proveniente dall'esterno. Entrambi vengono misurati con sensori elettronici.

## ***Campi elettromagnetici e radiazioni ionizzanti (es. presenza di gas Radom)***

Vengono misurati con sensori elettronici soprattutto valutando le loro variazioni spaziali e temporali.

# ***Principio di precauzione***

Il Principio di Precauzione è una norma in materia di sicurezza dell'ambiente che afferma che ove vi siano minacce di danno serio o irreversibile, l'assenza di certezze scientifiche non deve essere usata come ragione per impedire che si adottino misure di **prevenzione della degradazione ambientale**.

A seguito della **Conferenza sull'Ambiente e lo Sviluppo delle Nazioni Unite (Earth Summit) di Rio de Janeiro del 1992**, a cui parteciparono più di centottanta delegazioni governative da tutto il mondo, venne ratificata la **Dichiarazione di Rio**, una prima enunciazione del principio, poi ratificato nel **Trattato di Maastricht** sempre del 1992 per l'Unione Europea.

## **REACH**

**Il REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)** è un regolamento dell'Unione europea concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche. Prevede l'obbligo da parte delle aziende di registrare le sostanze chimiche prodotte o importate nell'UE in quantitativi pari o superiori a una tonnellata all'anno. Da giugno 2018, sono state registrate circa 30.000 sostanze chimiche esistenti. Poiché è un Regolamento dell'Unione europea, si applica direttamente in tutti gli Stati membri.

**Vengono definite sostanze “estremamente preoccupanti” (Substance of very high concern, SVHC art. 57 del regolamento):**

- **Le sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR) di categoria 1A o 1B, ai sensi del Regolamento CLP (Classification, Labelling and Packaging – Classificazione, Etichettatura, Imballaggio);**
- **sostanze persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT) o molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB), secondo i criteri dell'allegato XIII del regolamento REACH;**
- **le sostanze che perturbano il sistema endocrino e le sostanze con un livello di preoccupazione equivalente a quelle dei punti precedenti, identificate in base ad una valutazione caso per caso.**

Il Regolamento REACH mira a garantire che i rischi derivanti dall'uso delle SVHC siano adeguatamente controllati e che le stesse siano progressivamente sostituite con alternative non pericolose. L'ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale), insieme all'ISS (Istituto Superiore di Sanità), è l'Istituto scientifico di riferimento per l'attuazione del Regolamento REACH in Italia. In questo senso svolge i compiti relativi alla valutazione dei rischi ambientali delle sostanze chimiche, in particolare partecipa alla definizione delle misure di gestione del rischio delle sostanze chimiche, fra queste anche l'autorizzazione.

## **IARC**

**L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC, International Agency for Research on Cancer)** è un organismo intergovernativo facente parte dell'Organizzazione mondiale della sanità delle Nazioni Unite. Le sostanze (lista aggiornata al 20/04/2023) possono essere classificate in uno di **quattro gruppi**:

- **il gruppo 1** contiene 126 agenti che sono **carcinogeni umani certi**;

- **il gruppo 2A** comprende 94 agenti che sono **carcinogeni probabili per gli esseri umani (evidenza limitata riscontrata nell'uomo ed evidenza sufficiente riscontrata negli animali)**;
- **il gruppo 2B** riunisce 322 sostanze che sono **possibili carcinogeni umani (evidenza limitata riscontrata nell'uomo ed evidenza insufficiente riscontrata negli animali)**;
- **il gruppo 3** comprende 500 sostanze **non ancora classificabili come carcinogene**.

**Una sostanza può essere cancerogena se assunta a una specifica dose o a una più alta, valutata in laboratorio, e non esserlo a quella con cui le persone ne vengono a contatto nella vita quotidiana e per questo motivo molte sostanze cancerogene sono in commercio.**

Cancerogeni in gruppo 1 più famosi: ammine aromatiche; amianto; composti del cromo (esavalente); gas di scarico dei motori diesel; oli minerali, non trattati o blandamente trattati; idrocarburi policiclici aromatici (IPA); polvere di silice, formaldeide, polveri del legno, naftalina, bevande alcoliche, tabacco da fumo, PFOS. Nel gruppo 2 troviamo l'Aspartame (2B), il PFOA ed i PFAS (2B) le polveri da combustione (2A), il Glifosato (2A), il Bisfenolo A (2A), il consumo di carne rossa (2A).

## ***PFAS in breve***

### ***Cosa sono, Come agiscono, malattie correlate***

Sono sostanze perfluoro-alchiliche, una famiglia di migliaia di composti chimici contenenti almeno un atomo di fluoro ed una catena con un numero variabile di atomi di carbonio (ma si vorrebbe estendere la categoria a qualsiasi sostanza chimica con almeno un gruppo metilico perfluorurato,  $-CF_3$ , o un gruppo metilenico  $-CF_2-$ , perfluorurato). Sono acidi forti, con numerose proprietà chimico-fisiche e soprattutto **sono resistenti ai processi di degradazione e ciò ne favorisce l'accumulo nell'ambiente**. Per moltissimi anni sono stati usati composti a catena lunga (8 atomi di carbonio) come PFOA e PFOS (perfluorottano sulfonato, PFOS, l'acido perfluorottanoico, PFOA) oggi sostituiti con PFAS a catena corta (6-4 atomi di carbonio) meno efficienti, ma apparentemente meno inquinanti, perché persistono meno a lungo nell'ambiente. Hanno tutti una forte stabilità chimica che si associa alla duplice natura (anfifilica), parte della molecola è idrofila e parte idrofobica, ma l'effetto finale è che sono repellenti ad acqua e olio e per questa caratteristica vengono sfruttati in molti settori industriali per la fabbricazione di oggetti di uso comune, tanto che, in quantità molto variabile, sono presenti nel 95% della popolazione. Secondo lo studio della NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) del 2022 **i 2 ng/ml rappresentano una soglia PFAS (somma di MeFOSAA, PFHxS, PFOA, PFDA, PFUnDA, PFOS, PFNA) nel siero o plasma al di sotto della quale si ritiene che non vi siano esiti di salute sfavorevole**, mentre il livello soglia di PFOA/PFAS con significato clinico riconosciuto è di 20 ng/ml, in accordo con le stime NASEM, ma solo per attuare attività di screening, dato che **vi sono studi che evidenziano come gli effetti dei PFAS aumentino coll'aumentare della concentrazione ematica**. Gli studi epidemiologici sull'uomo mostrano che a concentrazioni crescenti di PFOA e PFOS nel siero corrispondono livelli più elevati di colesterolo, una crescente probabilità di sviluppare disturbi della tiroide, neoplasie del testicolo e del rene e, nelle donne in gravidanza ipertensione e diabete. Inoltre possibilità di una diminuzione del peso del feto alla nascita.

Secondo il DGR 2133 23/12/2016 (Piano di sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta alle sostanze perfluoroalchiliche) **i valori di esposizione di fondo nella popolazione generale italiana** sulla base studio di monitoraggio umano condotto dall'Istituto Superiore di Sanità sono: PFOA: 1.15 – 8.00 ng/ml PFOS: 1.88 – 14.79 ng/ml; questi valori rappresentano l'intervallo tra il 5° e il 95° percentile delle concentrazioni

rilevate, mentre **valori mediani erano: PFOA: 3.32 ng/ml PFOS: 6.31 ng/ml.** (Ingelido AM, Marra V, Abballe A, Valentini S, Iacovella N, Barbieri P, Porpora MG, Domenico Ad, De Felip E. Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. Chemosphere. 2010 Aug;80(10):1125-30)

Dove si usano: come impermeabilizzanti nella concia delle pelli, nel trattamento di tappeti e moquette, nella carta e cartone per uso alimentare (cioè in contenitori a contatto con gli alimenti), per rivestire le padelle antiaderenti (Teflon), in capi di abbigliamento tecnologico (Goretex), ma anche in altre produzioni industriali come nelle schiume ritardanti di fiamma, nelle pellicole fotografiche, nei detersivi per la casa e shampoo, nelle pitture e vernici, nei pesticidi, in farmaci e presidi medici, per esempio ultimamente sono stati ritrovati in alcuni tipi di filo interdentale e sono presenti anche nella carta igienica, che, eliminata attraverso le fognature, contribuisce all'inquinamento ambientale.

Come vengono assorbiti: soprattutto attraverso l'acqua potabile inquinata ed i cibi contaminati. L'enorme falda acquifera delle zone pianeggianti del Veneto è quasi totalmente inquinata e quindi, sia i pozzi che l'acquedotto dove si utilizzava quest'acqua, hanno contaminato persone, animali e prodotti agricoli. Oltre che dall'acqua la contaminazione viene quindi dall'ingestione di prodotti alimentari contaminati. L'assorbimento per inalazione avviene attraverso polveri inquinate ed è più rilevante nelle le categorie di lavoratori ed abitanti esposti nei siti di produzione, di smaltimento ed in vicinanza di aeroporti dove si fa abbondante uso di schiume ritardanti di fiamma. L'assorbimento trans cutaneo è considerato irrilevante, possibile comunque nelle categorie esposte, ma dato l'uso in molti tessuti forse non è così trascurabile.

Assorbimento ed eliminazione: vengono rapidamente assorbiti attraverso il sistema digerente, veicolati da proteine nel plasma, principalmente l'albumina, e trasportati a tutti i tessuti, specialmente negli organi più vascolarizzati, in particolare fegato e reni, dove **si accumulano senza possibilità di biotrasformazione da parte dell'organismo** (biotrasformazione= insieme di processi enzimatici che di solito accelerano l'eliminazione delle sostanze tossiche). **Passano il filtro placentare e la barriera ematoencefalica e si ritrovano anche nel latte materno.** Entrano nel circolo entero- epatico, ma l'eliminazione avviene solo attraverso i reni. L'emivita plasmatica è fortemente condizionata dal loro legame con le proteine di trasporto e dal gradiente di concentrazione ematica, ma con la caratteristica del parziale riassorbimento a livello del tubulo renale soprattutto negli esseri umani, con ampie variabilità individuali. Da ciò consegue la permanenza nell'organismo per molti anni, infinita se non si interrompe l'introduzione. Il tempo di dimezzamento (o emivita, vale a dire il tempo necessario perché i livelli nel sangue si riducano a metà, se non si è più esposti) dura anni: nell'uomo è oggetto di variabilità tra i risultati di diversi studi, la maggior parte delle stime è tra 4 e 7 anni in soggetti non più esposti a PFAS per raggiungere un livello soglia di PFOA/PFOS con significato clinico riconosciuto (20 ng/ml, in accordo alle indicazioni NASEM 2022) invece nei soggetti che assumono acqua filtrata, ma consumano alimenti locali nelle zone inquinate possono essere necessari 3-4 anni in più per il raggiungimento del livello soglia prefissato. L'accumulo è maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

Meccanismi con i quali possono indurre malattie:

**Esiste una similitudine di queste sostanze con gli acidi grassi che compongono le membrane cellulari facilitandone la penetrazione.** La presenza di queste sostanze nella membrana cellulare comporta una modifica della loro fluidità e degli scambi chimici trans membrana, anche attraverso l'**interferenza con i recettori di superficie, l'azione dello stress ossidativo con concomitante mitocondriopatia ed infiammazione cronica di basso grado.**

**La loro somiglianza con gli acidi grassi determina una alta affinità con le proteine di trasporto nel sangue, principalmente l'albumina,** e ciò spiega la diffusione a vari organi e le interferenze con altre

sostanze che usano gli stessi trasportatori. Inoltre agiscono sulla modulazione e trascrizione di geni coinvolti nel metabolismo glicolipidico e ormonale.

**A livello epatico** è stato dimostrato che queste sostanze interagiscono con la membrana delle cellule del fegato e ostacolano il normale assorbimento di **colesterolo**, incrementandone quindi i livelli circolanti. Inoltre la modifica delle membrane cellulari degli epatociti potrebbe determinare una modifica del funzionamento dei recettori dell'insulina con riduzione della risposta e minore accumulo di glicogeno nell'epatocita. Questo è dunque un nuovo meccanismo conosciuto che, come altri, **può promuovere l'Insulino resistenza periferica, che a sua volta è alla base di una serie di fenomeni come l'ipercolesterolemia, l'aumento della pressione arteriosa, la comparsa di Diabete mellito nei soggetti predisposti.** L'Insulino resistenza è la condizione clinica alla base della Sindrome metabolica. Secondariamente all'Insulino resistenza vengono attivati fenomeni patologici come l'infiammazione cronica di basso grado, correlata all'attività degli adipociti iperplastici per l'attività dell'insulina sul tessuto adiposo e di conseguenza è possibile l'attivazione dei meccanismi dello stress ossidativo. È dimostrato un possibile aumento delle transaminasi e calo della bilirubina secondario ad intossicazione cronica da PFAS.

A livello della **membrana cellulare delle piastrine** l'alterazione indotta dai PFAS potrebbe determinare una alterazione della fluidità delle membrane con aumento dell'aggregazione piastrinica (dimostrata in vitro). Questo possibile meccanismo potrebbe essere considerato con alta probabilità un nuovo fattore di rischio trombotico e potrebbe sommarsi a quelli già conosciuti: l'alterazione dell'endotelio vascolare causato da vari fenomeni infiammatori e dallo stress ossidativo, che determinano una alterazione dell'attività vasodilatatrice dell'ossido nitrico. Ma vi sono altri molteplici meccanismi in causa.

A livello delle **membrane cellulari cerebrali dei neuroni dopaminergici** i PFAS potrebbero alterarne la fluidità, soprattutto se agiscono sulle cellule in fase di maturazione, come nel periodo fetale. Come conseguenza potrebbero determinare anomalie congenite del Sistema Nervoso Centrale e nelle popolazioni esposte. Sono documentati l'aumento di deficit cognitivi, demenza, M. di Alzheimer e disturbi dell'attenzione.

A livello delle **membrane cellulari degli spermatozoi** è documentato sperimentalmente un forte accumulo nei soggetti esposti, con alterazione della fluidità e dei potenziali di membrana. A tutto ciò può corrispondere un calo della motilità degli spermatozoi e della fertilità.

**I PFAS possono legarsi poi, in tutte le cellule, ai recettori del Testosterone** riducendo l'attività di questo ormone del 40%. Ciò può determinare alterazioni soprattutto nei giovani concepiti e cresciuti nelle zone esposte. L'attività anti androgenica dei PFAS si manifesta soprattutto nel periodo embrionale, ma la conseguenza della riduzione di attività del Testosterone può avere ripercussioni anche durante il periodo adolescenziale.

**Azione antagonista del Progesterone.** I PFAS possono legarsi ai recettori del progesterone a livello endometriale inibendone la funzione. Ciò può determinare infertilità, facile abortività e nascita di neonati sottopeso. Il progesterone è considerato l'ormone della gravidanza perché promuove le trasformazioni dell'endometrio che favoriscono l'annidamento dell'embrione e il suo corretto sviluppo.

**I PFAS possono interferire poi con il metabolismo della Vitamina D** legandosi al recettore citoplasmatico della Vitamina D riducendone l'attività. Come conseguenza più evidente ci può essere la riduzione della densità ossea, ma sappiamo che la Vitamina D è un ormone che agisce a vari livelli, anche sull'apparato immunitario e quindi le ripercussioni possono essere varie.

**Azione di inibizione sull'apparato immunitario.** Secondo uno studio del team dell'Helmholtz Centre for Environmental Research le cellule immunitarie esposte ai PFAS avevano un'attività significativamente inferiore rispetto alle cellule non trattate. In particolare, le cellule T "hanno prodotto meno messaggeri,

che normalmente usano per comunicare tra loro e per reclutare altre cellule immunitarie o per innescare l'infiammazione e quindi potrebbero anche ridurre la produzione di anticorpi da parte delle cellule immunitarie. Se una persona è esposta ad alti livelli di PFAS è probabile che ciò si ripercuota sulla sua salute, ad esempio attraverso una maggiore suscettibilità alle infezioni”.

### **Malattie correlate da tenere in considerazione dove sia accertata o sospettata una intossicazione cronica da PFAS**

**Malattie tiroidee.** I Pfas possono interferire con il metabolismo dell'ormone T4 legandosi alla sua proteina di trasporto e quindi spiazzandolo e favorendone l'eliminazione, ma probabilmente agiscono anche sulla sintesi degli ormoni tiroidei e sulla loro distribuzione nei tessuti. Le malattie tiroidee sono più comuni nelle donne esposte ai PFAS. Nella popolazione esposta a PFAS a catena lunga l'associazione con le malattie tiroidee è stata vista nelle donne, nella popolazione generale e nei bambini, con **prevalenza di ipotiroidismo**. L'associazione fra PFOA e TSH è stata vista in gravide con anticorpi anti TPO.

**Malattie epatiche.** Ci sono studi che concordano con l'osservazione che l'esposizione ai PFAS può portare danni al fegato, con correlazioni come la steatosi epatica non alcolica (evidenziato un aumento di mortalità per cirrosi ed epatocarcinoma in un gruppo di lavoratori esposti) o l'insufficienza epatica. È possibile riscontrare un aumento delle transaminasi e/o calo della bilirubina nel soggetto esposto.

**Ipercolesterolemia e Malattie cardio e cerebrovascolari per aterosclerosi e Diabete mellito.** Si ritiene che l'ipercolesterolemia sia collegata all'alterazione delle membrane cellulari epatiche con minore riassorbimento del colesterolo ed all'aumento della resistenza insulinica, che favorisce la sindrome metabolica. I Pfas possono causare iperinsulinemia. Nei pazienti predisposti l'aumento della resistenza insulinica potrebbe provocare Diabete mellito (non sufficientemente dimostrato il legame Pfas- Diabete) e le alterazioni dell'aggregabilità piastrinica, dimostrata in vitro, causata dai Pfas, se confermata, deve essere considerata un nuovo fattore di rischio.

**Malattie del Sistema nervoso centrale.** L'accumulo di Pfas nel cervello, soprattutto se l'esposizione inizia durante la vita embrionale, è stato associato a deficit dell'attenzione/iperattività ADHD nei bambini ed una maggiore mortalità per M. di Parkinson e M. di Alzheimer nell'anziano.

**Iperensione e pre-eclampsia in gravidanza.** Studi osservazionali in persone esposte ai Pfas hanno dimostrato un maggior rischio di Iperensione. Inoltre ipertensione e pre eclampsia sono possibili soprattutto nelle primipare prima della 20 sett. di gestazione; si ritiene principalmente per l'alterazione dell'aggregazione piastrinica. Nel 2019 uno studio in Veneto ha evidenziato l'incremento di pre-eclampsia, Diabete gravidico e di neonati con basso peso alla nascita.

**Calo della fertilità e della fecondità.** L'interferenza dei Pfas attraverso la possibile azione sulle membrane cellulari degli spermatozoi e sui recettori del testosterone per quanto concerne i maschi e quella antagonista sul progesterone per quanto riguarda le femmine e la gestazione. È in corso uno studio sui giovani maschi del territorio inquinato in Veneto, ideato e coordinato dal presidente della sezione ISDE di Vicenza dott. Bertola.

**Malformazioni dell'apparato genitale.** Il professor Foresta, Endocrinologo dell'Università di Padova, in uno studio condotto in un piccolo campione di giovani maschi residenti nella zona più contaminata del Veneto, ha dimostrato la presenza di alterazioni anatomiche genitali, correlate alla riduzione dell'attività del Testosterone durante la fase embrionale.

**Possibile difficoltà di identificazione sessuale durante l'adolescenza.** Vi sono delle osservazioni da parte di Medici, ma è un argomento ancora da affrontare. L'azione sui recettori del Testosterone potrebbe influire in vario modo sull'identificazione sessuale, soprattutto in caso di esposizione agli interferenti

endocrini durante i periodi critici fetale ed adolescenziale, per l'azione, soprattutto del testosterone, sul SNC.

**Osteopenia ed osteoporosi.** Possibile correlazione dovuta all'interferenza con il metabolismo della Vitamina D.

**Possibile riduzione dell'efficienza del Sistema immunitario.** Oltre allo studio in vitro, già citato in precedenza, del team dell'Helmholtz Centre for Environmental Research sulle cellule immunitarie esposte ai PFAS che avevano un'attività significativamente inferiore rispetto alle cellule non trattate, è stata documentata una minore risposta anticorpale nei soggetti vaccinati. Forse c'è una correlazione con l'alterazione del metabolismo della Vitamina D. Nelle zone inquinate è stata documentata una maggiore l'incidenza di casi di Covid 19 durante la pandemia.

**Malattie autoimmunitarie.** Per ora sembra che ci sia una correlazione solo tra **colite ulcerosa** ed esposizione ai PFAS (soprattutto dai dati relativi alla contaminazione in OHIO degli anni '50).

**Tumori.** Dalle osservazioni durante la contaminazione nella valle dell'Ohio sono state prospettate possibili correlazioni con i tumori del **rene** e del **testicolo**, da tenere in considerazione e che hanno portato recentemente all'inserimento dei PFOA in classe 1 della classificazione IARC. La situazione però deve essere meglio studiata perché negli USA un nuovo studio, finanziato dal governo degli Stati Uniti, basato sui dati raccolti dai **Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie** (CDC) e pubblicato sul Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, evidenzia che le donne esposte a diverse **sostanze perfluoroalchiliche** (PFAS) hanno un rischio maggiore di sviluppare vari tipi di cancro, tra i quali quello alle ovaie, all'utero, alla pelle e al seno, tutti tumori guidati da ormoni. I collegamenti tra PFAS e **tumori ovarici e uterini** sono stati osservati principalmente nelle donne bianche. Inoltre Uno studio condotto da ricercatori del Mount Sinai di New York ha scoperto una correlazione tra esposizione ai PFAS e aumento dei casi di **cancro della tiroide**.

Oltre al PFOA in classe 1 la IARC (agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) ha definito i PFAS come potenziali cancerogeni (PFOS Gruppo 2B).

### ***Breve storia dell'inquinamento da Pfas***

Il primo grande caso risale agli anni '50 e riguarda la valle dell'OHIO in America, con la contaminazione di circa 70.000 persone per l'inquinamento ambientale causato da siti industriali del gruppo "DuPont", coinvolto poi in una maxi causa di risarcimento. I primi studi, utilissimi ancora oggi anche come linee guida, risalgono a questo periodo.

In Italia la storia dell'inquinamento delle zone situate tra il territorio Vicentino, Veronese e Padovano meriterebbe una lunga disquisizione, che però evito perché densa di contrasti tra la popolazione vittima dell'inquinamento e le strutture governanti preposte alla sorveglianza.

In breve nel 1999 l'Europa allerta tutti gli stati sul crescente pericolo di inquinamento soprattutto da parte di distruttori endocrini. Negli anni seguenti vengono studiati i vari bacini idrici ed individuate le zone più inquinate. Partendo da un iniziale rilievo di inquinamento del Po sono state individuate le aree italiane più inquinate, delle quali quella sicuramente più importante è l'area veneta corrispondente a molti comuni del Vicentino, Veronese e Padovano. Purtroppo solo nel 2013, a seguito della pubblicazione dei dati sull'inquinamento delle acque reflue dai depuratori industriali e civili della provincia di Vicenza (IRSA-CNR), relativi agli anni precedenti, ed anche per l'ampio movimento di sensibilizzazione operato da varie associazioni tra le quali l'ISDE (medici per l'ambiente), la Regione prende atto della gravità del problema per l'uomo, anche se le direttive dell'EFSA (autorità europea per la sicurezza ambientale) stabilirono a quel tempo valori ambientali di tolleranza falsamente tranquillizzanti, soprattutto se confrontati con i

valori più recenti del 2020 comunicati sempre dall' EFSA: ha stabilito i livelli massimi di assunzione della somma di 4 di queste sostanze (PFOA, PFNA, PFHxS, e PFOS) a 4,4 ng/kg di peso corporeo a settimana, che, se confrontato con quello proposto nel 2008 sempre dall' EFSA, risulta moltissimo inferiore. La principale fonte di inquinamento è risultata la fabbrica di prodotti chimici Miteni, specializzata nella produzione di PFAS, soprattutto PFOA e PFOS per la grande industria. È risultato che le sue emissioni erano di circa 5 Kg al giorno di PFAS nel collettore di scarico, perché dotata di un impianto di depurazione privo della adeguata tecnologia. La Miteni nasce come Rimar (gruppo Marzotto) negli anni '60 per la ricerca sulle sostanze impermeabilizzanti per i tessuti.

In seguito agli accertamenti la zona inquinata è stata così suddivisa: **Zona rossa A: contaminazione dell'acquedotto e delle acque sotterranee, Zona rossa B: contaminazione dell'acquedotto, Zona arancione: contaminazione delle acque sotterranee.**

La Regione Veneto ha quindi messo in atto un piano che prevede la messa in sicurezza dell'acqua potabile attraverso l'adozione di filtri depuratori, ed oggi l'acqua degli acquedotti pubblici è praticamente quasi totalmente in sicurezza, ma è previsto che siano reperite nuove sorgenti non inquinate dalle quali attingere e sono già stati stanziati dallo Stato i fondi per le nuove condutture che dovranno portare l'acqua pulita passando attraverso le zone inquinate. Inoltre tutta la popolazione delle zone cosiddette Rosse, cioè quelle maggiormente contaminate, è sottoposta a controlli con esami del sangue, anche con dosaggio dei PFAS, ed i Medici di famiglia hanno accesso a questi accertamenti. Purtroppo l'altissimo numero di persone da esaminare, circa 90.000, causa una lentezza nell'indagine. Nel frattempo gli Ordini dei Medici di Vicenza e Verona, nel 2017, hanno promosso una giornata di aggiornamento per i Medici interessati, trattando tutti gli argomenti riguardanti i PFAS e i pazienti. Successivamente a ciò sono aumentati notevolmente gli studi sugli effetti dei PFAS nell'uomo e la possibilità di formazione dei Medici interessati. L'ultima giornata di aggiornamento promossa dall'Ordine dei Medici di Vicenza è del dicembre 2023 e gli atti sono disponibili a tutti presso il sito dell'Ordine di Vicenza. Resta purtroppo un grosso limite: il privato cittadino non può accedere a laboratori che testino se sia intossicato dai PFAS, cosa sicuramente molto probabile anche per persone che vivano in zone limitrofe a quelle contaminate, o che abbiano soggiornato in zone contaminate per lunghi periodi o che facciano abitualmente uso di prodotti alimentari delle zone inquinate (enorme problema che comincia ora ad essere monitorato).

In Italia vi sono molti altri siti particolarmente inquinati dai PFAS, in particolare un forte inquinamento è stato riscontrato nelle zone di discarica di Torino. Dai rilievi su aria, suolo e percolati di discarica, sono emersi valori elevati per due sostanze, brevettate e prodotte esclusivamente dalla multinazionale Solvay Solexis di Spinetta Marengo, una frazione di Alessandria. Queste sostanze sono il composto cC6O4 (derivato dal PFOA e prodotto in precedenza dalla Miteni per conto della Solvay) e la miscela Adv, ed entrambe non rientrano nell'elenco di quattro PFAS proibiti dal regolamento europeo (l'acido perfluorottano sulfonato, PFOS, l'acido perfluorooottanoico, PFOA, l'acido perfluorononanoico, PFNA e l'acido perfluoroesano sulfonico, PFHxS). Lo smaltimento sicuro di questi composti prevede l'utilizzo del termovalorizzatore, che li brucia a oltre 1400 gradi rendendoli non pericolosi, ma le ceneri potrebbero contenere nuovi derivati inquinati ed il percolato, che dovrebbe essere trattenuto dalla pavimentazione isolante della discarica, se fuoriesce, contamina le zone agricole circostanti e la falda acquifera. In Europa varie nazioni hanno chiesto la messa al bando di tutti i PFAS entro il 2026 (2030 per i prodotti sanitari), perché sono sostanze senza soglia di sicurezza. Per ora la produzione continua per l'alta richiesta dell'industria e con la falsa sicurezza di soddisfare l'attuale regolamento previsto per i POP (Persistent organic pollutants).

Ancora aperto è il problema relativo a quali valori sia sierici che ambientali possano essere considerati sicuri, dato che, essendo sostanze presenti normalmente nell'ambiente a causa del vasto uso, sono presenti in tutte le persone ed in tutti gli ambienti. Oggi in Italia non esistono soglie sulla presenza di PFAS nell'aria, negli scarichi industriali e nel percolato.

Per quanto riguarda l'acqua, prima del 2013 non esistevano valori di riferimento, a seguito dei vari solleciti della Regione Veneto, nel 2014 il Ministero della Salute ha comunicato i primi valori massimi di performance nelle acque. Nel 2020 i valori stabiliti dalla direttiva europea sono i seguenti: PFAS Totale 0,50 µg/l, oppure somma di PFAS 0,10 µg/l (cioè il risultato della somma di PFAS ritenuti più pericolosi). (ng= nanogrammo= 1 miliardesimo di grammo: 1 ng = 10<sup>-9</sup> g= 0,001 microgrammo, µg= microgrammo= un milionesimo di grammo: 1 µg= 10<sup>-6</sup>g= 1000 nanogrammi)

Per quanto riguarda i valori nel sangue: PFOA sierico > di 8 nanogrammi /gr. sangue PFOS >di 14,8 nanogrammi /gr. sangue sono valori sicuramente patologici ed adottati nello screening del Veneto. Il **valore massimo di PFAS nel sangue** consigliato attualmente dall'ISS è **di circa 8 ng per grammo** di sangue. (Nelle zone rosse del Veneto, sono stati rilevati valori di circa 300 ng/g). Come abbiamo visto però alcuni studiosi ritengono che valori molto inferiori siano l'obiettivo da perseguire e **la Danimarca ha già stabilito il valore soglia in 2 ng/ gr. di sangue per la somma di 7 Pfas.**

La commissione tedesca per il Biomonitoraggio umano (HBM) ha fissato a 2ng/ml per i PFOA e 5 ng/ml per i PFOS i valori sotto i quali non dovrebbero esserci effetti nocivi sulla salute, mentre ci sono delle distinzioni tra vari gruppi della popolazione per quanto riguarda il valore al di sopra del quale è più probabile avere danni: per le donne incinta 5 ng di PFOA/ml plasma e 10 ng/ml per i PFOS, mentre per la popolazione generale 10 ng/ml per Pfoa e 20 ng/ml per i Pfos.

Per chi vuole approfondire l'evolversi della vicenda PFAS in Veneto ed in Europa lascio alcuni link utili

<https://www.isde.it/pubblicato-il-position-paper-di-isde-sulle-pfas/>

<https://lavalibera.it/it-schede-1328-pfas-nelle-discariche-di-torino-arrivano-dalla-solvay-di-alessandria>

Audizione al Senato 2023 del Presidente ISDE Veneto dott. Vincenzo Cordiano

file:[https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj16Z368tqEAXbZ\\_EDHbIFDwoQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senato.it%2Fapplication%2Fmanager%2Fprojects%2Fleg18%2Fattachments%2Fdocumento\\_evento\\_procedura\\_commissione%2Ffiles%2F000%2F424%2F389%2FDocumentazione\\_Medici\\_per\\_l\\_ambiente\\_ISDE.pdf&usq=AOvVaw1oATKNIOhiQloywil4jqN&opi=89978449](https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj16Z368tqEAXbZ_EDHbIFDwoQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senato.it%2Fapplication%2Fmanager%2Fprojects%2Fleg18%2Fattachments%2Fdocumento_evento_procedura_commissione%2Ffiles%2F000%2F424%2F389%2FDocumentazione_Medici_per_l_ambiente_ISDE.pdf&usq=AOvVaw1oATKNIOhiQloywil4jqN&opi=89978449)

Evento Ordine dei Medici di Vicenza dicembre 2023

file:<https://www.medicivicenza.org/formazione/ecm/archivio-dei-materiali-dei-corsi-ecm/233-materiali-ecm-del-corso-di-formazione-il-medico-di-medicina-generale,-il-pediatra-di-libera-scelta-e-i-pfas>

*Grossa è comunque la difficoltà dei medici di famiglia e dei pediatri nel valutare il comportamento adatto verso persone magari clinicamente sane, ma con valori altissimi di PFAS nel sangue, in particolare riguardo i periodi di gravidanza.*

Da uno studio della regione relativo al 2017, nelle zone del Veneto esposte è stata rilevata una maggiore incidenza di morbilità rispetto alla media regionale:

Cardiopatía ischemica: 5% in più nei maschi e 6% in più nelle femmine.  
Malattie cerebrovascolari: 22% in più negli uomini e 18% in più nelle femmine.  
Diabete mellito: 14% in più nei maschi e 16% in più nelle donne.  
Ipertensione arteriosa 22% in più sia negli uomini che nelle donne.  
Rischio di pre eclampsia 27% in più.  
Diabete gestazionale 44% in più.

Nati piccoli 27% in più.  
Anomalie congenite di vario tipo 133%.  
Questi dati statistici sono ufficiali.

**Le seguenti indicazioni vogliono essere solo un lavoro di ricerca e di aiuto per tutti quei Colleghi che si trovano nella situazione di seguire pazienti in aree di esposizione ai PFAS.**

### ***Come contrastare la presenza dei PFAS nel territorio***

Poiché il **parametro essenziale per attivarsi è la soglia di contaminazione ambientale**, anche senza misurazioni sierologiche personali, nelle situazioni dove la contaminazione è stata persistente per anni, pur a macchia di leopardo, è **principalmente indispensabile bloccare l'assunzione delle sostanze inquinanti da parte di tutti i cittadini**, non solo i soggetti a rischio. Abbiamo visto quali sono le principali vie di assunzione: acqua, alimenti, aria e contatto cutaneo.

Innanzitutto **bisogna effettuare la ricerca dei PFAS nelle acque**. Quindi è importante, oltre all'esame degli acquedotti, la mappatura dei pozzi privati attraverso l'autodenuncia dei proprietari per individuare le sedi e monitorare l'eventuale presenza dei PFAS nelle loro acque. Bisogna considerare che nel caso dell'inquinamento nelle zone del Vicentino, Padovano e Veronese, ci troviamo di fronte ad una zona agricola, con molti pozzi, una faglia acquifera superficiale imponente, quasi interamente inquinata non solo dai PFAS, e l'acqua dei pozzi viene usata sia per l'irrigazione dei campi che a scopo potabile umano e per gli allevamenti. Per affrontare in maniera congrua il problema è necessaria una mappatura capillare dei pozzi ed un periodico dosaggio dell'inquinante nelle acque. Per ottenere la collaborazione della popolazione ed avere quindi dati certi, è necessario che il costo degli esami sia a carico della regione o dello stato e che si dia al cittadino, all'allevatore ed all'agricoltore la possibilità di accedere ad acqua pulita come alternativa a quella del pozzo.

Una volta accertato lo stato delle acque è necessario **mettere in sicurezza i siti di approvvigionamento**, con filtri a carboni attivi ed ogni altra tecnologia possibile riguardo all'acqua degli acquedotti pubblici. Bisogna provvedere all'allacciamento alla rete pubblica di chi usava i pozzi inquinati. Non solo, è indispensabile **mettere in sicurezza i pozzi privati inquinati chiudendo l'erogazione**, soprattutto per evitare lo spargimento di acque che andrebbero ad aggravare e forse estendere l'area ambientale contaminata. Poiché le condutture dell'acqua potabile dalla stazione di depurazione fino al domicilio del cittadino presuppongono un lungo tragitto in tubature spesso danneggiate (in Italia è stimata una perdita del 30% dell'acqua prelevata alla fonte di approvvigionamento), ciò potrebbe causare una nuova contaminazione dell'acqua potabile a causa dell'attraversamento di terreni altamente inquinati ed è quindi necessario che il controllo della decontaminazione dai PFAS non venga effettuato solo nelle immediate vicinanze del filtro a carboni attivi, ma anche in prossimità delle abitazioni. Importante è anche il problema delle acque reflue provenienti dai depuratori delle zone più contaminate. Nel Vicentino, a Trissino, era presente la sede della MIteni, che con le sue acque reflue ha contaminato la zona, assieme alle acque provenienti da altri siti lavorativi come le concerie, molto presenti nei paesi limitrofi. I depuratori vanno potenziati e bisogna evitare che queste acque possano continuare a contaminare. Forse molti pensano che la contaminazione da parte delle acque provenienti dai depuratori sia solo un problema locale, che non può riguardare l'inquinamento della catena alimentare e della falda idrica presente in altre zone del territorio italiano. Purtroppo questo pensiero è errato perché le acque reflue confluiscono in corsi d'acqua che raggiungono zone distanti ed inoltre danno origine ai fanghi che vengono venduti come concime, anche in regioni lontane.

Aprò una parentesi sui fanghi di depurazione. Purtroppo i fanghi di depurazione non contengono solo fertilizzanti come fosforo e azoto, ma anche metalli pesanti ed altre sostanze legate alle produzioni chimiche locali. La pianura padana, con la sua rete idrica, è un collettore di acque provenienti da zone altamente industrializzate, compreso un polo chimico importante. Naturalmente esiste una normativa sui fanghi che devono essere sottoposti a trattamenti biochimici, ma accade che in buona fede, per ignoranza, o in malafede per limitare i costi, vengano venduti come concime fanghi tossici ed i controlli talvolta sono solo formali. Il riciclo dei fanghi è un affare, che riduce i costi di smaltimento delle acque reflue e purtroppo dove c'è un affare c'è la possibilità di una truffa, con danni alla salute. Per aggirare il possibile problema dei fanghi inquinati e dei relativi controlli, l'industria ha ideato i "gessi di defecazione" cioè un trattamento biochimico dei fanghi per estrarne i metalli pesanti. Quindi i fanghi sono trasformati in gessi e questi sono concimi di libera circolazione, ma, per esempio a Pavia, erano carichi di idrocarburi ed hanno inquinato ampie zone agricole. Per avere un'idea del problema si stima che nel 2018 siano state 3,1 i milioni di tonnellate di fanghi delle fognature e 800 mila quelle provenienti dal trattamento dei reflui industriali.

Dopo il monitoraggio e la messa in sicurezza delle acque è necessario il monitoraggio e la **messa in sicurezza degli alimenti**. Nel caso PFAS-Veneto ad essere interessata è una vasta zona a vocazione agricola, non solo a fini commerciali (anche per la presenza di molti orti familiari importanti per l'economia domestica), e ricca di allevamenti di animali. Studiare la produzione locale, con il rischio di riscontrarla altamente inquinata, e divulgare i dati relativi al monitoraggio sono atti doverosi per tenere informata la popolazione e permettere scelte alimentari consapevoli. In una situazione dove è dovunque decantato il ricorso a prodotti Km 0 per la salvaguardia dell'economia locale e familiare, è possibile che ciò orienti la popolazione verso altri comportamenti. È comunque corretto che i prodotti alimentari commercializzati dichiarino la presenza di interferenti endocrini se riscontrati con le analisi. È possibile che siano necessari degli interventi politici ed economici per aiutare in cittadino e le imprese del polo alimentare, che occupano migliaia di persone, ad affrontare il problema.

Da queste considerazioni si può capire come mai questo aspetto sia stato preso solo recentemente in considerazione ed in maniera parziale. Uova, carne e soprattutto il pesce sembrano gli alimenti più inquinati, per tale motivo la Regione Veneto ha proibito la pesca nelle acque inquinate, dato che ci sono dati allarmanti provenienti dagli USA sull'altissimo contenuto di PFAS nei pesci d'acqua dolce. Il monitoraggio continuo dell'acqua e degli alimenti nelle aree esposte deve avere anche la finalità di stimare se la TWI venga superata. (cosa è la TWI? secondo l'EFSA è la dose settimanale tollerabile, cioè la stima della quantità di una sostanza contaminante accidentale di alimenti o bevande, che può essere consumata nell'arco della vita senza rappresentare un rischio significativo per la salute). L'EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare) indica in 4,4 nanogrammi per chilo di peso corporeo l'assunzione settimanale tollerabile per quattro molecole, una riduzione di 4 volte rispetto ai valori stabiliti nel 2018 per 2 sole molecole. **Ma bisogna considerare che questi valori sono per le persone non contaminate, non per quelle con alti livelli già accertati nel sangue, per i quali deve essere evitata ogni altra assunzione.**

Un altro punto importante è il **monitoraggio della possibile contaminazione per via aerea** attraverso polveri inquinate, come dimostrato in Olanda nelle vicinanze di siti di produzione dei PFAS o in Germania e Gran Bretagna in vicinanza di aeroporti per l'uso di schiume antiincendio ritardanti, o in vicinanza di inceneritori o siti deputati allo smaltimento di materiale inquinato, come per esempio i filtri a carboni attivi degli acquedotti.

Ovviamente anche in questi casi, dove il monitoraggio confermasse l'inquinamento dell'aria, è necessario mettere in atto tutti quegli accorgimenti tecnologici atti alla prevenzione, a cominciare dai depuratori a carboni attivi.

È indispensabile la **limitazione degli oggetti di uso comune contenenti qualsiasi molecola PFAS**, soprattutto tra le categorie a rischio come gli adolescenti e le donne incinta o che allattano. Data la loro proprietà idro ed oleorepellente i PFAS vengono molto usati nel materiale usa e getta, oggi cartaceo, che potrebbe essere abbandonato per tornare alle stoviglie lavabili. I PFAS sono usati in molti prodotti tessili per le proprietà antimacchia e impermeabilizzanti, soprattutto per l'abbigliamento sportivo, per quello dei bambini, per capi di lusso e per alcuni capi d'arredamento. Attualmente le campagne di stampa contro le ditte che usano questi prodotti, soprattutto nel settore tessile, sembrano essere efficaci per fare pressioni sulle grandi e prestigiose marche. Queste campagne possono indurre le ditte ad abbandonare i PFAS ed a trarne beneficio dal punto di vista pubblicitario, presentandosi come "PFAS Free". Molte associazioni di consumatori, soprattutto negli USA, testano vari prodotti, anche solo con il dosaggio del contenuto di fluoro organico totale, per smascherare le ditte che, magari a loro insaputa, usano prodotti contenenti PFAS. Le autorità europee hanno individuato altri prodotti da eliminare, fra questi l'acido undecafluoroetanoico (PFHxA) e l'acido perfluorobutanossolfonico (PFBS) che è un sostituto dei PFOS. Ma il concetto da perseguire è che deve essere abbandonata tutta la categoria dei PFAS. Come consiglio pratico si può invitare ogni consumatore ad evitare i prodotti nella cui etichetta è presente la parola fluoro.

È necessaria una adeguata normativa che regolamenti la dotazione di tecnologie e filtri per **preservare la salute di chi lavora all'interno dei siti di produzione o di uso dei PFAS**, in modo da non lasciare all'iniziativa del produttore la scelta dei modi di controllo e prevenzione, come è avvenuto nel caso della Miteni.

Un aspetto molto importante e di difficile soluzione è quale sia **il comportamento sanitario preventivo da adottare nei confronti della donna fertile che desidera avere una gravidanza ed abita in una zona contaminata**. Ovviamente tutti gli aspetti già trattati in precedenza ed i conseguenti consigli sono utili da riferire alla futura gestante e possono essere sufficienti nel caso i valori presenti mediamente nel territorio non siano superiori alla soglia di allerta. Il problema si pone in maniera drammatica nel caso invece di future gestanti abitanti in una zona dove mediamente la soglia sia ampiamente superata. Dato che l'esposizione può avvenire in ogni fascia di età, già a partire da quella fetale, e che neonati e bambini sono la categoria sottoposta a maggiore rischio di esposizione, bisognerebbe consigliare alla donna che desidera una gravidanza di procrastinare questo suo desiderio in attesa di un momento in cui, seguendo tutte le raccomandazioni, il livello di PFAS, sia ambientale che personale sia ridotto, anche se purtroppo sappiamo che ciò comporterebbe molti anni di attesa. Per la donna già gestante e per i neonati ed i bambini è molto importante monitorare la situazione alla luce delle conoscenze acquisite e descritte. Ciò è molto difficile perché restare sotto la soglia della TWI di 4,4 ng/Kg di peso corporeo è molto difficile ed inoltre molti studi hanno valutato la presenza di queste sostanze nel latte materno, a volte con livelli problematici. Si stima che l'allattamento soprattutto del prematuro potrebbe portare a superare il limite consentito. D'altra parte è stato in vari modi valutato che il latte materno resta sempre la scelta più appropriata perché anche quello artificiale e quello bovino sono ugualmente contaminati.

Un capitolo importante è la **sensibilizzazione e l'aggiornamento del personale sanitario** che entra in contatto con la popolazione inquinata, in particolare Medici di famiglia, Pediatri, Ospedali di zona ed altri specialisti presenti nel territorio. La ricerca e le acquisizioni più recenti devono essere trasferite velocemente a chi opera nel territorio e deve essere garantita la possibilità di accedere al bio monitoraggio umano dei PFAS negli individui residenti nelle zone inquinate o che vi hanno risieduto per periodi importanti della vita. In Veneto si è scelto il dosaggio su una popolazione selezionata in base alle zone di provenienza, con laboratori regionali non accessibili ai Medici di famiglia. È necessario che anche il Medico curante possa valutare autonomamente la situazione in base al diverso rischio del paziente e ai problemi clinici presentati. L'aggiornamento e l'accesso agli esami possono fare la differenza sia in ambito di Medicina preventiva che curativa. Lo stile di vita può influire molto sul rischio di contrarre malattie

correlate all'intossicazione cronica da PFAS ed il Medico di famiglia, il Pediatra e gli specialisti possono influire molto in tal senso.

### ***Come provare a curare il paziente intossicato***

A questo punto si può passare ai **comportamenti necessari per contrastare la presenza dei PFAS e la loro potenzialità patogena nell'organismo.**

In Medicina, di fronte alla presenza di una intossicazione o un avvelenamento si ricorre ad un antidoto, costituito da uno o più farmaci che neutralizzino gli effetti del veleno e ne accelerino l'eliminazione dall'organismo. Attualmente ciò non è possibile con i PFAS: **non esistono antidoti.**

La terapia verso i PFAS è un capitolo aperto nel 2017 con la **sperimentazione della plasmaterapia** fatta a Vicenza su un piccolo campione di persone con valori di PFAS nel plasma molto alti. L'esperimento, nonostante dei buoni risultati, è stato precocemente abbandonato per vari motivi. Provo ad elencarli non necessariamente in ordine di importanza. L'iniziativa della Regione Veneto è stata contestata e sospesa dal Ministero della Salute perché non era stato preventivamente richiesto all'Istituto superiore di Sanità di predisporre un protocollo con le modalità ed i tempi tra le varie sedute, i soggetti da includere ed escludere ecc. ecc. Secondo molti Medici è una metodica rischiosa, una vera sperimentazione senza precedenti, nonostante il parere positivo di diversi centri trasfusionali che adottano questa tecnica (**50.000 donatori di sangue la ricevono ogni anno in tutta Italia e rientra tra le linee guida internazionali per la rimozione di sostanze tossiche**). Anche la scelta dei primi soggetti sottoposti alla terapia è stata contestata perché scelti tra i soggetti giovani ed asintomatici, lontani quindi dai fattori di rischio che si sommano ai PFAS e che delineano il soggetto più bisognoso. In realtà sono due le tecniche: **la plasmaterapia e lo scambio plasmatico**. La plasmaterapia consiste nella rimozione di piccole quantità di plasma senza necessità di sostituzione per il basso volume sottratto ed è stata utilizzata nei casi "meno gravi" con concentrazioni fino a 200 ng/ml. Lo scambio plasmatico, usato per concentrazioni ematiche maggiori, consiste invece nella rimozione di elevati volumi di plasma con sostituzione di un volume equivalente a quello prelevato infondendo una soluzione fisiologica albuminata al 4%. Personalmente ritengo che sia giusto che questa via sia stata abbandonata perché non percorribile su larga scala, dato che il problema interessa decine di migliaia di persone. L'organizzazione da mettere in atto, compreso l'alto consumo di albumina, sarebbe stata superiore ad ogni possibilità, con tempi di eliminazione non prevedibili e comunque non rapidi. L'eliminazione è poi condizionata da molte variabili, come quelle individuali relative al soggetto, la concentrazione ematica, il fatto che i PFAS sono prevalentemente depositati nei tessuti e la lunghezza del periodo di esposizione. In pratica molti sanitari ritengono che gli stessi risultati si possano ottenere concentrando le risorse nella eliminazione dell'assorbimento di nuovi PFAS e nella valutazione caso per caso, basandosi sulle caratteristiche conosciute dell'intossicazione cronica, al fine di modificare lo stile di vita ed adottare delle buone norme di medicina preventiva.

Restando ancora nell'ambito terapeutico con medicinali, è in corso una sperimentazione con il carbone attivo vegetale, sfruttando il circolo enteroepatico dei PFAS. **Il carbone attivo vegetale per via orale**, che con la sua struttura può raggiungere un'ampia superficie di scambio, sarebbe in grado di trattenere grandi quantità di PFAS eliminate con i Sali biliari impedendone il riassorbimento intestinale e favorendone l'eliminazione con le feci. Il carbone vegetale viene usato anche per l'avvelenamento da farmaci. Le ricerche sono state condotte dall'Equipe del Prof. Carlo Foresta (Endocrinologo dell'Università di Padova che si è interessato dei PFAS dimostrandone l'attività come interferente endocrino) e svolte nel reparto di andrologia e medicina della riproduzione dell'Azienda Ospedale Università di Padova, diretto dal professor Alberto Ferlin. I cicli di cura di questo integratore prevedono l'uso per diverse settimane, ma non c'è ancora una evidenza con studi scientifici pubblicati e quindi una ricaduta pratica su come usarli e cosa aspettarsi.

**Il centro quindi della “cura “dei PFAS consiste nella buona pratica medica basata sulle conoscenze acquisite fino ad ora sul comportamento dei PFAS nell’organismo umano, e nella valutazione delle caratteristiche del paziente con il conseguente adeguamento dello stile di vita. Le seguenti indicazioni vogliono essere solo un lavoro di ricerca e di aiuto per tutti quei Colleghi che si trovano nella situazione di seguire pazienti in aree di esposizione ai PFAS.**

*Nelle zone contaminate e limitrofe, in base alla letteratura ed alle osservazioni in corso, si deve fare particolarmente attenzione ad alcuni aspetti.*

In un paziente già monitorato dalla Regione Veneto e quindi con esami già fatti:

PFOA sierico > di 8 nanogrammi gr. siero PFOS >di 14,8 nanogrammi gr. siero sono valori sicuramente patologici. Il **valore massimo** consigliato dall’ISS di **PFAS nel flusso sanguigno è di circa 8 ng per grammo** di sangue. (Nelle zone rosse del Veneto, sono stati rilevati valori di circa 300 ng/g). Alcuni studiosi, come abbiamo visto, ritengono però che valori molto inferiori (2ng/g) siano l’obiettivo da perseguire in attesa che venga presa una decisione più drastica come la proibizione dell’uso di tutti i PFAS.

**Attenzione: le raccomandazioni che seguono sono comunque valide per tutte le persone esposte, a prescindere dai valori oggi considerati "normali", perché se da una parte è vero che piccole percentuali di PFAS sono presenti in tutte le persone, essendo un inquinante ubiquitario (POP), la risposta soggettiva è variabile e quindi il concetto di valore "normale" può diventare fuorviante. Inoltre sono sempre più presenti segnalazioni di come, anche se in misura minore rispetto alle aree di maggiore inquinamento, la presenza di PFAS nell’organismo determini comunque una maggiore incidenza delle patologie correlate.**

**Si parta quindi sempre dall’anamnesi con particolare attenzione ai pazienti già noti per: malattie tiroidee, ipertensione, ipercolesterolemia, sindrome metabolica, diabete mellito, malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari, malattie degenerative del SNC, osteoporosi, infertilità, facile abortività, malformazioni genitali, problemi adolescenziali riguardo la sfera sessuale, gestosi gravidica, colite ulcerosa, tumori soprattutto ai reni e testicoli. Si ricerchi sempre quindi con cura, anche nelle persone che non abitano nelle zone cosiddette Rosse, se hanno soggiornato nelle zone a rischio.**

Ad ogni visita è bene considerare P.A., F.C., volume della tiroide ed introdurre periodicamente l’esame dei testicoli.

Esami periodici di routine: Creatinina e GFR, Uricemia, Microalbuminuria (danno renale), Glicemia, Hb glicata, Colesterolo totale, HDL, trigliceridi, LDL, Omocisteina, Bil. Tot., AST, ALT. Inoltre TSH di base a tutti gli esposti.

Tenere presente che i PFAS vengono eliminati quasi esclusivamente per via renale e molto lentamente e che quindi, se la funzione renale è ridotta, la situazione è sicuramente più pericolosa.

**TIROIDE:**

Se il TSH è normale, cioè >2,7 e < 4,2 valutare se: paziente già noto per malattia tiroidea ed in trattamento (eventualmente fare FT4 e FT3), presenza di tireopatie autoimmuni nei familiari, eventuali terapie pregresse con radioiodio o terapie radianti, eventuali pregresse tiroidectomie, eventuali eventi traumatici con disfunzioni o malattie dell’ipofisi, eventuale terapia con amiodarone.

Se TSH alterato con valori > 4,2, ma anche per il paziente con le situazioni sovra esposte che riguardano la tiroide oppure in presenza di altre malattie autoimmunitarie, fare il dosaggio degli anticorpi antitiroidei

anti tireoperossidasi TPOAc, e quindi se TPOAc positivi controllo TSH annuale, ogni 3 anni se negativi. Nessuna terapia se TSH tra 4,2 e 10 se paziente asintomatico e senza patologie sovra esposte, ma invio allo specialista se paziente gravida, presenza di autoimmunità o altre malattie sovraesposte o TSH maggiore di 10  $\mu$ U/ml. Bisogna tenere sempre in considerazione che le donne gravide e i pazienti con autoanticorpi sono molto probabilmente più vulnerabili agli effetti dei PFAS.

Lo screening ecografico tiroideo per i soggetti esposti, presidio indispensabile per lo studio dei noduli tiroidei, è deciso dalle strutture sanitarie territoriali, con criteri e modalità che possono variare in base alla gravità della situazione ed alla capacità di screening delle strutture, senza interferire con la normale routine di diagnosi e cura delle categorie di malati non esposti.

#### LIPIDI e SALUTE CARDIOVASCOLARE:

L'esame del profilo lipidico completo oltre che di routine, deve essere fatto anche ai bambini esposti e ripetuto ogni 3 anni se i valori sono normali. I valori normali dipendono dai fattori di rischio e dalla possibile pregressa presenza di eventi ischemici o Diabete. Per questo motivo si usano le carte di rischio per gli eventi cardiovascolari, relative alla popolazione italiana (popolazione a rischio moderato), che prendono in considerazione sesso, età, pressione arteriosa, abitudine al fumo e Colesterolo non HDL. Non ci sono carte di rischio per pazienti sotto i 40 anni e quindi la familiarità può essere un buon criterio per il Medico curante in questi casi. Se, in base alle carte di rischio, il paziente ha valori normali, o meglio con rischio basso o moderato (vedi tabella), il controllo può essere effettuato ogni 3-4 anni altrimenti si valuterà caso per caso il controllo in base agli interventi suggeriti (dieta ipolipidica, calo ponderale ove necessario ed eventuale terapia medica). A tutti i pazienti esposti ai Pfas si raccomanda comunque uno stile di vita che tenga basso i fattori di rischio modificabili e l'abolizione del fumo se fumatori (consiglio da dare a tutti i pazienti).

*Classi di RCV definite in base all'età e livello di raccomandazione delle LG 2021 (da Visseren et al., 2021, mod.)<sup>5</sup>.*

Rischio di malattia CV	< 50 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
Da basso a moderato Trattamento del rischio non raccomandato	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Alto Trattamento del rischio da considerare	da 2,5 a < 7,5%	da 5 a < 10%	da 7,5 a < 15%
Molto alto Trattamento del rischio raccomandato	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

#### Valutazione salute cardiovascolare in soggetti adulti esposti a PFAS:

Pazienti < 40 anni Profilo lipidico + valutazione cardiovascolare + counseling

Pazienti tra 40 e 69 anni Profilo lipidico + carta del rischio + counseling

Pazienti > 70 anni Profilo lipidico + glicemia + carta del rischio+ pressione arteriosa + counseling

Se valori con basso rischio in tutti i casi, ritestare ogni 3 anni

Se valori positivi ritestare dopo 1 anno se il rischio cardiovascolare a 10 anni considerato alto.

Consigli per il COUNSELING: "Indipendentemente dai valori di rischio ottenuti si raccomanda a tutti l'abolizione del fumo (il fumo è l'unico FRCV che può essere completamente annullato), il mantenimento del peso ideale (BMI compreso fra 20 e 25), della pressione arteriosa sistolica < 140 mm Hg o < 130 mm Hg, se tollerato, del colesterolo-LDL < 100 mg/dl, della glicemia < 100 mg/dl e l'adozione o il mantenimento di uno STILE Di VITA salutare, che comprende, oltre l'astensione dal fumo: l'attività fisica quotidiana e regolare (sono raccomandati 150-300 min. di intensità moderata - basta una camminata "vivace" di 30 min. per 5 gg – o 75-150 min. di attività intensa a settimana), l'alimentazione tipica

mediterranea (molta verdura e frutta, cereali meglio se integrali, legumi, olio d'oliva, pesce non proveniente da zone inquinate, poca carne e pochi formaggi) con poco sale e zuccheri (anche poche bibite zuccherate) e moderate quantità di alcool.”

Tratto da “Un breve sguardo alle nuove linee guida europee sulla prevenzione cardiovascolare Rivista Società Italiana di Medicina Generale n. 2 • vol. 29 • 2022”

Per quanto riguarda al valutazione cardiovascolare e l'atteggiamento terapeutico di prevenzione primaria o secondaria delle malattie cardiovascolari si seguono i criteri dello studio ESC, ma probabilmente, appena sarà possibile la prescrizione autonoma dell'esame nel siero dei PFAS, si dovrà tener conto dell'esposizione a PFAS come nuovo fattore di rischio a se stante date le possibili modificazioni indotte, cioè l'aumento del rischio trombotico per la maggiore aggregabilità piastrinica e l'aumento dei fattori correlati alla insulino resistenza indotta (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete nei soggetti predisposti, possibile infiammazione cronica di basso grado, possibile stress ossidativo con danno endoteliale). È quindi possibile che sia da valutare come consiglio l'uso di Aspirina a basse dosi in prevenzione primaria anche nei soggetti con rischio di evento cardiovascolare a 10 anni alto, ma è necessario attendere conferme con studi su ampia scala.

Poiché le carte relative al rischio non contemplano soggetti sotto i 40 anni penso che le seguenti indicazioni potrebbero essere utili.” Tra i 2 e i 19 anni di età il colesterolo totale dovrebbe mantenersi al di sotto dei 170 mg/dl, mentre è considerato a rischio tra i 170 e i 199 mg/dl e alto se raggiunge o supera i 200 mg/dl. Nella stessa fascia d'età il Colesterolo LDL dovrebbe mantenersi al di sotto dei 110 mg/dl, è considerato a rischio tra i 110 e i 129 mg/dl e alto se raggiunge o supera i 130 mg/dl.”

<https://www.retepas.com/ambulatori/3526-colesterolo-entro-quali-limiti-dovrebbe-essere-mantenuto/>

#### Valutazione salute cardiovascolare in bambini ed adolescenti esposti a PFAS:

Sei valori dei lipidi e la valutazione cardiovascolare sono normali (prelievo dopo i 2 anni) e non c'è familiarità per malattie cardiovascolari, si può rivalutare dopo 3-4 anni, ma dare comunque consigli sullo stile di vita perché l'obesità e la sedentarietà giovanili sono in aumento.

Soggetti sovrappeso e/o sedentari e/o con LDL > 110 mg/dl < 130 mg/dl: consigliata la modifica dello stile di vita, nutrizionale e comportamentale, e ritestare ogni 12 mesi. Valutare se terapia nel soggetto Diabetico.

Se LDL > 130 mg/dl < 199 mg/dl: consigliata la modifica dello stile di vita, nutrizionale e comportamentale, e controllo dopo 6 mesi. Se inefficace consigliata dieta ipolipidica per 6 mesi, se inefficace in pazienti > 8-10 anni valutare se trattamento farmacologico (valutare bene la familiarità e se l'educazione sanitaria sia stata recepita). Trattare sempre con farmaci se associato Diabete o altri fattori di rischio.

Trattare sempre con farmaci se LDL > 199 anche se isolata.

**Attenzione: queste indicazioni basate sull'ipercolesterolemia sono in continua evoluzione.**

#### GRAVIDANZA:

Durante tutta la gravidanza è importantissimo il controllo periodico della P.A. per identificare precocemente una eventuale pre-eclampsia. Se si riscontra l'ipertensione è importante la stadiazione, il continuo monitoraggio, la proteinuria delle 24 h e l'eventuale terapia per l'ipertensione. La funzionalità tiroidea deve essere valutata all'inizio e durante la gravidanza

## COLITE ULCEROSA:

Sono opportuni dei questionari da sottoporre ai pazienti esposti dall'età di 15 anni (sarebbe un presidio di sanità pubblica, ma anche i Medici di Medicina generale possono organizzarsi con qualche breve domanda riguardo la presenza di sintomi come: alterazioni dell'alvo?, crisi diarroiche?, presenza di sangue e/o muco nelle feci ?, modificazioni di altro tipo?) da sottoporre periodicamente (dato che non si tratta di esame invasivo può essere sottoposto annualmente) per identificare precocemente l'eventuale Colite ulcerosa. In tutti i pazienti è comunque utile promuovere stili di vita adeguati in prevenzione primaria e dove è possibile evitare l'azione di altri patogeni ambientali (concimi? altri biocidi presenti nell'ambiente?).

## TUMORI

Per quanto riguarda i tumori ai testicoli, riscontrati nell'adulto, sotto i 15 anni visita annuale solo dei testicoli, sopra i 15 anni oltre alla visita anche eco scrotale dei soggetti esposti. Particolare attenzione nell'osservare lo sviluppo sessuale dei maschi e su eventuali difficoltà nella identità di genere, che potrebbe essere correlata ad una interferenza PFAS -testosterone.

Per i tumori renali, tra i 20 ed i 30 anni si consiglia un questionario su eventuali disturbi urinari e, se sono presenti sintomi, ricerca di ematuria ed eco addome. Sopra i 30 anni oltre al questionario es. periodico per ricerca ematuria ed eco addome periodica.

Per quanto riguarda i tumori al seno ed alle ovaie ed alla Tiroide è consigliabile il controllo periodico ecografico nelle pazienti esposti a Pfas.

## EPATOPATIE:

Lo stile di vita e soprattutto l'alimentazione possono aiutare a proteggere il fegato, o meglio a non sovraccaricare l'organo, evitando altri possibili effetti dannosi oltre a quelli dovuti ai Pfas.

Il riscontro ecografico di Steatosi epatica è importante ed in soggetti esposti ai Pfas ha un valore prognostico molto più importante, da non trascurare, rispetto alla popolazione non esposta.

### Dati utili al medico che lavora sul territorio

Stime: In una cittadina di 10000 abitanti con alti livelli di esposizione a PFOA sono attesi 2100 adulti con ipercolesterolemia, 600 in più della popolazione con bassa esposizione.

### In Ohio dopo esposizione della valle per le fabbriche della Dupont si è adottato il seguente schema di attenzione:

<15 anni controllo: colesterolo, tiroide, testicoli

Tra 15 e 20 anni controllo: colesterolo, tiroide, testicoli, colite ulcerosa

>20 anni controllo: colesterolo, tiroide, colite ulcerosa, testicoli e reni.

Donne incinta: monitoraggio P.A. e proteinuria durante tutta la gravidanza.

## Alcuni limiti di riferimento (D. Lgs.155/2010)

Inquinante	Limite	Periodo di mediazione	Limite	Superamenti in un anno
<u>PM10</u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valore limite sulle 24 ore per la protezione della salute umana	Media giornaliera	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	massimo 35
	Valore limite annuale per la protezione della salute umana	anno civile	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
<u>PM2.5</u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valore Limite annuale per la protezione della salute umana	anno civile	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
<u>NO<sub>2</sub></u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valore limite orario per la protezione della salute umana	Media massima oraria	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	massimo 18
	Valore limite annuale per la protezione della salute umana	anno civile	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
<u>O<sub>3</sub></u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Soglia d'informazione	Media massima oraria	180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
	Soglia d'allarme	Media massima oraria	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
	Valore obiettivo	Media massima giornaliera calcolata su 8 ore	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\leq 25$ volte/anno come media su 3 anni
<u>CO</u> ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	Valore obiettivo per la protezione della vegetazione	AOT40, calcolato sulla base dei valori di 1 ora da maggio a luglio	18000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ come media su 5 anni	
	Valore limite orario per la protezione della salute umana	Media massima giornaliera calcolata su 8 ore	10 $\text{mg}/\text{m}^3$	
<u>SO<sub>2</sub></u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valore limite giornaliero	Media giornaliera	125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	massimo 3
	Valore limite su 1 ora per la protezione della salute umana	Media massima oraria	350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	massimo 24
<u>Benzene</u> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valore limite su base annua	anno civile	5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
<u>Benzopirene</u> ( $\text{ng}/\text{m}^3$ )	Concentrazione presente nella frazione PM10 del materiale particolato, calcolato come media su un anno civile	anno civile	1 $\text{ng}/\text{m}^3$	
<u>Metalli pesanti</u> ( $\text{ng}/\text{m}^3$ )	Arsenico	anno civile	6 $\text{ng}/\text{m}^3$	
	Cadmio	anno civile	5 $\text{ng}/\text{m}^3$	
	Nichel	anno civile	20 $\text{ng}/\text{m}^3$	
	Piombo	anno civile	0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	

# Campi elettromagnetici

## Generalità

*Per quanto riguarda la Medicina Ambientale abbiamo 2 grossi problemi da affrontare riguardo alle patologie indotte dai campi elettromagnetici:*

*uno riguarda la loro influenza sulla salute pubblica, dato che tutti gli individui, almeno nelle città, sono letteralmente immersi in campi elettromagnetici;*

*l'altro riguarda la particolare sensibilità di alcuni individui, che quindi si ammalano anche in presenza di campi elettromagnetici ben tollerati dal resto della popolazione.*

*Non è sempre facile separare i 2 problemi perché la suscettibilità individuale alle malattie ambientali è molto variabile, soprattutto per una serie di motivi esposti già in tutti i capitoli di questa dispensa ed in particolare in quelli relativi alla patogenesi della MCS, Fibromialgia e ME/Sindrome della fatica cronica.*

**Bisogna distinguere inizialmente i campi elettrici da quelli elettromagnetici.**

La corrente elettrica consiste in un flusso di cariche elettriche attraverso un conduttore che collega due punti tra cui è presente una differenza di potenziale ed è causata dal moto degli elettroni. I **campi elettrici** sono generati da particelle cariche elettricamente e sono una **modificazione dello spazio generata dalla presenza di queste cariche elettriche**: c'è campo elettrico anche se non circola la corrente, quindi anche se il circuito elettrico è spento. I campi elettrici derivano dalla tensione elettrica che si misura in Volt. La tensione elettrica (Volt) rappresenta la differenza di potenziale cioè la velocità con cui le cariche elettriche vengono spostate (come se fosse la distanza tra i due livelli di una cascata). **L'intensità del campo elettrico si misura in volt metro = V/m**. L'intensità di un campo elettrico diminuisce con la distanza dalla sorgente. La maggior parte dei materiali schermo, in qualche misura, i campi elettrici. L'intensità della corrente si misura in Ampere e ci dice la quantità di carica elettrica che si sposta (come la quantità di acqua della cascata) nell'unità di tempo. La potenza della corrente (Watt) corrisponde alla tensione per intensità:  $P = V \times A$ . **La corrente elettrica può essere continua**, cioè ha un flusso di cariche elettriche costante nel tempo, con un ciclo continuo, oppure **può essere alternata**, cioè ha un flusso di cariche elettriche variabile nel tempo ad intervalli regolari, con andamento sinusoidale, ed il flusso delle sue cariche elettriche si inverte. Ogni ciclo passa da un massimo positivo a un massimo negativo con una frequenza generalmente di 50 cicli al secondo, o 50 Hz.

I **campi magnetici** sono generati dalla corrente elettrica ed esistono solo se il circuito elettrico è acceso. Quindi i campi magnetici esistono contemporaneamente ai campi elettrici e fino ai 30 KHz esistono come entità distinte legate ad un conduttore (es. la rete elettrica), al di sopra confluiscono in una sola entità detta **onda elettromagnetica** non più legata al conduttore, ma libera di diffondersi nell'ambito circostante. Naturalmente esiste anche il campo magnetico terrestre ed i campi magnetici generati da minerali magnetici. L'intensità del campo si misura in ampere al metro A/m, ma generalmente si usa l'unità di misura dell'induzione magnetica, cioè la densità di flusso magnetico, che si esprime in microtesla  $\mu T$  ( $10^{-6}$  Tesla) o in millitesla mT ( $10^{-3}$  Tesla). L'intensità del campo magnetico diminuisce con la distanza dalla sorgente, dipende dall'intensità della corrente e anche dalla disposizione geometrica complessiva. I campi elettromagnetici non sono schermati dalla maggior parte dei materiali. Possono essere statici, se generati da una corrente continua (statico è anche il campo magnetico terrestre o di una calamita) o variabili nel tempo se generati da una corrente alternata ed allora cambiano il loro orientamento, per esempio 50 volte al secondo, 50 Hz.

## ***Campi elettromagnetici ed Elettrosmog***

L'inquinamento ambientale da campi elettromagnetici o Elettrosmog dipende principalmente da due tipologie di campi:

Elettrodotti che generano **campi magnetici a basse frequenze 50 Hz** (1 Hz uguale un impulso al secondo). Nell'intervallo delle basse frequenze, da zero fino a 30 KHz si parla di solito di campi elettromagnetici.

Impianti di telecomunicazioni che irradiano **radiazioni ad alta frequenza HF = radiofrequenze**. Nell'intervallo delle alte frequenze, fino a 300 GHz si parla di radiazioni o onde elettromagnetiche.

L'onda elettromagnetica è caratterizzata principalmente dalla frequenza, che è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda (all'aumentare della frequenza diminuisce la lunghezza d'onda e viceversa).

### ***Campi magnetici a bassa frequenza***

**I campi elettromagnetici a bassa frequenza vanno da zero a 3000 Hz (3 KHz)**. Vengono denominati ULF tra zero e 3 Hz mentre **vengono chiamati ELF (extremely low frequency) tra 3 e 3000 Hz e sono soprattutto quelli generati dagli elettrodotti**. Sono i campi più importanti e **i più pericolosi, più frequentemente intorno ai 50 Hz**. Secondo alcune ricerche aumenterebbero l'incidenza di vari tumori soprattutto delle leucemie infantili, per mutazioni del DNA. Anche la corrente di casa genera questi campi ma in misura estremamente ridotta.

Le onde elettromagnetiche **tra 3 KHz e 30 KHz** sono chiamate **VLF (very low frequency)**, corrispondono ad una lunghezza d'onda che varia da 100 a 10 Km e vengono usate soprattutto per la radionavigazione.

I campi ELF sono generati soprattutto all'esterno delle abitazioni, dagli elettrodotti ad alta tensione, dalle cabine di trasformazione e dai forni industriali ad induzione (per la fusione di metalli).

Gli elettrodotti sono a 50Hz (in America 60Hz), sempre a corrente alternata e possono essere:

ad alta Tensione = 132 KV

a media Tensione = 15 KV

a bassa Tensione = 380-220 V

Per riconoscere i tralicci ad alta Tensione bisogna contare il n° di isolatori presente sui cavi: se > di 4 sono ad alta Tensione e quindi pericolosi e necessitano di una distanza di sicurezza per quanto riguarda le abitazioni, almeno 100-150 mt, mentre per le tensioni più basse sono sufficienti 15-20 mt.

All'interno delle case le onde a bassa frequenza sono generate prevalentemente da apparecchi con trasformatori di corrente.

### ***Radiazioni ad alta frequenza HF (high frequency)***

**Onde radio da 30 KHz a 300 MHz (RO)**

**Micro onde da 300 MHz a 300 GHz (MO)**

Le Onde Radio comprendono varie gamme di frequenza e sono usate per scopi differenti:

LF o Onde lunghe a bassa frequenza, 30-300KHz (telecomunicazioni),

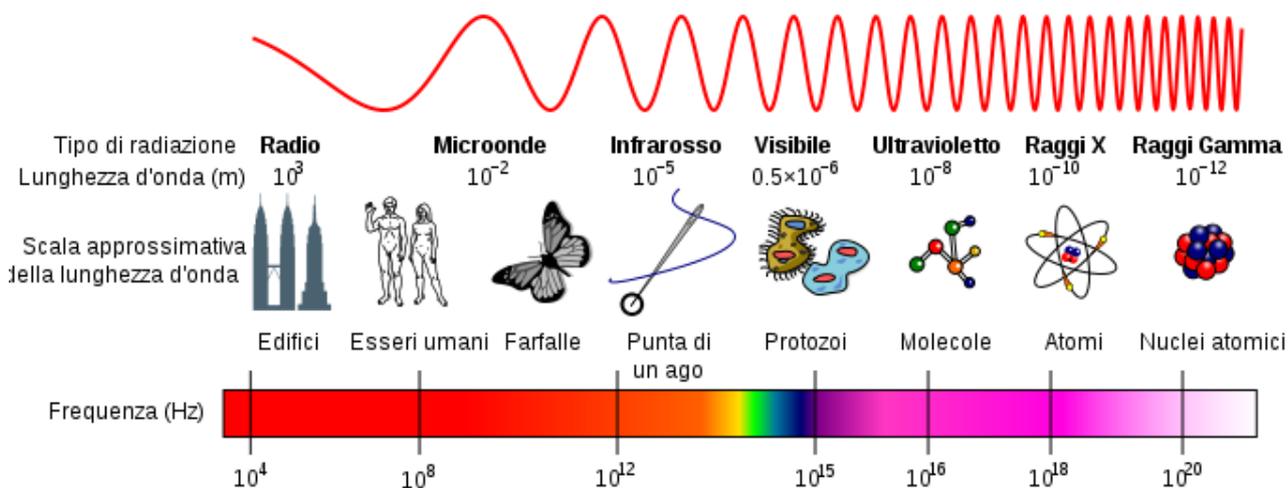
MF o Onde medie a media frequenza, 300 KHz-3 MHz (antenne televisive e radiofonia),

HF o Onde corte ad alta frequenza, 3-30 MHz (radiofonia e televisione),

VHF o Onde ultracorte ad altissima frequenza, 30-300 MHz (telefonia mobile e televisione),

UHF o Microonde ultracorte ad ultra alta frequenza, 300 MHz-3 GHz (telefonia mobile e televisione).

(unità di misura: 1KHz=1000Hz, 1 MHz=1 milione di Hz, 1GHz=1 miliardo di Hz. Esempi: corrente elettrica 50 Hz, Amplificatori Hi-fi tra 20 Hz e 20 KHZ, radiotrasmittitori ad onde ultra corte 100 MHz, forni a Microonde 2,5 GHz).



Sorgente	Frequenza	Lunghezza d'onda	Sigla	Onde
Applicazioni industriali	0-3 Hz	> 10.000 km	ULF	Frequenza ultra bassa
Elettrodotti Elettrodomestici	3-3000 Hz	100-10.000 km	ELF	Frequenza estremamente bassa
Applicazioni industriali, Telecomunicazioni, Telefonia - Telegrafia	3-30 kHz	10 km - 100 km	VLF	Frequenza bassissima
Telecomunicazioni	30-300 kHz	1 km - 10 km	LF	Bassa frequenza (Onde lunghe)
Telegrafi interfonici, Telefonia, Radiofonia, Ultrasuoni	300-3000 kHz	100m - 1 km	MF	Media frequenza
Antenne televisive e radiofoniche	3-30 MHz	10m - 100m	HF	Alta frequenza (Onde corte)
Radiofonia, Televisione	30-300 MHz	1m - 10m	VHF	Altissima frequenza (Onde ultracorte)
Televisioni, Ponti radio, Telefonia mobile, Radiomobile	300-3000 MHz	10 cm - 1m	UHF	Ultra alta frequenza (Microonde ultracorte)
Telecomunicazioni, TV satellitare	3-30 GHz	1cm - 10 cm	SHF	Frequenza superiore (Microonde superalte)
Telecomunicazioni, Elettroterapia, Radioastronomia - Radar	30-300 GHz	1mm - 1 cm	EHF	Frequenza estremamente alta (Microonde estremamente alte)

### Fonti naturali

Il campo magnetico terrestre va da 30  $\mu$ /Tesla a 60  $\mu$ /Tesla vicino all'equatore e circa 45- 50  $\mu$ /Tesla nelle regioni temperate.

Il campo elettrico dell'atmosfera è di circa 10 volt/metro, ma varia tra i 50 e i 500 volt/ metro in base al clima, alla stagione e all'altitudine.

## ***Effetti sugli esseri viventi dei CEM ed ipotesi patogenetiche sulla ipersensibilità ai campi elettromagnetici EHS***

Il corpo umano è da sempre immerso nel campo magnetico terrestre, che quindi influisce sull'orientamento delle cariche magnetiche presenti nel nostro organismo, ma si tratta di un campo magnetico statico, che cioè non varia nel tempo e quindi non determina continue variazioni dell'orientamento di queste cariche. **È invece assodato che i campi elettromagnetici interagiscono col corpo umano con la loro frequenza e questa interazione è tanto più importante quanto più è vicina la sorgente. Influenzano la distribuzione delle cariche elettriche nei nostri tessuti e generano la circolazione di correnti magnetiche che influenzano le attività cellulari.** Abbiamo già visto come le basse frequenze (EHF) sono chiamate in causa per quanto concerne soprattutto l'incidenza di tumori, in particolare le leucemie dei bambini a causa di mutazioni del DNA. **La IARC classifica i campi elettromagnetici come possibilmente cancerogeni per gli esseri umani.** Un altro meccanismo di azione delle onde elettromagnetiche è **un'interazione con i "canali del calcio voltaggio dipendenti" delle membrane cellulari, alterando quindi la permeabilità ed amplificando il passaggio degli ioni calcio all'interno della cellula,** favorendo lo stress ossidativo e nitrosativo alla pari di altri fattori, come è stato elencato nel capitolo riguardante la patogenesi della MCS e l'influenza di questi fattori sui recettori NMDA. Questa alterazione della membrana cellulare può essere responsabile di molti effetti che sono stati ipotizzati come conseguenti all'esposizione ai campi elettromagnetici, come l'alterazione della secrezione di melatonina per esempio. Tra le ipotesi c'è anche una **predisposizione su base genetica,** come nel caso della MCS, alla quale spesso la EHS si associa. Il **polimorfismo dei geni relativi principalmente ai geni GSTM1, GSTT1 e del Citocromo p 450** determinano un deficit della detossificazione ed un aumento dello stress ossidativo che si ripercuote sull'integrità delle membrane cellulari. Altre ipotesi riguardano l'attivazione del sistema immunitario con neuro infiammazione, dovuta a vari agenti tossici o infettivi che può favorire i danni da radiazioni elettromagnetiche sui nervi demielinizzati, come pure la demielinizzazione da carenze vitaminiche come la Vitamina B12.

### ***Effetti termici***

Gli effetti dei campi elettromagnetici però più studiati, accertati e **da tutti riconosciuti** sono gli **effetti termici** ed in base a questi sono state emanate delle **regole con i livelli di esposizione.** Sono detti anche **effetti diretti sul corpo umano.** Per effetto diretto si intende il riscaldamento delle parti del corpo esposte alle radiazioni. La gravità di questo tipo di effetto va ricercata nel fatto che questo riscaldamento avviene internamente al corpo e non viene percepito dagli organi di senso dell'organismo e non è così possibile attivare meccanismi di compenso e di difesa. **Alle frequenze più basse, fino a circa 1 MHz, prevale la produzione di correnti elettriche nei tessuti elettricamente stimolabili, come nervi e muscoli, creando una differenza di potenziale attraverso la membrana delle singole cellule con effetto, per esempio, di contrazione muscolare, ma, aumentando la frequenza, impediscono il formarsi della differenza di potenziale e quindi, per esempio, bloccano la contrazione muscolare. Con l'aumento della frequenza diventa sempre più significativa la cessione di energia ai tessuti che provoca un rapido movimento oscillatorio di ioni e molecole d'acqua, comportando sviluppo di calore e riscaldamento.** Tra i 300 Hz e i 10 MHz (es. Computer) i campi elettromagnetici agiscono sia come stimolazione che come riscaldamento dei tessuti ed è quindi più difficile studiarne gli effetti. A frequenze superiori ai 10 MHz corrisponde solo l'effetto termico. Sopra i 10 GHz l'assorbimento di energia riguarda solo la cute e gli annessi cutanei.

L'assorbimento di energia dipende dalla frequenza e dall'intensità del campo elettromagnetico, dalla durata dell'esposizione e dal contenuto in acqua dei tessuti esposti.

## ***Effetti biologici e sanitari***

Abbiamo già visto come i campi elettromagnetici **generano la circolazione di correnti magnetiche** che influenzano le attività cellulari.

Abbiamo già visto anche **il possibile effetto cancerogeno**, secondo la IARC, tra i 30 Hz ed i 300 GHz, con interesse particolare per K tiroide, neurinoma del nervo acustico, gliomi, meningiomi oltre ai linfomi.

**Agiscono anche sulla percezione del dolore.** Questa avviene tramite nocicettori presenti nei tessuti le cosiddette Fibre C. Tutti gli individui hanno soglie di percezione diverse che variano tra Insensibili, molto insensibili, sensibili (la normalità) e molto sensibili. La soglia di percezione del dolore può abbassarsi dopo l'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza, anche senza che avvenga l'effetto **termico**.

**L'ipersensibilità può generare stress** con produzione di Glucocorticoidi (aumento della glicemia e calo dell'attività del sistema immunitario) e i Mineralcorticoidi (aumento della P.A. e ritenzione di sodio).

**L'ipersensibilità genera quindi una reazione avversa multiorgano** con una moltitudine di sintomi aspecifici che possono variare per intensità, frequenza e durata, che può essere sperimentata da persone esposte, per motivi lavorativi, residenziali o personali a radiazioni elettromagnetiche.

**Altro grande fattore di danneggiamento del corpo è lo stress ossidativo** che, soprattutto con l'esposizione prolungata alle onde elettromagnetiche può essere provocato per l'azione sui canali del calcio delle membrane cellulari. Allo stress ossidativo consegue poi **l'infiammazione cronica di basso grado**.

**Per quanto riguarda le radiazioni HF, provocano la parte più importante di assorbimento negli strati più profondi del tessuto, dove la concentrazione di acqua è minore, con un forte riscaldamento**, che noi non siamo in grado di percepire, anche a livello encefalico a causa dell'uso prolungato dei telefoni cellulari.

## ***Le basi dell'Elettrosensibilità***

L'assimilazione dell'energia radiante da parte del corpo dipende da:

**Frequenza della radiazione:** l'assimilazione è massima tra 50 e 200 Hz.

**Contenuto in acqua del corpo:** tanto maggiore è il contenuto in acqua tanto minore sarà la profondità di penetrazione della radiazione

**Frequenza di risonanza:** ogni parte del corpo ha la sua frequenza di risonanza alla quale aumenta l'assorbimento.

**la soglia di percezione umana ai campi elettrici è di 20 Kv/m, ma il 5% della popolazione percepisce le radiazioni già di 3 Kv/m ed il 2% della popolazione anche di 1 Kv/m.**

**La soglia umana di percezione dei campi elettromagnetici 0,05 A/m a 50 Hz, cioè da 50 a 20 m/Tesla, ma alcuni percepiscono già 2 m/Tesla. La percezione dipende comunque sempre dalla frequenza delle radiazioni.**

Come si misura una radiazione HF in relazione ai suoi potenziali danni agli organismi viventi?

**Intensità della radiazione**

**Tasso di assorbimento radiazione**

**L'intensità di radiazione indica quanta energia la radiazione trasporta nell'unità di tempo.** Equivale alla densità di flusso di potenza e **si esprime in mW/cm<sup>2</sup>**. Provoca:

sensazione di calore che inizia tra 13 e 21 mW/cm<sup>2</sup>  
sensazione di dolore sopra i 31000 mW/cm<sup>2</sup>  
danni alla salute sopra i 10 W/ cm<sup>2</sup>

N.B. Le parti più profonde del corpo come i testicoli, il cristallino, il vitreo ecc. si riscaldano senza che ce ne accorgiamo.

**I valori limite in ambito domestico sono dunque di 0,2-1 mW/cm<sup>2</sup>, ma per i cellulari sono consentiti valori >1 mW/cm<sup>2</sup>, perché la loro azione è localizzata ed il cervello si scalda di meno.**

**Il tasso di assorbimento radiazione (TAR) stima l'azione delle radiazioni nell'organismo. TAR si esprime in W/Kg, cioè la potenza assorbita per Kg di massa.**

Corrisponde al SAR= quantità di energia Elettromagnetica assorbita dal corpo umano esposto ad un campo elettromagnetico o a radiofrequenza. Il SAR (specific absorption rate) si trova nelle specifiche delle caratteristiche dei cellulari ed in qualche modo ne specifica anche la qualità.

**Soglia limite di esposizione:**

per i professionisti esposti 0,4 W/Kg

per il pubblico 0,2 W/Kg ma nel caso dei cellulari la soglia limite è di 2 W/Kg perché solo la testa è esposta.

N.B. tra 1-4 W/Kg la temperatura aumenta di 1°C, se l'aumento è maggiore di 4 W/Kg c'è un aumento di 1-2 °C con danni irreversibili.

## ***Ipersensibilità ai campi elettromagnetici EHS***

**La sintomatologia relativa alla EHS si verifica a livelli di Campi elettromagnetici comunemente tollerati dalla popolazione generale e nei limiti di legge.** L' Elettrosensibilità è un argomento particolarmente controverso: nonostante la gravità della sintomatologia descritta da chi ne è colpito, ancora non esistono indagini disponibili che possano permettere l'individuazione degli effetti biofisici derivati dall'Elettrosensibilità.

Come abbiamo già visto **la soglia umana di percezione dei campi elettrici e di circa 20 kilowatt metro ma il 5% della popolazione percepisce 3 kilowatt metro e il 2% percepisce 1 kilowatt metro.**

**La soglia umana di percezione dei campi elettromagnetici 0,05 A/m a 50 Hz, cioè da 50 a 20 m/Tesla, ma alcuni percepiscono già 2 m/Tesla. La percezione dipende comunque sempre dalla frequenza delle radiazioni.**

### ***Sintomi possibili da EHS***

Ripetiamo che la sintomatologia relativa alla EHS si verifica a livelli di CEM comunemente tollerati dalla popolazione generale e nei limiti di legge.

I sintomi sono estremamente vari dato che sono interessati vari organi, principalmente il sistema nervoso, il cuore, il sistema immunitario e quello endocrino.

I principali sintomi a carico del sistema nervoso sono: cefalea, tinnito (percezione di ronzio), difficoltà di concentrazione, deficit della memoria a breve termine, disturbi del sonno, nervosismo ed agitazione, disturbi del tono dell'umore con depressione, stanchezza e debolezza, vertigini, , nausea, intorpidimento, formicolio, parestesie, crampi, tremori e spasmi muscolari.

A carico del cuore sono possibili: palpitazioni, aritmie, alterazioni della pressione arteriosa, senso di oppressione toracica.

A livello endocrinologico sono possibili: distiroidismo sia iper che ipo, alterazioni del metabolismo glucidico e del ciclo mestruale.

A carico del sistema immunitario sono possibili: sindromi simil influenzali, febbre e linfonodi ingrossati. A carico dell'apparato gastrointestinale sono possibili: dispepsia, stipsi o diarrea, dolori addominali. A livello urinario è possibile instabilità vescicale con incontinenza e minzioni frequenti. Alla pelle sono possibili: arrossamenti, prurito, allergie, perdita di capelli. Altri disturbi possono essere: senso di sete eccessiva, secchezza agli occhi e mucose di bocca e naso, sudorazioni notturne, mialgie, sanguinamenti nasali, disturbi visivi.

Possono presentarsi delle alterazioni dell'ECG, della formula dell'emocromo con possibile aumento dei reticulociti ed aumento dei neutrofili che possono essere variati anche qualitativamente.

**È una patologia multifattoriale che dipende dalla Frequenza del campo magnetico (elettrosmog) e dalla Suscettibilità individuale (predisposizione su base genetica o epigenetica).**

In principio i sintomi dell'EHS si manifestano, da parte di soggetti elettrosensibili, solo occasionalmente (stadio iniziale), all'esposizione ai Campi elettromagnetici di alcuni ordini di grandezza al di sotto dei limiti standard internazionalmente accettati, con una durata variabile tra qualche secondo e diversi giorni, ma col tempo possono aumentare in frequenza e gravità fino a diventare persistenti (stadio avanzato). Ci sono anche casi rari in cui l'aspetto prevalente è quello neuropsichiatrico con turbe caratteriali, forte nervosismo con aggressività orientata verso i vicini o i conviventi responsabili di generare, con le loro apparecchiature, la perdita del sonno e vari altri sintomi, soprattutto neurologici. Naturalmente non è facile per il medico pratico discernere tra il paziente con disturbi psichiatrici di tipo paranoico ed una patologia realmente innescata dai campi elettromagnetici in una persona estremamente sensibile. Non sono rari i casi di persone costrette ad un Trattamento sanitario obbligatorio psichiatrico. Gli effetti soprattutto di una deprivazione prolungata del sonno sono da tenere in considerazione, ma è sempre comunque difficile fronteggiare queste emergenze.

L'EHS interessa l'1-3% della popolazione e di questi il 10% in forma grave.

Si associa spesso alla Sensibilità chimica multipla, alla Fibromialgia ed alla ME/Sindrome della fatica cronica. È possibile riscontrarla in concomitanza di sindromi correlate alla presenza di amalgama dentario ed in situazioni come la Sindrome dell'edificio malato.

#### **Ulteriori danni dei campi elettromagnetici anche a carico di soggetti non elettrosensibili**

Interferiscono con gli apparecchi elettromedicali, compresi gli stimolatori cardiaci; possono nuocere per correnti di contatto sulla cute con dolore, contrazioni muscolari e ustioni; possono interferire con la presenza di corpi ferromagnetici nel corpo (protesi, stent, valvole, schegge).

## **Diagnosi**

### **Anamnesi**

**La parte più importante della visita, se si sospetta l'EHS, consiste in una attenta anamnesi, con l'aiuto di questionari. In Appendice al capitolo troverete il questionario ideato dall'Associazione Medica Austriaca per la diagnosi e il trattamento di problemi di salute e malattie collegate ai campi elettromagnetici (austrian-emf-guidelines-2012\_it.pdf).** La prima parte del questionario riguarda la lista dei sintomi; la seconda parte le variazioni dei problemi di salute in termini spaziali e temporali; la terza parte tratta la valutazione dell'esposizione ai campi elettromagnetici possibilmente presenti.

Nella prima parte del questionario l'elenco di solito mette in evidenza una serie di sintomi che si ritrovano spesso nelle situazioni di Stress ed è quindi importante valutare se vi siano altri Stressors ai quali il paziente è sottoposto, che potrebbero essere la vera causa o una concausa dei sintomi.

Nella seconda parte le risposte alle domande su quando e dove i problemi di salute si manifestino o si affievoliscano, e quando e dove i sintomi aumentino o siano particolarmente evidenti, forniscono indicazioni sul fatto che i problemi di salute possano essere in relazione a momenti o luoghi specifici. Per

esempio il paziente potrebbe riferire che i sintomi scompaiono quando spegne la rete Wireless di casa, o che si manifestano solo in una certa zona della città.

Nella terza parte le domande dovrebbero essere usate per valutare il tipo di esposizione presente, come l'uso di telefoni cellulari e cordless. Il rilevamento di altri tipi di esposizione a campi o radiazioni elettromagnetiche, ad esempio causati da siti trasmettenti ad alta frequenza o campi magnetici delle linee elettriche, generalmente richiedono misurazioni ambientali. Le domande dovrebbero essere poste per valutare l'esposizione sia a casa che al lavoro, tenendo in mente che il livello di esposizione può variare in orari diversi. Il questionario oltre che per la diagnosi e la diagnosi differenziale, è utile anche per monitorare nel tempo il paziente.

### La Visita e gli accertamenti

La normale visita, più approfondita possibile con valutazione del sistema nervoso, deve essere supportata dalla misurazione della F.C. e della P.A. in varie situazioni: a riposo a letto, in piedi e con varie auto misurazioni durante la giornata, in momenti e luoghi diversi, assieme alla redazione di un diario dove annotare le sensazioni riguardo il benessere soggettivo per diversi giorni, es. una settimana.

Più specifici, in presenza di alterazioni all'anamnesi ed alla visita, possono essere l'Holter pressorio per 24h e l'ECG dinamico per 24h. Può esser di aiuto la misurazione della HRV- Heart Rate Variability (vedi pagina 90) che permette una valutazione del sistema nervoso autonomo.

### Il Biomonitoraggio

Gli esami di routine:

Esame Emocromo con formula, VES, Proteina C reattiva, ETF proteica, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Glucosio, Acido Urico, Bilirubina totale, AST, ALT, GGT, Fosfatasi alcalina, LDH, Azotemia, Creatinina (Gfr), Sideremia, Ferritina, Transferrinemia, Saturazione transferrina, Vitamina B12, Folati, Cpk, Vitamina D, TSH, FT4, Cortisolo mattutino, Omocisteina, Es. completo urine.

Visto la presenza di Stress possono essere di aiuto anche l'esame delle catecolamine urinarie.

Saranno quindi utili **gli esami relativi allo stress ossidativo** già citati nel relativo capitolo:

per valutare la sua presenza il più usato è il d-ROMs test, che misura grossomodo lo stress ossidativo, cioè l'eventuale eccesso di specie ossidanti. Nei soggetti sani il d-ROMs assume un valore compreso fra 250 e 300 UNITÀ CARR, che ne rappresenta anche l'intervallo di normalità. Valori superiori a 300 U CARR sono indicativi di una condizione di stress ossidativo. Invece il BAP test misura grossomodo la RAO, o meglio misura la componente globale antiossidante nel sangue. Poi è importante la misurazione del Glutatione (tripeptide naturale correlato ad attività enzimatiche, sia antiossidanti che depuranti) ed il suo equilibrio tra la parte ossidata (GSSG) e quella ridotta (GSH). Per quanto riguarda il danno causato dallo stress ossidativo il dosaggio della Malonindialdeide (MDA) è tra i più utilizzati, mentre il danno alle strutture proteiche cellulari è espresso maggiormente dal dosaggio della Nitrotirosina, 3NT, un aminoacido che si forma dalla reazione tra i ROS e l'aminoacido Tirosina. ed infine il danno al DNA cellulare è espresso maggiormente dal dosaggio della 8 OH 2 dg = 8 OH 2 desossi guanosina.

Per valutare **possibili stati carenziali**, che provochino interferenze con la funzione di vari importanti enzimi del metabolismo cellulare, è opportuno, oltre agli oligoelementi e le vitamine già presenti negli esami di routine, dosare SOD, Vit. A, Vit. E, Vit. C, zinco, rame, selenio, Coenzima Q 10.

Per quanto riguarda **la infezione cronica di basso grado** molti laboratori dosano la PCR ad alta sensibilità, IL-6, IL-1 E TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ .

Come nel caso della MCS, alla quale la EHS si associa spesso può essere di aiuto, in seconda istanza, anche **lo studio dei polimorfismi a singolo nucleotide** relativi ai geni deputati alla detossificazione ed alle sostanze antiossidanti, per i quali si rimanda all'apposito capitolo.

Nelle linee guida dell'Associazione Medica Austriaca per la diagnosi e il trattamento di problemi di salute e malattie collegate ai campi elettromagnetici sono indicati anche altri accertamenti.

## Il monitoraggio ambientale

Si passa quindi al monitoraggio ambientale che deve essere fatto da tecnici specializzati. Ci si può avvalere della misurazione dei campi elettromagnetici a casa e nell'ambiente di lavoro. Per definizione, il paziente elettrosensibile è sintomatico alla presenza di campi elettromagnetici standard e quindi le misurazioni devono risultare nella norma per confermare la diagnosi. Misurazioni alterate rientrano in una sintomatologia che dovrebbe essere percepita anche da altri soggetti presenti negli stessi luoghi e rientra nella casistica relativa alla Sindrome dell'edificio malato.

Riporto alcuni dati dalle linee guida dell'Associazione Medica Austriaca per la diagnosi e il trattamento di problemi di salute e malattie collegate ai campi elettromagnetici, dai quali si può apprendere quali siano da considerare i limiti normali da perseguire.

### Radiazione elettromagnetica ad alta frequenza (come flusso della densità di potenza)

- $\geq 1000 \mu\text{W}/\text{m}^2$  ( $\geq 1 \text{ mW}/\text{m}^2$ ) moltissimo al di sopra del normale
- $10-1000 \mu\text{W}/\text{m}^2$  ( $0.01-1 \text{ mW}/\text{m}^2$ ) molto al di sopra del normale
- $1-10 \mu\text{W}/\text{m}^2$  ( $0.001-0.01 \text{ mW}/\text{m}^2$ ) leggermente al di sopra del normale
- $\leq 1 \mu\text{W}/\text{m}^2$  ( $\leq 0.001 \text{ mW}/\text{m}^2$ ) entro limiti normali

### Campi magnetici alternati a bassa frequenza

- $\geq 400 \text{ nT}$  ( $\geq 0.4 \mu\text{T}$ ) moltissimo al di sopra del normale
- $100-400 \text{ nT}$  ( $0.1-0.4 \mu\text{T}$ ) molto al di sopra del normale
- $20-100 \text{ nT}$  ( $0.02-0.1 \mu\text{T}$ ) leggermente al di sopra del normale
- $\leq 20 \text{ nT}$  ( $\leq 0.02 \mu\text{T}$ ) entro limiti normali

### Campi elettrici alternati a bassa frequenza

- $\geq 10 \text{ V}/\text{m}$  moltissimo al di sopra del normale
- $1.5-10 \text{ V}/\text{m}$  molto al di sopra del normale
- $0.3-1.5 \text{ V}/\text{m}$  leggermente al di sopra del normale
- $\leq 0.3 \text{ V}/\text{m}$  entro limiti normali

Il riscontro di valori alterati deve essere affrontato da uno specialista della casa per le opportune modifiche da effettuare.

## Prevenzione e trattamento

Se i valori invece sono normali e quindi è confermata la diagnosi di EHS la finalità della cura è naturalmente principalmente quella di evitare il più possibile l'esposizione ai campi elettromagnetici.

I capisaldi della terapia consistono nella Valutazione dell'esposizione, cioè nella individuazione di tutte quelle situazioni, sia negli ambienti chiusi, che in ambienti aperti, che espongono alle radiazioni elettromagnetiche sia alle basse che alle alte frequenze. E questo deve diventare una abitudine di vita.

Fatto questo si passa al Controllo dell'esposizione. Per quanto riguarda l'ambiente esterno di solito il paziente elettrosensibile opera una mappatura dei percorsi usuali, e ciò si può fare con una piantina stradale dove vengono segnate le zone di maggiore esposizione. Fatto questo si studiano i percorsi obbligati verso il lavoro, il supermercato e i posti di svago ed attività fisica, in modo da avere sempre il percorso più opportuno. Per quanto riguarda gli ambienti chiusi la situazione è differente tra la casa, dove è possibile operare dei cambiamenti, e l'ambiente di lavoro e svago dove ciò, se non è di proprietà, è quasi impossibile, anche se alcune semplici modifiche possono essere richieste al datore di lavoro. Per la casa vi sono dei presidi per pazienti elettrosensibili: pitture schermanti protettive per le pareti ( es. NoEM Electro Protector), malte per intonacare le pareti con effetto schermante ( Malta Multifunzioni), tessuti schermanti per rivestire pareti, o per tendaggi, per foderare vestiti e cappelli, coperte e rivestimenti del materasso (es. Electrosmog text), armonizzatori di campi elettromagnetici per smartfone (es. Rayguard chip, Harmonizer plus) o per ambienti come le zone vicino al computer e la camera da letto ( gamma di prodotti Rayonex), oppure armonizzatori portatili (Rayguard Body e car, e Mini Rayonex) per proteggere la persona anche fuori casa. Per quanto riguarda l'impianto elettrico di casa le raccomandazioni sono: evitare impianti o apparecchi non necessari; staccare la corrente, soprattutto nelle "zone notte", durante il riposo; mantenersi a distanza da apparecchi e linee elettriche e schermare impianti ed apparecchiature. L'impianto elettrico può essere dotato di cavi schermati e di un disgiuntore (Il disgiuntore è un apparecchio dalle dimensioni ridotte che viene montato nel quadro elettrico e permette il disinserimento della corrente non appena viene spenta l'ultima luce, ma al tocco di un interruttore, per accendere ad esempio una abatjour, la corrente viene ripristinata). È sicuramente utile avere a disposizione un misuratore di elettrosmog, anche se di basso costo e non omologato, per verificare se la comparsa di sintomi sia dovuta alla presenza di campi magnetici non riconoscibili in altro modo. Anche se non si soffre di sensibilità chimica multipla è raccomandabile evitare esposizioni a pesticidi o altri inquinanti per non sovraccaricare l'organismo. Si può arrivare a suggerire il cambio di casa che è il massimo che si possa fare, scegliendo un ambiente decentrato lontano da antenne della radiofonia e tralicci dell'alta tensione, in zona isolata, con ottimi standard abitativi della casa, di solito in zone montane, ma coinvolge le relazioni di tutta la famiglia ed è raramente praticabile.

### **Integratori e terapie complementari**

Come nel caso della MCS possono essere usati degli integratori, soprattutto antiossidanti, per migliorare lo stress ossidativo che è un fattore predisponente per le alterazioni che può indurre al metabolismo cellulare. Per l'integrazione e le terapie complementari si rimanda a quanto esposto a pagina 86-87.

### **Fonti domestiche di inquinamento elettromagnetico**

Le principali fonti di inquinamento elettromagnetico presenti nelle case sono dovute agli apparecchi per il riscaldamento elettrico, le termocoperte, le radio, i televisori, i computer, i forni a microonde (se non ben schermati), le radiosvegli, gli impianti Wi-Fi, le telecamere a circuito interno, le prese di corrente e le prolunghie, i telefoni cordless, le lampadine a incandescenza (hanno campi magnetici meno intensi), le lampade al neon con bobine hanno campi magnetici ed elettrici e bisogna mantenere almeno 1 m di distanza, le lampade alogene sono le sorgenti più intense per la presenza di trasformatori.

### **Lavoratori più esposti**

Gli operai che lavorano ai forni ad induzione ed i macchinisti delle locomotive elettriche sono i più esposti alle basse frequenze, mentre gli addetti alla manutenzione dei ripetitori televisivi e della mobilità telefonica e gli addetti alle presse fusorie ad alta frequenza sono più esposti alle alte frequenze. Chiunque lavori ad un monitor è esposto a numerosi campi elettrici e magnetici, sia elettrostatici che alternati da 5 Hz a 400 kilohertz, talvolta fino a 10 MHz ed è quindi consigliata una distanza di 50 cm.

**I telefoni cellulari trasmettono radiazioni magnetiche ad alta frequenza.** La potenza di irradiazione e varia da 1 a 25 w e la frequenza da 30 MHz ad alcuni GHZ, mentre potenze più alte possono interessare la categoria dei "radioamatori". Molto meno pericolosi sono i telefoni senza filo da abitazione, i cordless: hanno una potenza da 0,01 w se attivata la modalità ECO (radiazioni ridotte) offerta dai modelli più moderni; è comunque consigliato tenere le basi DECT prive di modalità ECO a una distanza di 50 cm da luoghi di riposo o di lavoro per le incertezze relative agli effetti dei campi magnetici generati. Consigli per l'utilizzo dei cellulari: molto importante è usare una distanza di sicurezza di alcuni centimetri sia durante la conversazione che per quanto riguarda il trasporto, dato che bisogna evitare di tenerli in tasca a contatto del corpo. È importante usare dei modelli con la potenza di emissione molto bassa, massimo 1 W, evitare lunghi colloqui ed evitare di usarli all'interno di abitazioni ed auto. Allontanare il cellulare dalla testa riduce enormemente la SAR, molto più delle differenze tra i vari modelli.

**Le microonde variano tra gli 0,3 e i 300 GHz** e nella maggior parte degli elettrodomestici moderni bastano 5 cm come distanza di sicurezza. Li troviamo soprattutto nei radar di controllo del traffico e negli impianti di trasmissione dati. Il 5G ha però aumentato questo problema.

## 5 G

**L'industria delle telecomunicazioni ha fortemente voluto e caldeggiato la diffusione di questo potenziamento della trasmissione dei dati.** La trasmissione tra un telefono cellulare e i ripetitori dell'operatore è fatta da onde elettromagnetiche (o radiazioni elettromagnetiche) che operano in diverse bande tra i 300 GHz e 3 kHz. In generale le bande (larghezza di banda), si riferiscono alla gamma di frequenze che possono essere contenute all'interno di un segnale. Possono variare tra le nazioni a seconda delle tecnologie. Il 4G è, oggi, diffuso in quasi tutto il mondo, con però diverse bande di frequenza: 800 Mhz, 1800 Mhz, 2600 Mhz e 2100 Mhz. La velocità di trasmissione dati massima della connessione LTE (*Long Term Evolution*) è per il download 12,5 MBytes/sec. e di Upload 7,5 MBytes/sec., che è moltissimo anche per vedere video in HD. **Il 5G è la quinta generazione di reti mobili**, un'evoluzione significativa delle reti 4G di oggi. Il 5G è stato progettato per soddisfare l'enorme crescita di connessione dati della società moderna di oggi, soprattutto per **favorire connessioni veloci con dispositivi Smart di ogni tipo** e non solo quindi per smartphone e PC. Attualmente la Commissione europea ha fissato che la banda per questo tipo di telecomunicazioni, per il 5 G, debba essere **3,6 GHz**, ma potrà usare anche quella da **26 GHz**.

### Quali sono i problemi?

**Le "onde millimetriche" o microonde sono ostacolate da alberi e palazzi, quindi è prevista una rete di antenne su case, elettrodomestici, autoveicoli, lampioni, semafori ecc., tutte in comunicazione tra loro. In pratica 1 ogni 60-100 metri. Ciascuna stazione base 5G conterrà centinaia o migliaia di antenne che punteranno più radiazioni elettromagnetiche ad altissima frequenza verso tutti i telefoni cellulari e altri dispositivi-utente nell'area di servizio.** È consentito che la potenza irradiata effettiva dei fasci di una stazione base 5G sia pari a 30.000 w per 100 MHz di spettro o, equivalentemente, 300.000 w per GHz di spettro, cioè da decine a centinaia di volte più potente dei livelli consentiti per le attuali stazioni radio base, dalle leggi vigenti.

Questo espone tutti noi a radiazioni elettromagnetiche di altissima frequenza, fenomeno nuovo per il genere umano, mai provato prima, che viene introdotto nella nostra società solo per fini commerciali, senza un adeguato studio sulle conseguenze che può indurre sugli esseri viventi, nonostante vi siano diversi lavori sperimentali sugli animali che hanno portato alla classificazione IARC in classe 2B, cioè possibili cancerogeni, delle onde elettromagnetiche. Lo studio sugli effetti cronici di molte sostanze o fenomeni come la possibile nocività delle onde elettromagnetiche, soprattutto ad alta frequenza, è molto difficile perché è difficile stabilire il nesso di causalità tra l'esposizione e la malattia, soprattutto per quanto riguarda le malattie multi fattoriali. Sarebbero necessari studi epidemiologici di lunga durata e

spesso non è possibile adottare il modello sperimentale. Ciò avvantaggia l'industria delle telecomunicazioni, che si basa soprattutto sugli effetti termici delle microonde e sui dati talvolta contrastanti per quanto riguarda i loro effetti biologici. Per questo motivo molti ricercatori invocano una moratoria all'uso del 5 G basandosi sul principio di Precauzione (vedi pag. 162).

**Riassumendo I danni per l'uomo sono causati da 2 fattori:**

**l'intensità del campo elettromagnetico al quale tutti siamo sottoposti** (che a sua volta dipende da altri fattori come la frequenza e la lunghezza d'onda e la distanza dal campo magnetico da chi lo subisce) **e la Elettrosensibilità di ogni soggetto**. Infatti come abbiamo visto la soglia di percezione umana ai campi elettrici è di 20 Kv/m, ma il 5% della popolazione percepisce le radiazioni già di 3 Kv/m ed il 2% della popolazione anche di 1 Kv/m, mentre la soglia umana di percezione dei campi elettromagnetici 0,05 A/m a 50 Hz, cioè da 50 a 20 m/Tesla, ma alcuni percepiscono già 2 m/Tesla.

**Il 5 G va ad agire su entrambi i fattori aumentando l'intensità dei campi elettromagnetici per l'aumento della frequenza delle onde elettromagnetiche usate e ampliando lo spazio di copertura fino a renderlo totale, attraverso le nuove antenne, in modo tale che saremo sempre vicini alle radiazioni elettromagnetiche, anzi, più che vicini, totalmente immersi, a scapito della qualità di vita delle persone più elettrosensibili.**

### **Valori di esposizione consentiti nella legislazione italiana**

#### **Chiarimento su alcuni termini di uso comune**

**Limiti di esposizione:** è il valore di campo elettrico o magnetico o elettromagnetico, considerato come valore di immissione, definito ai fini della tutela della salute da effetti acuti. Limite che non deve essere superato in alcuna condizione di esposizione della popolazione.

**Valore di attenzione:** è il valore di campo elettrico o magnetico o elettromagnetico, considerato come valore di immissione, che non deve essere superato negli ambienti abitativi scolastici e luoghi adibiti a permanenze prolungate. Esso costituisce una misura cautelativa ai fini della protezione da possibili effetti a lungo termine.

**Obiettivi di qualità.** Valori di campo elettrico o magnetico o elettromagnetico definiti dallo stato ai fini della progressiva minimizzazione dell'esposizione ai campi medesimi.

**Dopo le recenti variazioni introdotte dal Governo italiano nel novembre 2023 gli attuali limiti sono:**

	Frequenza	Intensità di Campo Elettrico	Intensità di Campo Magnetico	Densità di Potenza
Limiti di esposizione	3 MHz < f ≤ 3000 MHz	20 V/m	0,05 A/m	1 W/m <sup>2</sup>
	3 GHz < f ≤ 300 GHz	40 V/m	0,01 A/m	4 W/m <sup>2</sup>

	Frequenza	Intensità di Campo Elettrico	Intensità di Campo Magnetico	Densità di Potenza
Valore di attenzione	0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	15 V/m	0,037 A/m	0,52 W/m <sup>2</sup> (3 MHz – 300 GHz)
Obiettivo di Qualità	0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	15 V/m	0,037 A/m	0,52 W/m <sup>2</sup> (3 MHz – 300 GHz)

Mentre secondo la legislazione precedente erano:

	Frequenza	Intensità di Campo Elettrico	Intensità di Campo Magnetico	Densità di Potenza
Valore di attenzione	0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	6 V/m	0,016 A/m	0,1 W/m <sup>2</sup> (3 MHz – 300 GHz)
Obiettivo di Qualità	0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	6 V/m	0,016 A/m	0,1 W/m <sup>2</sup> (3 MHz – 300 GHz)

# Appendice

## Questionario per pazienti con sospetta EHS

dell'Associazione Medica Austriaca per la diagnosi e il trattamento di problemi di salute e malattie collegate ai campi elettromagnetici

Questionario paziente

Cognome, Nome, .....

Luogo, data .....

**A) Lista dei sintomi:** Quante volte negli ultimi 30 giorni ha provato i seguenti problemi? Per favore marchi il quadrato più appropriato in ogni riga

Sintomo	Mal	Rara- mente	Qualche volta	Spesso	Molto spesso	In caso affermativo, da quando (mese/anno)
Ansietà	<input type="checkbox"/>					
Stretta al petto	<input type="checkbox"/>					
Depressione	<input type="checkbox"/>					
Difficoltà di concentrazione	<input type="checkbox"/>					
Irrequietezza, tensione	<input type="checkbox"/>					
Iperattività	<input type="checkbox"/>					
Irritabilità	<input type="checkbox"/>					
Esaurimento	<input type="checkbox"/>					
Stanchezza	<input type="checkbox"/>					
Anomia (difficoltà a trovare le parole)	<input type="checkbox"/>					
Smemoratezza	<input type="checkbox"/>					
Mal di testa	<input type="checkbox"/>					
Vertigini	<input type="checkbox"/>					
Problemi del sonno	<input type="checkbox"/>					
Sensibilità al rumore	<input type="checkbox"/>					
Sensazione di pressione nelle orecchie	<input type="checkbox"/>					
Rumore, fischi nelle orecchie	<input type="checkbox"/>					
Sensazione di bruciore negli occhi	<input type="checkbox"/>					
Stimolo a urinare di natura nervosa	<input type="checkbox"/>					
Palpitazioni al cuore	<input type="checkbox"/>					
Problemi di pressione sanguigna	<input type="checkbox"/>					
Tensione muscolare	<input type="checkbox"/>					
Dolore alle articolazioni	<input type="checkbox"/>					
Problemi dermatologici	<input type="checkbox"/>					
Altro (descrivere)	<input type="checkbox"/>					
.....						
Altro (descrivere)	<input type="checkbox"/>					
.....						

**B) Variazioni dei problemi di salute in funzione del tempo e del luogo**

Quali problemi di salute avverte come più acuti?

Da quando ha incontrato tali problemi?

In che periodi/tempi tali problemi accadono?

C'è un luogo dove tali problemi aumentano o sono particolarmente acuti? (per esempio al lavoro, a casa)

C'è un luogo dove tali problemi regrediscono o scompaiono del tutto? (per esempio al lavoro, a casa, in altri posti, a casa di un amico, in vacanza, nella casa del weekend, nei boschi)

Si è data una spiegazione per questi problemi di salute?

Sta incontrando stress, per esempio a causa di cambiamenti nella sua vita personale o al lavoro?

Per cortesia elenchi ogni valutazione ambientale fatta, misurazioni o azioni intraprese finora.

Per cortesia, elenchi ogni diagnosi di medicina ambientale e trattamenti somministrati finora.

Altro

**C) Valutazione dell'esposizione a campi elettromagnetici a casa e a lavoro**

1. Lei usa un telefono cellulare a casa [C] o al lavoro [L]? Quanto a lungo lo ha usato?

\_\_\_\_\_

Quanto tempo lo utilizza in conversazione al giorno (ore / minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

2. Lei ha un telefono cordless (stazione base DECT) a casa [C] o al lavoro [L]? Quanto a lungo lo ha usato?

\_\_\_\_\_

Quanto tempo lo utilizza in conversazione al giorno (ore / minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

3. Lei usa un accesso wireless internet a casa [C] o al lavoro [L]? Quanto a lungo lo ha usato?

\_\_\_\_\_

Quanto tempo lo utilizza al giorno (ore / minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

4. Lei usa lampadine a risparmio energetico nelle immediate vicinanze (lampada da tavolo, lampada da soggiorno, lampada da lettura, lampada da comodino) a casa [C] o al lavoro [L]? Quanto a lungo le ha usate?

\_\_\_\_\_

Quanto tempo le utilizza al giorno (ore / minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

5. Ci sono antenne trasmettenti (stazioni radio base telefoniche o radiotelevisive) vicino a casa [C] o al lavoro [L]? In caso affermativo, da quanto tempo sono lì?

\_\_\_\_\_

A quale distanza si trovano dalla sua casa/luogo di lavoro?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

6. Ci sono delle linee elettriche, stazioni di trasformazione o linee ferroviarie vicino a casa [C] o al lavoro [L]? In caso affermativo, per quanto tempo lei è esposto al giorno (ore/minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

7. Lei utilizza apparecchi Bluetooth nella sua automobile? In caso affermativo, per quanto tempo lei è esposto al giorno (ore/minuti)?

\_\_\_\_\_

Ha notato alcuna relazione con i suoi problemi di salute?

\_\_\_\_\_

# Valutazione dello stato nutrizionale

In tutte le malattie croniche è possibile un coinvolgimento dell'equilibrio energetico con conseguenti situazioni che possono influire sullo stato nutrizionale del paziente.

## Misurazioni per valutare lo stato nutrizionale del paziente

- 1) **Misurare peso ed altezza senza scarpe e vestiti**
- 2) **Calcolo BMI (indice di massa corporea, IMC)** Valori ideali: uomini 22, donne 20

BMI= Peso corporeo in KG/Altezza<sup>2</sup>in mt

BMI soggetto normopeso: tra 18,5 e 25.

>25 e <30 individuo sovrappeso

>30 e <40 individuo obeso

>40 Obesità grave (valutare se Androide o Ginoide)

Però la valutazione dello stato nutrizionale basandosi solo sul BMI presenta dei limiti, perché pur essendo un indice che è collegato alla percentuale di massa grassa del corpo ha dei limiti che sono legati al sesso (a parità di BMI la % di grasso nelle donne è maggiore), all'età (specialmente tra gli uomini la % di grasso tra gli anziani è maggiore), alla muscolatura (a parità di BMI la % di grasso nei soggetti più muscolosi è minore), allo stato di idratazione (a parità di BMI la % di grasso è minore nei soggetti con edemi). Bisogna sempre considerare che a parità di BMI negli individui che praticano un'attività sportiva o lavorativa intensa la % di massa grassa è minore per aumento della massa magra (muscolatura). Al BMI si abbina di solito la misurazione della circonferenza della vita (dovrebbe essere inferiore a 94 centimetri negli uomini e 80 nelle donne, valori superiori aumentano il rischio di malattie cardiovascolari.).

### 3) Calcolo del Peso ideale

Se il BMI è normale, cioè il soggetto è normopeso, si moltiplica il BMI x 3,24= Kg peso ideale

Se invece il BMI non è normale si applica la Formula di Lorenz:

Peso ideale in Kg=Statura in cm-100-(  $\frac{\text{statura}-150}{4}$ ) per l'UOMO

Peso ideale in Kg=Statura in cm-100-(  $\frac{\text{statura}-150}{2}$ ) per la DONNA

### 4) Valutazione del rapporto tra Peso attuale e Peso ideale:

Peso attuale

----- x 100

Peso ideale

Se il rapporto è tra 95% e 105% lo stato di nutrizione è normale

Se è tra 85% e 95% c'è uno stato di lieve denutrizione

Se è tra 75% e 85% c'è uno stato di media denutrizione

Se < al 75% c'è uno stato di grave denutrizione

Se è tra 106% e 119% c'è uno stato di sovrappeso

Se è tra 120% e 135% c'è obesità

Se è >135% c'è obesità grave

**Una volta inquadrato il paziente si può decidere come procedere riguardo i consigli alimentari e l'eventuale integrazione con appositi nutrienti.**

**Nel paziente con una obesità importante** si dovrà ricorrere ad una dieta ipocalorica bilanciata, ma prima di fare ciò è necessario calcolare la massa grassa, quella magra ed il calcolo del metabolismo basale. Vi

sono vari sistemi per il calcolo della massa grassa, da cui si parte per calcolare poi gli altri valori. Di solito i Nutrizionisti preferiscono usare l'impedenziometria, ma si può ricorrere alla plicometria o alla misurazione delle circonferenze corporee attraverso varie formule. È molto importante prima e durante una dieta ipocalorica con notevole calo ponderale, valutare che il paziente perda massa grassa e non massa magra, perché ciò, soprattutto nell'anziano e nel malato cronico, comporterebbe un peggioramento delle abilità del paziente.

**Nel paziente con stato di denutrizione bisogna valutare se c'è malnutrizione** (primaria collegata alle abitudini alimentari oppure secondaria allo stato patologico, che provoca disfagia o cachessia o deperimento cognitivo), se c'è perdita di peso e soprattutto se c'è perdita di massa muscolare, perché questo denota una situazione di **Sarcopenia** (la *Sarcopenia* è la perdita della massa e della forza muscolare). Anche in questo caso sarebbe di grande aiuto la misurazione della massa grassa e soprattutto della massa magra con l'impedenziometria o la plicometria, ma il Medico pratico può regolarsi anche con la misurazione delle circonferenze del braccio e del polpaccio, monitorandole nel tempo. Anche l'uso della Dinamometria Hand grip, che permette di misurare la forza muscolare nel tempo, è utile per inquadrare e monitorare il paziente.

**Per la conferma di malnutrizione è di aiuto anche il questionario *Mini Nutritional Assessment (MNA)*:**

SESSO: \_\_\_\_\_ ETÀ: \_\_\_\_\_ PESO (Kg) : \_\_\_\_\_ ALTEZZA (cm) : \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Completare lo schema riempiendo le caselle con gli appropriati numeri. Sommare i punti per ottenere l'esito finale della valutazione.

**SCREENING**

**A. Presenta una perdita dell'appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione)**

- 0 = Grave riduzione dell'assunzione di cibo
- 1 = Moderata riduzione dell'assunzione di cibo
- 2 = Nessuna riduzione dell'assunzione di cibo

**B. Perdita di peso recente (<3 mesi)**

- 0 = perdita di peso > 3 kg
- 1 = non sa
- 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg
- 3 = nessuna perdita di peso

**C. Motricità**

- 0 = dal letto alla poltrona
- 1 = autonomo a domicilio
- 2 = esce di casa

**D. Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?**

- 0 = Sì 2 = No

**E. Problemi neuropsicologici**

- 0 = demenza o depressione grave
- 1 = demenza moderata
- 2 = nessun problema psicologico

**F1. Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m)<sup>2</sup>**

- 0 = IMC < 19
- 1 = 19 ≤ IMC < 21
- 2 = 21 ≤ IMC < 23
- 3 = IMC ≥ 23

SE L'IMC NON È DISPONIBILE, SOSTITUIRE LA DOMANDA F1 CON LA DOMANDA F2.  
NON RISPONDERE ALLA DOMANDA F2 SE LA DOMANDA F1 È GIÀ STATA COMPLETATA

**F2. Circonferenza del polpaccio (CP in cm)**

- 0 = CP inferiore a 31
- 3 = CP 31 o superiore

**VALUTAZIONE DI SCREENING (max. 14 punti)**

- 12-14 punti: stato nutrizionale normale
- 8-11 punti: a rischio di malnutrizione
- 0-7 punti: malnutrito

Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form MiniNutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA® -SF): A practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging 2009; 13:782-788. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

**Anche alcuni esami possono essere utili in caso di sospetta Malnutrizione:**

oltre ai consueti accertamenti come Esame Emocromo con formula, VES, Proteina C reattiva, ETF proteica, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Glucosio, Acido Urico, Bilirubina totale, AST, ALT, GGT, Fosfatasi alcalina, LDH, Azotemia, Creatinina (Gfr), Sideremia, Ferritina, Transferrinemia, Saturazione transferrina, Vitamina B12, Folati, Cpk, Vitamina D, TSH, FT4, Omocisteina, Es. completo urine, è opportuno il dosaggio dell'Albumina e della Pre-albumina che permette di identificare precocemente la Sarcopenia e la Malnutrizione (valori < 5mg/dl di Pre-albumina indicano una grave malnutrizione).

**La terapia della Malnutrizione e Sarcopenia si basa su:**

- **Cura delle malattie importanti alla base dello stato generale**
- **Dieta ed integratori**
- **Attività fisica**
- **Miglioramento del Microbiota**
- **Eventuale terapia con testosterone nei maschi, ma dopo consulenza endocrinologica**
- **Eventuale supplemento di Vitamina D**

**Per quanto riguarda la dieta e l'integrazione**, il paziente sarcopenico, per favorire l'anabolismo muscolare, ha bisogno di aminoacidi a catena ramificata, che sono presenti soprattutto nelle proteine animali in alimenti come uova, latticini freschi e carni magre. È indicata quindi anche l'integrazione con aminoacidi essenziali in particolare a catena ramificata (Ensure plus advance 1x2 volte die e Aminotrofic buste 1x2 volte die). L'assunzione è di solito raccomandata un quarto d'ora prima di colazione e un quarto d'ora prima di cena o dopo l'attività fisica. Gli aminoacidi usati nella Sarcopenia sono soprattutto Leucina, Isoleucina e Valina. Vengono utilizzati solo dai muscoli scheletrici perché il fegato non è in grado di metabolizzarli, mancando di un enzima specifico. È raccomandato di non superare i 5 gr die con gli integratori e di associare a vitamine del gruppo B, soprattutto B6 e B12. Diminuiscono anche il livello di Cortisolo riducendo quindi il catabolismo muscolare. Oltre che nella Sarcopenia, vengono usati per curare gli ustionati e in alcuni casi di encefalopatia di origine epatica. Sono molto usati anche in ambito sportivo, soprattutto dagli atleti che sono soggetti a sforzi prolungati. Altri integratori usati sono gli Omega 3, la Vitamina D se carente, e la creatina (1 gr 2 volte die a cicli), ma solo se non è presente insufficienza renale o scompenso cardiaco con ritenzione idrica.

Con l'indebolimento muscolare sono più facili le cadute, la disfagia, la dispnea, la stanchezza ed anche il rischio cardiovascolare aumenta per l'aumento dello stress ossidativo a causa della riduzione della rete antiossidante. **Per quanto riguarda l'attività fisica** è quindi opportuno un programma di allenamento con esercizi di tipo aerobico tradizionale come la cyclette o le passeggiate, oltre a esercizi sempre di tipo aerobico sub-massimale costituiti dalla ripetizione di contrazioni muscolari, contro resistenze basse, per favorire l'aumento della massa e della forza muscolare, naturalmente proporzionate alle capacità del paziente.

**Per quanto riguarda il Microbiota** bisogna favorire una dieta di tipo mediterraneo ricca di frutta (fresca e secca come mandorle e noci) e verdura cruda e cotta con molta fibra alimentare. Bisogna evitare i fast Food, gli zuccheri, le bevande zuccherate, i cibi ultra processati ricchi di sale, gli acidi grassi saturi e quelli trans presenti soprattutto nei prodotti alimentari trattati industrialmente. Per alimentare la biodiversità del Microbiota sono utili i cibi fermentati come lo Yogurt, il Kefir, il Tempeh, i crauti, il lievito madre ecc. Infine come integratori si possono usare anche Probiotici (es. Proxian è un integratore alimentare a base di microrganismi probiotici, 1 stick al giorno a stomaco vuoto per 1 scatola nei cambi di stagione).

# Long Covid

Il **Long Covid** è una sindrome post virale che si può manifestare dopo una infezione da parte del virus Sars-Cov-2 responsabile della pandemia iniziata nel 2019 ed ora endemico con le sue varianti. Nel capitolo relativo alla patogenesi dell'Encefalite mialgica/Sindrome della stanchezza cronica è spiegato come diversi agenti infettivi possano agire come innesco per l'insorgere di una serie di anomalie dell'apparato immunitario e ciò determina la malattia. Nel caso del virus Sars-Cov-2 i meccanismi non sono ancora chiari e si suppone che siano probabilmente molteplici, come la presenza prolungata di SARS-CoV-2 nei tessuti corporei, una disregolazione del sistema immunitario, la riattivazione di agenti patogeni preesistenti come il virus Epstein-Barr (EBV) e herpesvirus umano 6 (HHV-6), alterazioni micro vascolari, fenomeni di coagulazione associati a disfunzione endoteliale, produzione di autoanticorpi. Uno studio della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli-Università Cattolica Campus di Roma, ha riscontrato la presenza costante di un deficit dell'aminoacido Arginina nel sangue dei pazienti. Partendo da questo dato, supponendo un'alterazione del metabolismo di questo aminoacido, ha ottenuto buoni risultati con la somministrazione di 1,6 gr di Arginina e 500 mg di Vitamina C liposomiale. Un altri studio della dottoressa Beatrice Marinoni del Policlinico di Milano, partendo dall'osservazione che Il virus SARS-CoV-2 ha una forte affinità per il tratto gastroenterico (durante la fase acuta, l'RNA del SARS CoV-2 viene escreto da quasi il 50% dei pazienti nei campioni di feci), ha rilevato che un numero significativo di pazienti con sintomi di LC presenta antigeni virali rilevabili persistenti nella mucosa gastrointestinale anche sette mesi dopo l'infezione e questo giustifica i sintomi gastrointestinali comunemente osservati in individui colpiti da Covid. Questa persistenza del virus nell'intestino determina delle probabili alterazioni del Microbiota intestinale, che persistono anche dopo l'eliminazione del virus. Sono in corso vari studi per rilevare quali siano queste alterazioni e come possano essere corrette. La stanchezza persistente e la comparsa di PEM (malessere post sforzo) nei pazienti con **Long Covid** sono molto probabilmente causate dagli stessi meccanismi che causano l'insorgere della ME/CFS e cioè sono correlati ad un deficit della produzione mitocondriale di energia da parte dei mitocondri muscolari di alcuni pazienti infettati dal virus SARS-CoV-2 (Studio UMC Amsterdam e Virije Universiteit Amsterdam, pubblicato su Natura Communications). I sintomi principali della malattia sono gli stessi della encefalite mialgica e cioè la profonda astenia con mancanza di resistenza allo sforzo, sia fisico che mentale, la presenza di una nebbia mentale con problemi di memoria e concentrazione, la diffusa sensazione di dolore di tipo mialgico, la debolezza, la mancanza di appetito e, in alcuni pazienti, la febbre persistente. A questi sintomi generali dobbiamo poi aggiungere tutta la sintomatologia relativa ai danni provocati dal virus durante il corso della malattia per cui la sintomatologia può variare da persona a persona. Oltre ai sintomi generali già elencati possono comparire quindi sintomi più specifici come dispnea e tosse persistente, senso di oppressione precordiale, palpitazioni, aritmie, alterazione della pressione arteriosa e in alcuni casi miocarditi e pericarditi. Altri disturbi possono essere l'alterazione dell'olfatto e del gusto, disturbi gastro intestinali come diarrea, nausea, dispepsia e reflusso gastro esofageo, disturbi articolari, disturbi ORL come otalgia, acufeni, faringodinia e disfagia, disturbi cutanei come eruzioni papulo-squamose, rash morbilliformi, eruzioni orticaroidi ed alopecia ed infine disturbi del sonno e del tono dell'umore. In alcuni pazienti, è stata osservata una neuropatia periferica, con aspetti simili alla Sindrome di Guillain-Barré.

Il Long Covid si può manifestare anche in caso di infezione lieve o infezione asintomatica e sono più esposte le donne ed i pazienti in età avanzata, quelli con Obesità e/o Diabete di tipo 2 o con condizioni generali di salute compromesse. I tempi e le modalità di recupero variano da persona a persona soprattutto in rapporto alle condizioni generali ed alle malattie concomitanti e possono variare da qualche settimana a molti mesi.

# ***Disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo (Disautonomia) e HRV***

## **Richiami di anatomia e fisiologia del Sistema Nervoso Autonomo**

Il **Sistema Nervoso Autonomo** è una componente del **Sistema Nervoso Periferico** che gestisce le funzioni non coscienti, relative agli organi interni e agisce mantenendo nel tempo, entro i limiti fisiologici, parametri quali pressione arteriosa, gittata cardiaca, respirazione, temperatura corporea, equilibrio acido-base, metabolismo, sudorazione, minzione, defecazione, eccitazione sessuale e altri processi fisiologici, agendo da regolatore.

Il Sistema Nervoso Autonomo riceve input dalle regioni del sistema nervoso centrale che elaborano e integrano fra loro gli stimoli provenienti dal corpo e dall'ambiente esterno, soprattutto gli indizi che riguardano la sicurezza, il pericolo e le minacce provenienti dal nostro corpo, dall'ambiente circostante e dalle nostre connessioni con gli altri individui (Neurocezione), il tutto avviene al di fuori della soglia di consapevolezza. Queste regioni encefaliche comprendono l'ipotalamo, il nucleo del tratto solitario, la formazione reticolare, l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia olfattoria. Il Sistema Nervoso Autonomo è composto a sua volta da due sistemi:

- **Il sistema ortosimpatico**, che agisce tramite la catena del midollo spinale, per lo più con funzioni di accelerazione delle funzioni regolatorie inconse. È situato nelle zone lombari e toraciche del midollo spinale.
- **Il sistema Parasimpatico**, che agisce tramite il **nervo Vago**, con azione per lo più di rallentamento delle funzioni inconse. Si trova nella regione sacrale del midollo spinale e nel midollo allungato del tronco encefalico.

**Nella gran parte delle condizioni fisiologiche inconse, la normale omeostasi dipende dal giusto ed armonico bilanciamento dell'azione tra i due sistemi nelle varie situazioni di vita, dato che l'aumento dell'azione di uno comporta la parziale inibizione dell'altro.** È quindi importante che vi sia un corretto equilibrio, senza il quale uno dei due sistemi finirebbe con influenzare negativamente il nostro stato di salute. La diversità tra le funzioni dei due sistemi viene di solito definita in questo modo: **dal sistema simpatico dipende la condizione di "attacco e fuga" mentre dal sistema parasimpatico dipende la condizione di "sazietà e riposo"**. Quindi il sistema Simpatico sarebbe normalmente più attivo di giorno e soprattutto nelle situazioni di pericolo, accelerando le nostre funzioni fisiologiche e mettendoci in grado di fronteggiare fisicamente e mentalmente un pericolo, mentre il sistema Parasimpatico sarebbe più attivo di notte e, oltre ad agire sulla motilità e secrezione gastrointestinale, metterebbe il nostro organismo nella condizione di consumare meno energie e di rigenerarsi.

I segnali del Sistema Nervoso Autonomo vengono veicolati principalmente da due neurotrasmettitori: l'acetilcolina e la noradrenalina. Le sinapsi delle fibre pre gangliari rilasciano acetilcolina per entrambi i sistemi mentre quelle delle fibre post gangliari rilasciano acetilcolina per il sistema parasimpatico e noradrenalina per quello simpatico.

Oltre ai due sistemi che lavorano in contrapposizione c'è il **sistema Enterico** che, pur comunicando con gli altri due, regola in autonomia le funzioni muscolo viscerali enteriche. È un sistema complesso e filogeneticamente più antico, considerato un secondo cervello, con una propria autonomia.

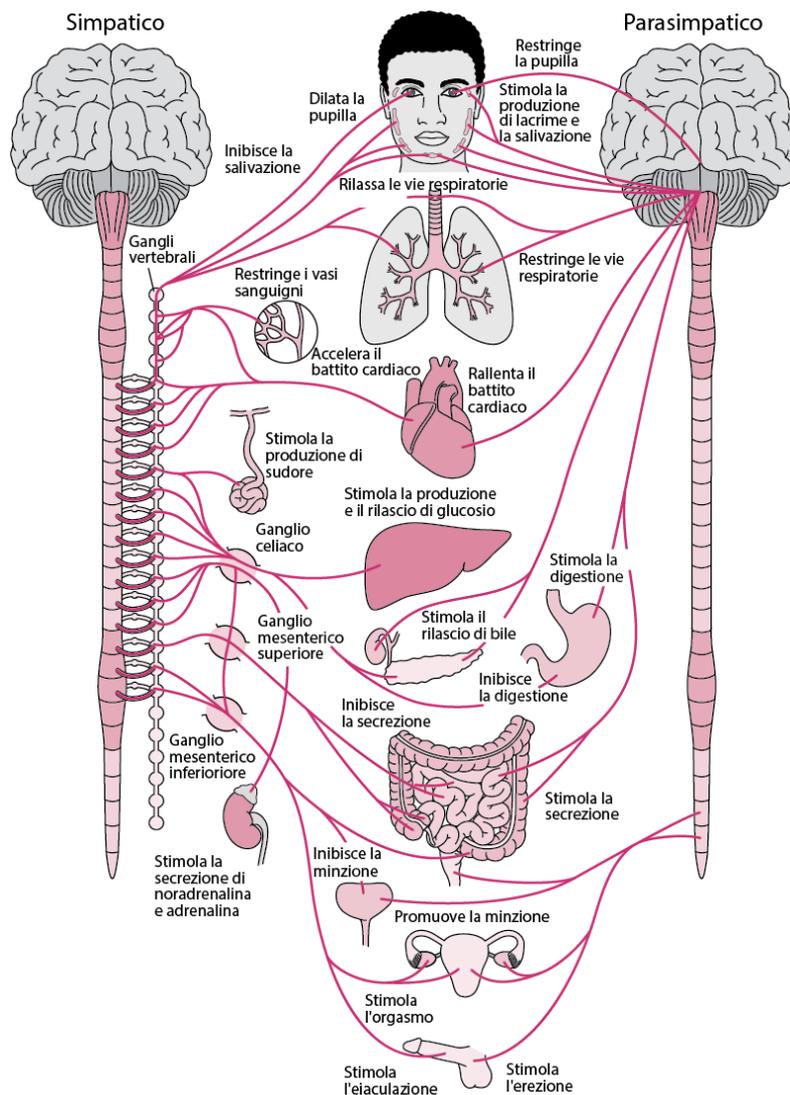


Immagine tratta da <https://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-neurologiche/sistema-nervoso-autonomo/panoramica-sul-sistema-nervoso-autonomo>

La teoria della “**Sindrome Generale di Adattamento**” di Hans Selye (vedi il capitolo Salute, ambiente e stress) riguardo le situazioni di Stress, mette in contrapposizione, nelle situazioni di pericolo, il Sistema Simpatico, con azione prevalente e ben studiata, al Sistema Parasimpatico le cui funzioni in questo frangente non sono ben chiare.

Negli ultimi anni, a cura del neurofisiologo americano Prof. Stephen Porges, è stata elaborata la **Teoria polivagale** che cerca di spiegare meglio la funzione del Sistema Parasimpatico mediata dal nervo Vago. Partendo dall’osservazione tra le differenze di risposta allo Stress degli animali, si è visto che gli esseri più evoluti, come i mammiferi, sono dotati anche di circuiti più evoluti del sistema nervoso, che inibiscono i circuiti più primitivi. Secondo questa teoria solo quando i circuiti evoluti falliscono, allora intervengono i più primitivi. Anche il nostro sistema nervoso utilizza quindi dapprima le risposte adattive che vengono dai gradini più recenti della nostra evoluzione, ma quando queste non servono più a metterci al sicuro, utilizza via via le risposte più primitive, seguendo a ritroso la storia evolutiva della nostra specie. Quindi, secondo la **Teoria Polivagale** esistono **due principali branche del sistema parasimpatico** appartenenti a periodi diversi della nostra storia filogenetica: **un circuito vagale più recente e con fibre nervose mielinizzate detto “ventrovagale”**, che ha fibre verso gli organi sopra-diaframmatici e che guida i muscoli del volto, della faringe, dei polmoni, del cuore e determina la nostra capacità di esprimere le emozioni con il volto, la voce, e il respiro e **costituisce un sistema di coinvolgimento sociale al di fuori della soglia della**

**consapevolezza, il Social Engagement System, ,** che utilizza lo sguardo, l'espressione del viso, il tono della voce, i movimenti della testa e la gestualità per creare connessioni sicure con gli altri. **C'è poi un circuito vagale più antico detto "dorsovagale",** che ha fibre verso gli organi sotto-diaframmatici e che ha un ruolo importante del mantenere l'omeostasi e il controllo delle funzioni viscerali di base (stomaco, intestino tenue, colon e vescica). **In condizioni di pericolo il circuito "ventrovagale" ha un effetto calmante sul cuore, riduce la reattività simpatica e promuove comportamenti di coinvolgimento sociale mentre, al contrario, il circuito "dorsovagale", più antico, in condizioni di pericolo, sotto l'effetto della paura, ha una diversa risposta difensiva da mettere in campo: l'immobilizzazione fino al collasso, risposta che abbiamo ereditato dai rettili (animali più primitivi rispetto ai mammiferi), che di fronte al pericolo si paralizzano fingendosi morti.** Quindi in caso di percezione di un possibile pericolo si attiverebbe prima, ove possibile, il sistema ventrovagale con un comportamento sociale emozionale orientato a stabilire connessioni con le altre persone, dato che queste connessioni possono generare sicurezza e questo stato di sicurezza può stabilizzare la nostra condizione neurofisiologica. Se l'ambiente, attraverso questa modalità, viene percepito come sicuro, le risposte di difesa vengono inibite e la condizione di sicurezza che deriva dalla relazione sociale si riflette sulle sensazioni viscerali: in particolare il battito cardiaco rallenta, il respiro diventa più lento e profondo, i muscoli dell'orecchio medio si modulano migliorando la capacità di ascolto e comprensione e si possono osservare movimenti armonici del collo e della testa. Se invece questo stato di sicurezza viene a mancare si attiva subito la risposta del sistema simpatico "attacca o fuggi", con tutte le alterazioni neurofisiologiche ad esso correlate (vedi il capitolo Salute, ambiente e stress). A questo punto, se il pericolo viene meno, la persona ritorna gradualmente ad uno stato di normale regolazione neurofisiologica. Se invece il pericolo persiste o aumenta si attiva una prevalenza parasimpatica dorsovagale, di solito associata a pericoli estremi, con uno stato di immobilizzazione, dovuto inizialmente alla contemporanea stimolazione del simpatico e quella del parasimpatico. L'immobilizzazione è un'esperienza di molte persone, soprattutto in caso di stupri, una specie di blocco vigile, caratterizzato da completa cessazione del movimento ad eccezione della respirazione e dei movimenti oculari con frequenza cardiaca aumentata e muscolatura tesa, accompagnata da acutezza sensoriale. Si tratta di uno stato di congelamento vigile, dominato dalla paura, in cui si comincia a dissociarsi dalle sensazioni corporee, per ridurre la sofferenza emotiva. La completa prevalenza del sistema dorsovagale porta infine al collasso con lo svenimento. L'intero percorso è un continuum che va dalla sicurezza all'immobilizzazione, fino al collasso. Fare il cammino inverso, cioè dalla reazione del sistema dorsovagale allo stato di sicurezza del sistema ventrovagale è molto difficile e può essere causa di disregolazione del sistema autonomo e della comparsa di sintomatologie caratterizzate spesso da ansia e depressione e da sintomi vari, come avviene nella Sindrome post traumatica. La moderna psicoterapia dovrebbe tenere in considerazione questa teoria polivagale per aiutare il paziente a ripercorrere il cammino inverso, necessario per riacquistare l'equilibrio psicofisico, dato che l'evento traumatico può aver fatto perdere la capacità di interpretare correttamente i segnali inconsci di sicurezza provenienti dell'ambiente e portare il soggetto a vivere come pericolose anche situazioni normali. Quando il nostro Sistema Nervoso Autonomo è continuamente impegnato in attività difensive, come può accadere in situazioni traumatiche o di stress prolungato, queste stesse possono diventare potenzialmente dannose per la nostra salute fisica e mentale poiché viene a mancare in modo cronico l'equilibrio tra le diverse branche del sistema nervoso autonomo. (l'intera spiegazione della teoria polivagale è tratta dal sito <https://www.stateofmind.it/teoria-polivagale/> alla quale ho apportato solo qualche semplificazione). Inoltre, sempre riguardo la funzione del nervo Vago e quindi del sistema parasimpatico, una scoperta recente ha rivelato una via metabolica che inibisce la produzione di citochine da parte dei macrofagi. Il sistema nervoso autonomo percepisce la presenza di stimoli infiammatori e modula la produzione di citochine. I segnali afferenti al cervello, trasmessi attraverso il nervo Vago, culminano con una risposta efferente mediata sempre dal Vago, definita "**via metabolica colinergica anti-infiammatoria**", costituita dal rilascio di acetilcolina in prossimità dei macrofagi a livello del sistema reticolo-endoteliale, portando alla disattivazione cellulare e all'inibizione del rilascio di citochine. C'è quindi un'attività antiinfiammatoria del sistema Parasimpatico che potrebbe essere inibita dalla disregolazione del sistema autonomo. Ciò potrebbe interessare molte malattie croniche con componente infiammatoria. (C. J. CZURA & K. J. TRACEY, North Shore-LIJ Research Institute, Center for Patient Oriented Research, Manhasset, NY, USA).

## Le patologie collegate a Disautonomia

Molte patologie con Disautonomia sono facilmente individuabili dalla storia del paziente che ha subito un evento traumatizzante in un dato momento della vita e vengono catalogate come “**Sindrome da Stress Post traumatico**”. La parola Trauma in questo caso viene ad assumere l’accezione più ampia possibile, dai traumi fisici, anche localizzati, a quelli emozionali, come quelli conseguenti a vere e proprie situazioni di pericolo di vita, fino a situazioni di vessazione o umiliazione, specialmente se inaspettata e ripetuta. Più difficile è invece individuare tutte le patologie collegate a stress persistenti, dipendenti da situazioni ambientali, familiari, lavorative o da malattie croniche e invecchiamento. La neuroinfiammazione è poi un elemento molto importante, innescato da molteplici situazioni esogene ed endogene, e comporta sempre un errato funzionamento del sistema nervoso, mediato da alterazioni del sistema immunitario di varia natura. **Esistono delle patologie, non frequenti, nelle quali gli studi hanno riscontrato questa disautonomia, ma con una etiologia multifattoriale di difficile comprensione.**

**Elenco delle malattie** (Baraly M et al. Postural orthostatic Tachicardia Syndrome: JACC Focus Seminari J Am Coll Cardiol. 2019):

**Sindrome della fatica cronica** (vedi il capitolo relativo).

**Fibromialgia** (vedi il capitolo relativo).

**Neuropatia a piccole fibre.** È una patologia rara che colpisce il sistema nervoso periferico e che danneggia le piccole fibre nervose periferiche presenti in muscoli, pelle, organi interni risparmiando grandi nervi. È spesso associata ad alcune malattie come il diabete mellito, l’amiloidosi, la malattia di Fabry, la sindrome di Sjögren, la sarcoidosi, la malattia di Lyme e il lupus eritematoso sistemico. È possibile che sia in causa un’alterazione nei canali del sodio dovuta a una mutazione genetica. Sono fibre che interessano la conduzione di stimoli dolorosi o termici, non gli stimoli vibratorii. Questa neuropatia, che può essere responsabile di iperalgesia, è presente in alcuni pazienti con Fibromialgia.

**POTS (Postural Orthostatic Tachicardia Syndrome).** È una disfunzione caratterizzata da un forte aumento della frequenza cardiaca che compare quando si assume la stazione eretta in assenza di alterazioni della pressione arteriosa.

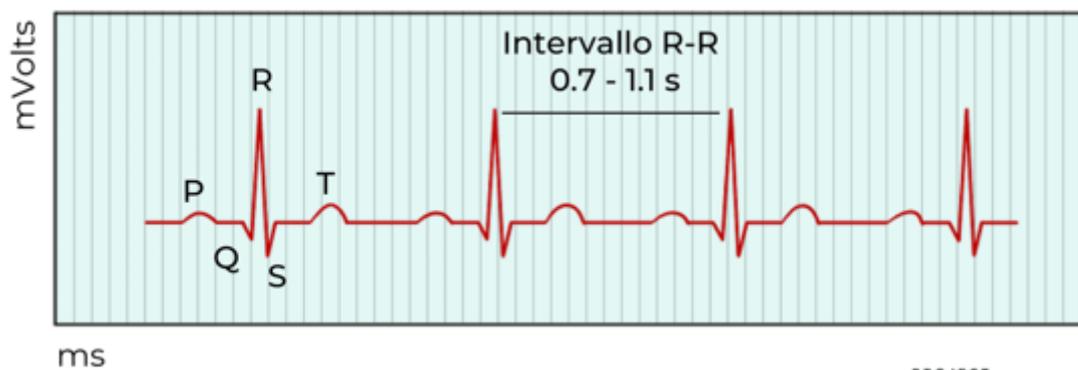
**IBS o sindrome del colon irritabile.** È una forma di colite funzionale caratterizzata principalmente da dolore addominale cronico di tipo crampiforme e alterazioni dell’alvo, che è variabile tra diarrea e stitichezza con periodi di alternanza.

**Sindrome di EHLERS-DANLOS.** È una rara patologia ereditaria del tessuto connettivo, causata dal difetto in uno dei vari geni che controllano la produzione del tessuto connettivo e che determina un’insolita ipermobilità delle articolazioni, pelle molto elastica e fragilità dei tessuti. I sintomi tipici includono articolazioni esageratamente flessibili, cifosi, piedi piatti e cute elastica.

**In tutte le situazioni è importante avere dei test di riferimento per poter diagnosticare la Disfunzione del Sistema Nervoso autonomo, possibilmente anche in situazioni sub cliniche, ed oggi il test più usato è l’HRV (Heart Rate Variability).**

### L’HRV (Heart Rate Variability)

L’HRV è semplicemente una stima delle variazioni che intercorrono tra un battito e l’altro (variabilità RR all’ECG) del nostro cuore misurato in millisecondi (ms.) a riposo.



Si tratta di **micro variazioni** influenzate dal **sistema nervoso autonomo** (simpatico e parasimpatico).

A parità di condizioni del nostro corpo, l'intervallo RR tra 2 battiti, confrontato in situazioni di riposo con quelli successivi, varia di pochi **millisecondi**. Normalmente le **differenze** che intercorrono, in condizioni di riposo stazionarie, tra un battito ed un altro sono di **20 – 40 msec**.

Queste variazioni sono **fisiologiche** e ciò significa che il corpo risponde in modo flessibile alle micro variazioni interne. Le donne ed i giovani hanno più variabilità rispetto agli uomini o gli anziani.

Un battito cardiaco che **non ha micro variazioni**, diversamente da ciò che si è portati a pensare, è indice di un corpo è **affaticato**.

l'HRV si misura in relazione ad un preciso parametro: l'**rMSSD**., ovvero la radice quadrata media delle differenze temporali successive tra battiti cardiaci normali per una determinata serie di dati cardiaci.

Come si legge l'indice HRV? L'indice HRV è espresso da un valore compreso tra 1 e 100, che indica lo stato attuale di sforzo fisico e mentale del nostro sistema nervoso. Più alto è il valore, più il nostro corpo è rilassato.

Teniamo presente quindi che, in generale, un indice HRV elevato indica che il sistema nervoso parasimpatico è attivo e, quindi, che il corpo si trova in uno stato di rilassamento; se, al contrario, è il sistema nervoso simpatico a essere attivo, significa che il corpo è in uno stato di tensione, di eccitazione o di affaticamento.

- **Meno varia l'HRV** e più sei stressato, affaticato.
- **Più varia l'HRV** (nei range fisiologici) e più il corpo è rilassato, flessibile e pronto a rispondere agli stimoli esterni

Linee guida per interpretare il valore del vostro indice HRV:

- 81-100: estremamente rilassati o in rapido recupero.
- 51-80: livello di stress fisico e mentale basso.
- 21-50: livello di stress fisico e mentale moderato.
- 1-20: livello di stress fisico e mentale alto.

**Misurare l'indice HRV permette quindi di valutare in modo pratico e accurato lo stato del sistema nervoso autonomo**, che è costituito da due componenti: il sistema nervoso simpatico, che regola le reazioni di attacco e di fuga, e il sistema nervoso parasimpatico, che attiva le reazioni di riposo e digestione. Queste due componenti si influenzano l'una con l'altra e si differenziano per l'impatto complessivo che hanno sul sistema nervoso autonomo.

Da un punto di vista pratico, un basso **rMSSD** (e di conseguenza un basso **HRV**) comporta:

- **Scarsa capacità di recupero dopo uno sforzo fisico.**
- **Difficoltà nel fronteggiare una situazione ad elevato stress emotivo.**
- **Aumentata glicemia a digiuno.**
- **Aumento del cortisolo urinario notturno.**
- **Aumento delle citochine pro-infiammatorie.**

Mentre un alto rMSSD comporta:

- **Maggiore resilienza allo stress**
- **Buona salute cardiovascolare**
- **Efficiente riposo e recupero energetico**
- **Buona salute generale**

Bisogna tenere presente che il valore dell'HRV è però influenzato da un gran numero di fattori esterni, legati allo stile di vita, alla genetica, all'allenamento fisico, come ad esempio lo stress muscolare e mentale, la dieta, l'assunzione di caffeina, lo stato di salute, l'uso di droghe... e quindi non può essere considerato attendibile in senso assoluto, ma solo come un aiuto inserito in una valutazione globale del paziente che tenga presenti altri **indicatori** importanti di Distress come il sonno (in ore e la sua qualità), l'appetito, la Cortisolemia, la presenza ambientale di fattori ansiogeni e lo stato d'animo del paziente.

Consigli su come misurare l'HRV:

- Se possibile, effettuare la misurazione al risveglio mattutino, a letto, oppure, sempre nella prima parte del mattino, dopo essere rimasti seduti tranquilli per circa 5 minuti.
- Evitare di effettuare la misurazione subito dopo aver compiuto qualsiasi attività, sia fisica che mentale.
- Cercare di effettuare la misurazione più o meno alla stessa ora e nella stessa posizione; in questo modo potremo confrontare i risultati giorno dopo giorno. L'indice HRV è influenzato dai ritmi biologici e oscilla moltissimo nel corso della giornata: confrontare indici misurati in momenti diversi o dopo aver compiuto attività diverse è inutile.
- Evitate di trarre conclusioni da una unica misurazione preferendo la ripetizione della misurazione per almeno 3-7 giorni consecutivi.

## Approfondimento

*Il parametro rMSSD è stato scelto ed inserito nella maggior parte delle applicazioni perché è un parametro di misurazione della HRV semplice da utilizzare clinicamente, economico e non invasivo per **valutare lo stato fisico ed emotivo di una persona**, ma esistono misurazioni più accurate ed attendibili.*

*In pratica, senza scendere troppo in particolari inutili al medico pratico, la HRV può essere studiata secondo il Dominio del tempo, come fa rMSSD, o secondo il dominio della frequenza, cioè, non c'è un singolo indicatore, ce ne sono molti (**rMSSD, AVNN, SDNN, pNN50, pNN20 UVLF, VLF, LF, HF**).*

*Attualmente questi indicatori sono molto utilizzati in medicina sportiva e dai preparatori atletici per ottimizzare la preparazione degli atleti, dato che lo sforzo fisico al quale il soggetto è sottoposto deve essere equilibrato e non causare uno stress fisico. In base alla conoscenza ed al confronto tra questi parametri è possibile ottimizzare il lavoro di preparazione diradando le sedute più impegnative in caso di segnali di stress. Naturalmente stiamo parlando di atleti molto allenati e quindi sottoposti a carichi di addestramento particolari che li espongono ad un possibile rischio di sovrallenamento.*

*Infine l'HRV è anche oggetto di ricerca, soprattutto come possibile predittore **per rilevare il rischio di morte per cause cardiovascolari o di altra natura** (Sen e McGill, 2017).*

## Riequilibrio del Sistema Nervoso Autonomo

I metodi più efficaci per riequilibrare la sinergia tra sistema ortosimpatico e parasimpatico, verificabili attraverso il miglioramento del HRV, sono:

- **Biofeedback:** procedimento basato sull'uso di app per smartfone (es. Elite HRV o Inner Balance di Heartmath) collegate a sensori della frequenza cardiaca (es. fascia Polar H10) attraverso le quali possiamo imparare a controllare e influenzare le nostre risposte fisiologiche per lo più con l'ausilio di esercizi di respirazione.
- **Attività fisica: l'esercizio aerobico, come la corsa,** è un ottimo modo per migliorare l'HRV. L'attività aerobica moderata consente al cuore di lavorare a un ritmo costante e moderato, migliorando la capacità di utilizzare l'ossigeno e la produzione di energia attraverso l'utilizzo dei grassi. L'attività aerobica riduce lo stress e migliora il recupero, favorendo quindi l'aumento dell'HRV. Un'attività esagerata, soprattutto in persone non adeguatamente allenate, può ottenere l'effetto contrario con calo dell'HRV.
- **La meditazione, la respirazione profonda e lo yoga** favoriscono il rilassamento e quindi l'attività del sistema parasimpatico. Esiste una evidenza scientifica riguardo l'ascolto della **sonata K 448 di Mozart** per i suoi poteri sul nostro cervello : ha incrementato in modo significativo il tono parasimpatico in bambini soggetti a epilessia (Lung-Chang Lin et al.2013). La musica e il canto quindi sono probabilmente in grado di influenzare positivamente il nostro sistema nervoso e l'HRV.
- **Termogenesi indotta dal freddo:** un'esposizione controllata e graduale all'acqua fredda è in grado di migliorare l'equilibrio del sistema nervoso autonomo. Dunque, in assenza di controindicazioni mediche, possono essere utili delle docce fredde.
- **Infine sono importanti una dieta equilibrata,** ricca di frutta, verdura e grassi sani e **Sonno regolare.**

**Naturalmente alcune situazioni patologiche, come per esempio la Fibromialgia, la Sindrome da fatica cronica e la Sindrome da Stress Post Traumatico possono trarre giovamento dalla Psicoterapia, soprattutto la Psicoterapia Cognitivo Comportamentale, che agirebbe quindi in vario modo contribuendo anche alla spontanea resincronizzazione del Sistema Nervoso Autonomo.**

**Esiste anche un presidio medico di elettroterapia che attua una stimolazione di alcuni rami del nervo Vago agendo su un punto auricolare.** Riguardo la Fibromialgia il Prof. Raffaello Furlan, professore ordinario di Medicina Interna della Humanitas University, ha studiato l'iperreattività del sistema simpatico presente in questi pazienti in condizioni di riposo. Ha riscontrato però che, pur con meccanismi periferici dei barocettori funzionanti, c'era una ridotta capacità di aumentare la risposta simpatica quando il paziente assumeva la stazione eretta, come invece avviene nei soggetti sani. In pratica nel paziente Fibromialgico c'è una ridotta capacità di aumentare l'attività simpatica sui vasi sanguigni e di contrastare l'azione del parasimpatico a livello cardiaco, con ripercussioni sulla P.A. e sulla F.C.. Quando assumono la stazione eretta compaiono i sintomi che caratterizzano la cosiddetta intolleranza ortostatica (vedi il capitolo sulla sindrome della stanchezza cronica). Il Prof. Furlan ha poi dimostrato che questo profilo autonomo alterato è in qualche modo correlato con l'intensità del dolore. Ha infine testato, su alcune pazienti affette da POTS ed anche da Fibromialgia, un dispositivo medico, il tVNS® Stimolatore Transcutaneo del Nervo Vago. Il tVNS® stimola il ramo del nervo vago nel padiglione auricolare, nella zona della conca dell'orecchio dx, attraverso la pelle con impulsi elettrici a bassa intensità (larghezza d'onda 200 µs, frequenza 25 Hz, ciclo on-off di 30 s.) per 4 ore al giorno, per 14 giorni. I segnali vengono trasmessi al cervello tramite speciali fibre nervose: prima nel tronco cerebrale e poi nei centri superiori. I risultati dei test confermano una notevole riduzione della stimolazione simpatica a riposo dopo il trattamento, con miglioramento della sintomatologia e riequilibrio della disautonomia.

**Infine vi sono tecniche di medicina complementare come l'Agopuntura, la Neuralterapia e manovre di Osteopatia che possono contribuire a curare la Disautonomia.**

*Chiedo scusa a tutti gli Autori che trovassero in questa dispensa delle loro frasi non virgolettate con l'esatta citazione, ma come ho detto nella prefazione questo lavoro è il sunto di appunti presi in vari anni ed in vari contesti, per uso personale. Ora ho deciso di condividere gratuitamente queste conoscenze per contribuire a diffondere una cultura ambientalista.*

***I consigli presenti in questa dispensa non devono sostituire la diagnosi e cura del Medico***

## **Letture consigliate per chi vuole approfondire**

### **AMBIENTE E SALUTE**

*a cura di Maria grazia Petronio.....Edizioni Aboca*

### **INQUINAMENTO AMBIENTALE E SALUTE**

*a cura di Agostino Di Ciaula, Vitalia Murgia e Maria Grazia Petronio.....Edizioni Aboca*

### **INQUINAMENTO E MALATTIE**

*A CURA DI Maurizio Proietti.....Edizioni Minerva Medica*

### **I MODULATORI FISIOLÓGICI**

*A cura di Umberto Cornelli.....Edizioni MediService*

### **MANUALE di AUTODIFESA per elettrosensibili**

*A CURA DI Maurizio Martucci..... Edizioni Terra Nuova*

## **Associazioni che si occupano di Medicina Ambientale**

**ASSIMAS** Associazione Italiana Medicina Ambiente Salute

**ISDE** Medici per l'Ambiente

**SIMA** Società Italiana Medicina Ambientale

## **APPUNTI DI MEDICINA AMBIENTALE**

**Le Basi per il Medico Pratico, il Farmacista, il Biologo, lo Studente universitario, il Naturopata, la Persona curiosa ed i Malati di Sensibilità Chimica Multipla, Fibromialgia, Encefalopatia mialgica/Sindrome della fatica cronica, Ipersensibilità ai campi Elettromagnetici EHS**

*La pretesa di questi appunti è quella di supportare il Medico pratico in un percorso di conoscenza approfondita dei meccanismi che si attivano nelle malattie croniche collegate all'ambiente. Questo percorso, per non risultare troppo pesante o carico di formule chimiche, privilegia i concetti, selezionando le informazioni più importanti e concatenate fra loro, in modo di non dover ricorrere continuamente a ricerche per comprendere la catena causale degli eventi patologici. Questa dispensa è dunque stata pensata per il Medico Pratico che non ha né il tempo né la volontà di diventare uno specialista della Medicina ambientale.*

*Andrea Vannozzi*

*Nato a Vicenza il 14 giugno 1953, si laurea in Medicina e Chirurgia nel 1978 presso l'Università di Padova con 110 e lode e si specializza in Igiene e Medicina preventiva presso l'Università di Trieste nel 1981. Dal 1979 è Medico di Medicina generale, convenzionato con Sistema Sanitario Nazionale, fino al 2020. Successivamente si dedica alla libera professione nell'ambito della Medicina ambientale ed in particolare nella diagnosi e cura dei pazienti con Sensibilità Chimica Multipla. Ha conseguito nel 1987 l'Attestato di frequenza al corso di Mesoterapia presso il Centro internazionale studi della Nuova Medicina di Bologna e nel 1997 l'Attestato di frequenza, con esame finale, al corso triennale di Omeopatia del CISDO di Milano. Ha frequentato a Milano nel 2017 la Scuola di Medicina Ambientale Clinica dell'associazione ASSIMAS (Associazione Italiana Medicina Ambiente Salute).*

*Risiede a Vicenza ed è padre di quattro figli e nonno. Prima di appendere definitivamente il fonendoscopio al chiodo ha sentito il bisogno di condividere, almeno in parte, le conoscenze acquisite durante il tempo dedicato allo studio delle malattie ambientali, convinto che saranno la sfida con la quale si dovrà cimentare il Medico pratico del futuro.*