

L. Milani, E. Pelosi



# DALLA NEUROINFIAMMAZIONE ALLA NEURODEGENERAZIONE

## RECENTI EVIDENZE DECONSTRUISCONO LO STILE DI VITA PRO-INFIAMMATORIO

### SECONDA PARTE – NEURO-IMMUNOPATOLOGIA E TERAPIA *LOW-DOSE*, NUTRACEUTICA FISIOLÓGICA DI REGOLAZIONE ED ALIMENTARE

#### FLASHBACK

Nella Prima Parte di questo elaborato sono stati indicati gli *up-to-date* fisio- ed anatomico-patologici delle 4 malattie neurodegenerative più incidenti a livello mondiale: la Malattia di Alzheimer-Perusini (**MA-P**), il Morbo di Parkinson (**MP**), la Sclerosi Laterale Amiotrofica (**SLA**) e la Sclerosi Multipla (**SM**) (Milani, 2016).

– Si stima che a livello mondiale l'insieme delle 4 forme morbose colpisca clinicamente  $\approx$  50 milioni di persone e che tale numero sia destinato a più che raddoppiarsi nei prossimi 30 anni (dati proiettivi estrapolati da quelli di Wyss-Coray, 2006).

Sono stati – inoltre – considerati e commentati i farmaci convenzionali in uso per il controllo dei sintomi e/o della patogenesi.

Le terapie convenzionali indicate, a parte – forse – quelle relative al MP ed alla SM, non sono impattanti sul decorso clinico della neurodegenerazione in atto e non hanno effetto protettivo.



– Le 4 malattie riconoscono una matrice comune: sono caratterizzate dalla *upregolazione* in senso neurotossico della microglia e della astrogliosi → **Neuroinfiammazione Cronica di Basso Grado** [NICBG, uno dei tanti *volti* della Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado (ICSBG)] (Milani, 2016) → **Neurodegenerazione**.

– Il *primum movens* è la ICSBG, la vera madre della maggior parte delle patologie umane a decorso cronico e cronico-degenerativo, madre assassina, ormai senza alibi.

Csermely (2001) e Danese and McEwen (2012) hanno postulato che molti quadri sindromi-

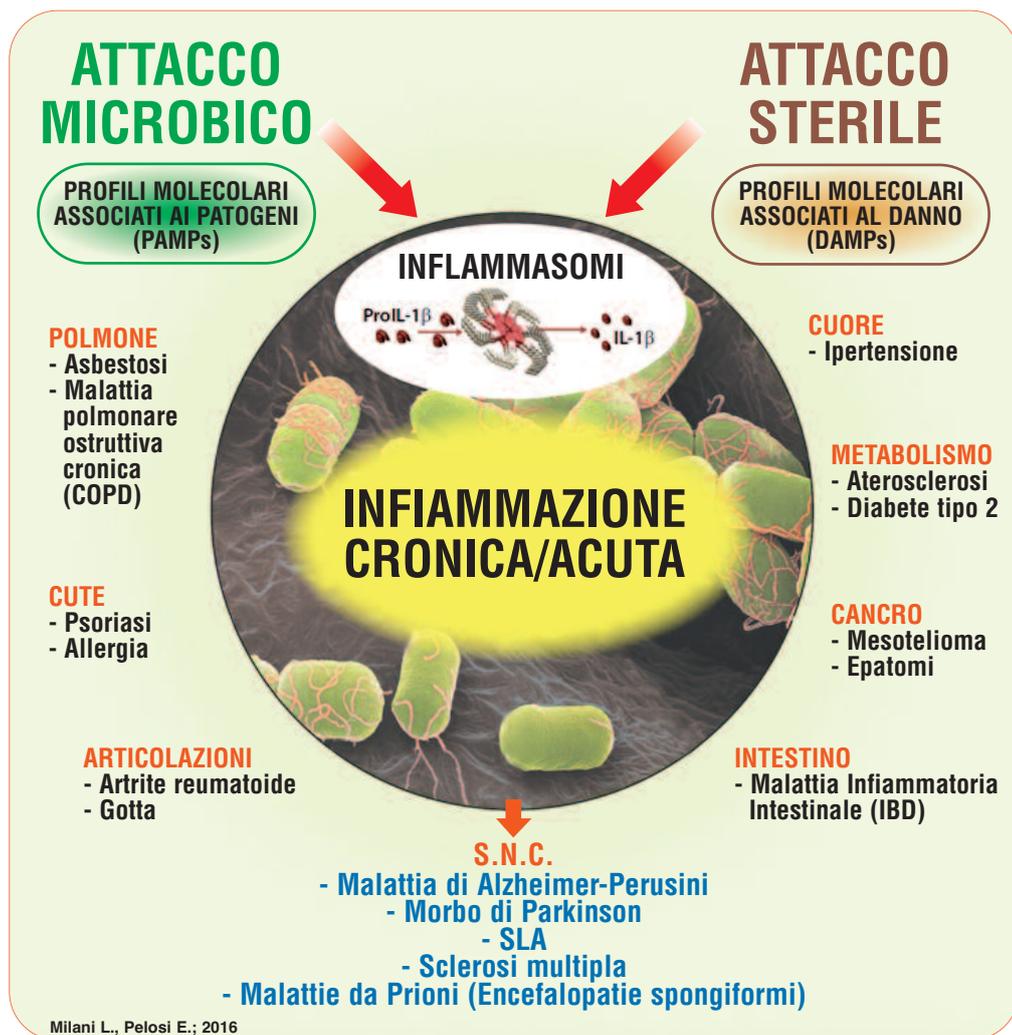


FIG. 1

L'attivazione degli ISS che hanno intercettato un attacco microbico (PAMPs) o un attacco sterile (DAMPs) avvia l'inflammatione acuta.

La loro azione intracellulare può esaurirsi nel breve tempo, oppure – per incompleta eradicazione dello stressore o per sua reiterazione – propagarsi alle altre cellule fino a diffondersi, coinvolgendo organi e/o tessuti lontani dal locus di primo attacco, anche anni dopo l'evento acuto, ingenerando inflammatione cronica sintomatica o ICSBG, inizialmente a- o pauci-sintomatica, che nel tempo si manifesterà con i segni ed i sintomi delle strutture anatomiche colpite.

– Ereditarietà, predisposizioni genetiche, slatentizzazioni epigenetiche, reiterazioni ambientali negative, meiorpragia tissutale, malattie pregresse e stile di vita *decideranno* dove, come e quando la ICSBG troverà collocazione finale.

ci a decorso cronico, nelle società che hanno consolidato il proprio sviluppo economico, riflettano un *carico cumulativo* (*chaperone overload*) sulle capacità adattative dell'individuo. – Come risultato, le vulnerabilità genetiche interagiscono con le influenze epigenetiche.

Stressori ambientali di tutti i tipi reiterati e gravanti, determinano un sovertimento nei *setpoint* fisiologici selezionati in corso di evoluzione che hanno premesso il miglior adattamento e la sopravvivenza del Genere Homo.

In passato gli stressori di *Homo sapiens* erano quasi esclusivamente esogeni (guerre, carestie, malattie, traumatismi, drastici cambiamenti climatici, conseguenze di cataclismi, etc.). – Pochi o nulli gli stressori endogeni.

Attualmente la flogotipologia metabolica determina un *carico allostatico* non più sostenibile.

– Il *life-style* obesogenico *rifinisce* l'opera (Milani, 2014).

L'attuale Sistema Immunitario umano, preparato a fronteggiare e risolvere, ad esempio, una gastro-enterite acuta è scoperto (perché fondamentalmente immutato da almeno 2 milioni di

anni) di fronte, ad esempio, a un Diabete mellito tipo 2 e – conseguentemente – necessita di ri-organizzarsi, ri-vedere quello che sa e che può fare, di riciclare le citochine (CKs) pro-infiammatorie, efficacissime per contrastare virus, batteri, etc. in strumenti molto meno potenti per affrontare adeguatamente l'aterosclerosi, la sarcopenia, la Malattia di Alzheimer-Perusini, etc., anzi – di queste – sono il *link* causale.

– Da *alleate* in acuto a *nemiche* in cronico.

## GLI INFLAMMASOMI

Gli inflammasomi (*inflammasomes*) (ISS) (p.m. 700 kDa) sono grosse *piattaforme* proteiche citoplasmatiche eptamodulari (a 7 bracci) in grado di allertarsi e prontamente attivarsi in seguito a stimoli che possono o potrebbero potenzialmente compromettere l'integrità cellulare (FIG. 1).

– Sono contemporaneamente i *rilevatori* ed i *soluzionatori* del "problema".

Nella sua forma più semplice (1 modulo) un IS è costituito da:

- recettore
- proteina adattatrice (ASC)
- pro-Caspasi-1.

Gli ISs, scoperti dal biochimico svizzero Jürg Tschopp e presentati ufficialmente al mondo scientifico a Maui, Hawaii - USA nel 2001 (Tschopp, 2001), riconoscono un ampio spettro di stimoli stressori:

- 1) **endogeni** (es. glucosio,  $\beta$ -Amiloide, cristalli di colesterolo);
  - 2) **ambientali** (es. radiazioni UV, irritanti cutanei, Asbesto, Silicio);
  - 3) **patogeni** (es. tossine batteriche, virali, micotiche, protozoarie).
- La risultante reazione infiammatoria produce morte cellulare (piroptosi, apoptosi).

Gli ISs non si arrestano, provocando ulteriore sintesi citochinica. Per di più la fagocitosi degli ISs da parte dei macrofagi produce danno lisosomiale e nucleazione di ISs solubili con attivazione di ulteriore IL-1 $\beta$  (Franklin *et al.*, 2014).

Molti *segnali di pericolo* influenzano le funzioni cerebrali ed il comportamento (Elenkov *et al.*, 2005; Wei *et al.*, 2012), così come attivano il *network* cellulare di risposta (Szalay *et al.*, 2007; Winter *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2012; Demirovic and Rattan, 2012).

La prima e più efficace risposta programmata è rappresentata dall'infiammazione che, se non prontamente e radicalmente debellata o modulata, persiste nel tempo, cronicizzando e diffondendosi.

► Da fenomeno locale, acuto, finalizzato ed opportuno a fenomeno sistemico, cronico, incontrollato e devastante.

La composizione di ogni IS dipende dall'agente perturbante (*leggi* stimolo stressore) ed avviene grazie al riconoscimento di ligandi specifici.

Gli ISs sono componenti *chiave* dell'**Immunità Innata**.

Nell'uomo l'attivazione dell'IS **NLR** (*NOD-Like Receptor*) **P3** determina la sintesi di **Caspasi-1** (Mariathasan *et al.*, 2004) che – a propria volta – promuove la sintesi di **IL-1 $\beta$**  e di **IL-18** (Martinon *et al.*, 2002) a partire dai rispettivi precursori (Pro) inattivi (**FIG. 2**).

Queste 2 CKs pro-infiammatorie promuovono:

- secrezione di INF $\gamma$  (Gu *et al.*, 1997);
- attivazione delle cellule *Natural Killer* (NK) (Gu *et al.*, 1997);
- formazione di pori sulla membrana cellulare (Fink and Cookson, 2006);
- attivazione della biosintesi lipidica (Gurcel *et al.*, 2006);
- inibizione degli enzimi glicolitici (iperglicemia) (Shao *et al.*, 2007).

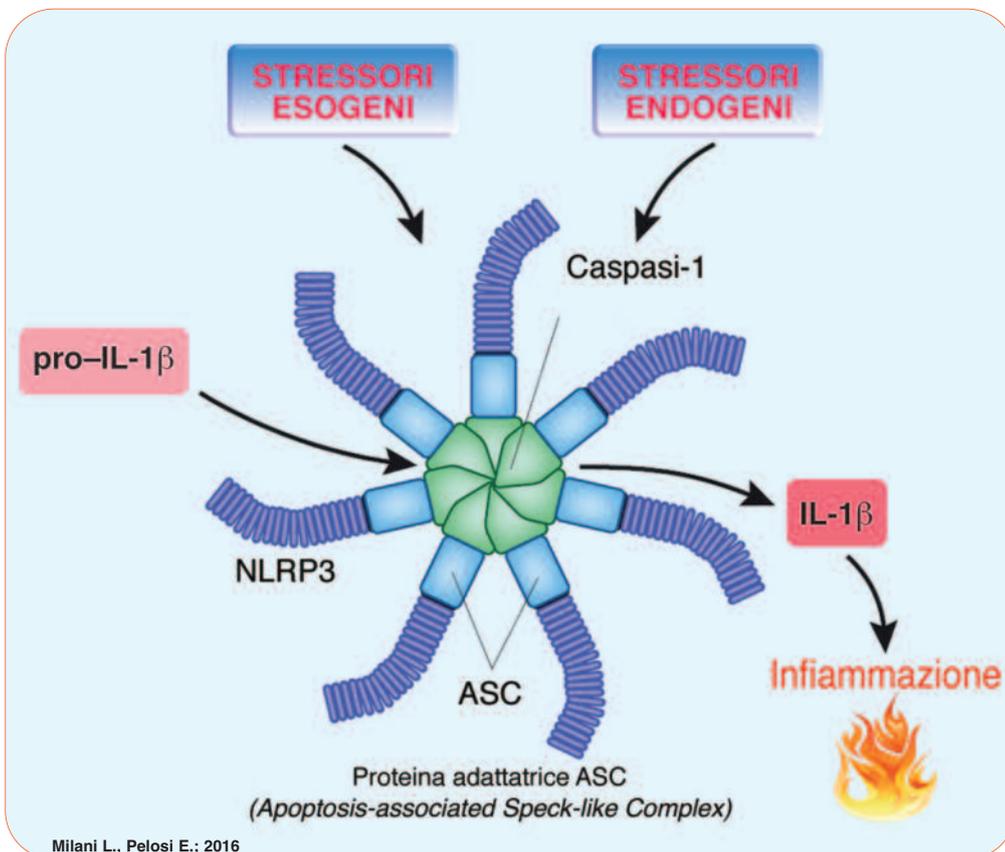


FIG. 2

**Struttura bidimensionale di un IS.** L'IS è formato da 7 bracci modulari. Ogni modulo è formato da una proteina NLRP3, da un adattatore proteico ASC e da una Caspasi. Quando l'NLRP3 registra la presenza di uno stressore esogeno (microbico o sterile) o endogeno si allerta ed attiva la Caspasi che opera la conversione delle forme inattive di IL- $\beta$  e di IL-18 nelle corrispettive forme attive. – Da questo momento parte l'*input* alla cascata pro-infiammatoria che neutralizzerà lo stressore e porterà alla piroptosi/apoptosi cellulare. Con la morte cellulare il "lavoro" dell'IS non si esaurisce.

– Gli ISs sono sicuramente determinanti l'avvio e la progressione della Malattia di Alzheimer-Perusini, Morbo di Parkinson e Sclerosi Multipla (Guo *et al.*, 2015).

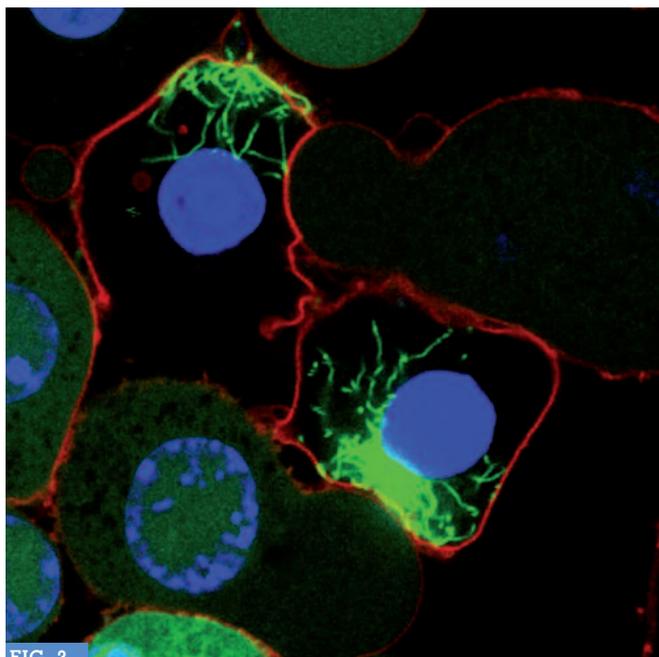


FIG. 3

#### Macrofagi contenenti inflammasomi attivati.

Viola: nuclei; rosso: membrane plasmatiche; verde: molecole di proteina adattatrice ASC nel momento di formare granulazioni.

Queste "granulazioni" (da *speck* = granulo) attivano la Caspasi-1, enzima che converte le forme inattive (pro-) di IL-1 $\beta$  e di IL-18 in forme attive. A questo punto scatta il meccanismo infiammatorio che porterà alla apoptosi cellulare. Gli inflammasomi continuano a *spingere sull'infiammazione* anche dopo che la cellula che li ha ospitati è morta. La proteina adattatrice ASC si comporta come un prione.

– Foto di E. Latz, Istituto di Immunità Innata – Bonn (D), 2014.  
Franklin B.S. et Al., 2014 (vedi Bibliografia).

Difetti di attivazione o di disattivazione dell'IS NLRP3 condizionano numerose malattie causate dalla ICSBG.

L'insieme di differenti ISs determina potenziamento reciproco e cascata di Caspasi (CASP).

Nell'uomo: CASP-1, CASP-4, CASP-5.

– Il meccanismo è molto efficiente, atto ad annientare l'"intruso", ulteriore conferma dell'"egoismo del DNA" (Dawkins, 1976).

A volte – però – il meccanismo è *troppo* efficace, autonomo e si slatentizza dalla causa primaria che l'ha prodotto.

Le tre giornaliste di *Time Magazine* (23/02/2004) nel loro iconico articolo "The Secret Killer" avevano giustamente stigmatizzato: "cosa mette in relazione un traumatismo infiammatorio all'alluce o una scheggia in un dito con il rischio di sviluppare una malattia di Alzheimer, un attacco cardiaco o un cancro al colon...".

– Al tempo, la frase era sembrata di significato improbabile, esagerata, formulata per soli fini sensazionalistici, ma a distanza di 12 anni... la stessa frase assume significati **veri**, estremamente **attuali**, scientificamente ben documentati e **dimostrati** e drammaticamente **certi** (FIG. 3).

## Il disco di Durgā

Nella religione induista, **Maa Durgā** (dal sanscrito: l'Invincibile) è una *Dewi*, Madre Divina guerriera, generalmente raffigurata con 8 mani che impugnano soprattutto armi. Il suo veicolo è il leone o la tigre.

– Anche quando rappresentata con un numero variabile di braccia, attorno al dito indice dell'arto destro più elevato, gira – sospeso – un disco uncinato in bronzo (*Sudarshana Chakra*) (FIG. 4A) con cui la *Dewi* annienta il nemico, dopo averlo ferito con le altre armi.

Quando il disco esaurisce la propria azione distruttrice, "ritorna" all'indice di Durgā per essere riutilizzato contro altri invasori.

La forma del *Sudarshana Chakra* di Durgā è molto simile alla struttura morfologica tridimensionale della piattaforma proteica dell'Inflamosoma (FIG. 4B), avente la medesima funzione: l'annientamento e la sua propagazione.

– Vi è – tuttavia – una differenza sostanziale:

Durgā è invincibile sempre.

L'infiammazione acuta e cronica no.

Molte evidenze in modelli murini, supportati dai dati nell'uomo, indicano negli ISs l'avvio o la progressione di malattie ad alto impatto sulla salute, come i disordini dismetabolici e le **malattie neurodegenerative** (Guo et Al., 2015).

Assodato che gli ISs siano i primi *motori* ed i sostenitori del processo infiammatorio grazie alla liberazione di CKs pro-flogogene (IL-1 $\beta$  e IL-18), basterebbe bloccarli e/o bloccare i recettori delle IL-1 per ottenere garantiti effetti anti-infiammatori.

– *In vivo* esiste un fisiologico *blocker* del recettore IL-1: è IL-1 Ra (IL-1 *Receptor antagonist*), membro della superfamiglia IL-1 [al 2014 costituita da 11 CKs (Milani, 2014)]. IL-1 Ra è inibitore competitivo-antagonista del recettore per IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e non induce alcuna risposta intracellulare. La sua fisiologica attività anti-infiammatoria è giustificata dal tentativo dell'organismo di arginare un'infiammazione troppo "forte" e dalla possibilità che una flogosi controllata evolva/degeneri in una flogosi-*plus* o *-maxima* che potrebbe esitare in *exitus* del paziente, come nella setticemia.

Attualmente è disponibile un farmaco costituito dalla forma non glicosilata di IL-1 Ra, ricombinante preparato da colture di *E. Coli* genericamente modificata (anakinra).

– Il suo utilizzo è prevalente nella terapia dell'Artrite Reumatoide (AR): ha efficacia statisticamente significativa, ma è gravato da molti effetti avversi importanti, tra gli altri – e non ul-

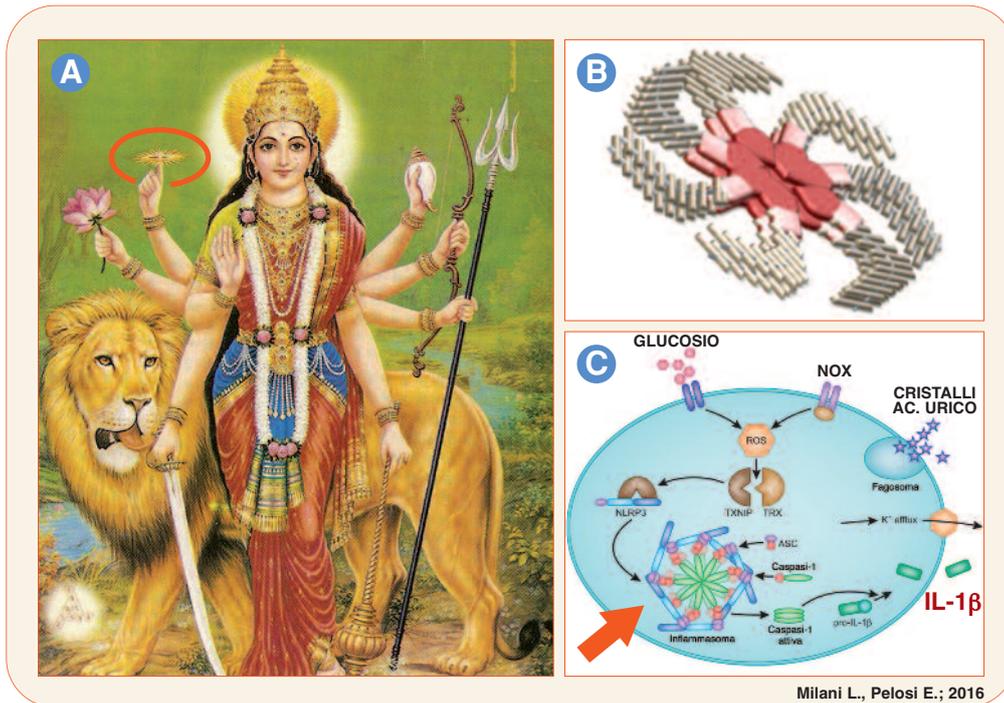


FIG. 4

**A** Maa Durgā.

Si noti il suo attributo più potente, il disco uncinato bronzeo – l'arma invincibile – che ruota attorno al dito indice.

– In alcuni templi indiani e balinesi dedicati al culto di Durgā, il disco è la sola rappresentazione della Dewi.

**B** Struttura tridimensionale di un IS.

**C** Produzione di ROS da stimoli stressori (nella Figura: glucosio, NOX, cristalli ac. urico) ed avvio della macchina pro-infiammatoria.

– Singolari analogie morfologico-funzionali.

Milani L., Pelosi E.; 2016

timi – dolore-infiammazione-eritema in sede d'iniezione (70% dei casi), reazioni che inducono molti medici e pazienti a sospendere la terapia.

– È noto che la cascata delle CKs pro-infiammatorie sia fenomeno scandito da una tempistica precisa (*in* Milani, 2007): il picco TNF occorre dopo **1 ora** dalla somministrazione di un potente flogogeno (LPS); dopo **2 ore** si evidenzia il picco delle IL-1; dopo **3,5 ore** il picco di IL-6.

Al picco di IL-6, sia TNF sia IL-1 sono tornati/e ai livelli basali. Se si somministrano anticorpi anti-TNF, i picchi di IL-1 e di IL-6 sono inibiti.

Se si somministra un anticorpo anti IL-1, il picco di IL-6 è inibito.

– Queste evidenze cronobiologiche hanno stimolato la ricerca per la commercializzazione di farmaci anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab). Anche questi, prevalentemente prescritti nei pazienti AR, hanno evidenziato effetti collaterali di rilievo [cito: “*significant side effects*” (Zhang *et Al.*, 2015)], in molta parte sovrapponibili a quelli di anakinra.

Il razionale del blocco dei recettori delle CKs pro-infiammatorie è corretto.

L'errore sta nei dosaggi non concordanti/coerenti con quello che l'evoluzione ha sancito da milioni di anni per le specie viventi: i *network* biologici *ragionano* e si *attivano solo* in termini *low dose*, in un preciso *range* di concentrazione, definito concentrazione fisiologica (nano-/pico-/femto-grammi).  
– Sotto il valore minimo del *range*: nessuna azione terapeutica.  
– Sopra il valore massimo del *range*: tossicità, morte.

## LO STILE DI VITA ANTI ICSBG

Identificare le condizioni che stanno alla base di un alterato stile di vita consente di prevenire o di limitare la ICSBG e – conseguentemente – tutte le patologie nella cui patogenesi questa è implicata.

I fattori più importanti collegati alla sua insorgenza:

- 1) cause alimentari (eccessiva assunzione calorica, acidosi metabolica latente, eccessiva produzione di insulina, disbiosi intestinale, carenza di fibre, squilibrio Omega 3/ Omega 6 [Remer *and* Manz, 1995; Remer, 2000; Pelosi, 2010; 2012 (a)(b); 2015; Longo *et Al.*, 2015; Fontana *et Al.*, 2016];
- 2) assenza di attività fisica;
- 3) stress ed alterazione dei ritmi biologici.

Le alterazioni indotte da questi fattori determinano ed alimentano la ICSBG che si manifesta con una costellazione di segni e sintomi **aspecifici** (superficialmente interpretati come “fisiologiche” manifestazioni dell'invecchiamento), cui spesso si associano malattie a larga diffusione, ridefinite “malattie del benessere” o malattie legate all'invecchiamento.

– Per contrastare efficacemente la ICSBG è assolutamente necessario applicare alcune modificazioni allo stile di vita.

Le principali consistono nel cambiamento del *pattern* alimentare, con incremento dei cibi alcalinizzanti e moderazione di quelli acidificanti, aumento delle fibre e degli ac. grassi Omega 3, riduzione degli zuccheri semplici, dei grassi saturi e del sale, ma anche riduzione complessiva dell'apporto ca-

lorico, svolgimento costante di una moderata attività fisica di tipo aerobico e miglior gestione dello stress.

– In particolare, per ciò che concerne l'alimentazione, è necessario soffermarsi sui concetti di **PRAL** (*Potential Renal Acid Load*), Indice Glicemico e Insulinico, Carico Glicemico e Insulinico, disbiosi e Fibre, Grassi, Sale e Sali, riduzione calorica/digiuno, attività fisica (Pelosi, 2015).

#### – Alimentazione alcalinizzante

L'apporto di sostanze alcaline è fondamentale per l'organismo ed aiuta a prevenire l'insorgenza dell'Acidosi metabolica latente, responsabile della riduzione generale della qualità di vita, della stanchezza cronica (soprattutto quella mattutina), del riposo notturno disturbato, etc.

– Ogni alimento può essere classificato sulla base delle sue ceneri in acidificante o alcalinizzante, all'interno della scala PRAL.

Alimenti ricchi in proteine e in anioni come i formaggi, la carne, il pesce e – in minor misura – i cereali e i legumi, sono acidificanti; alcalinizzanti quelli ricchi in cationi (frutta e verdura).

– Numerosi studi hanno evidenziato correlazioni tra scarso bilanciamento dell'equilibrio acido-base dell'alimentazione e fattori di rischio cardio-metabolico: l'alimentazione acidificante con valori di PRAL e del rapporto proteine/Potassio più elevato si correla a valori di pressione sistolica/diastolica, di colesterolo totale e di LDL più alti.

Vi è una correlazione positiva tra carico acidificante ed aumento delle fratture ossee, ma – più in generale – con una peggior mineralizzazione scheletrica e riduzione della massa magra (Remer and Manz, 1995; Remer, 2000).

Poiché esiste una correlazione tra **pH urinario** e PRAL degli alimenti nella settimana precedente, questo parametro può essere facilmente utilizzato per monitorare le variazioni del consumo di frutta e di verdura.

– Per il corretto riequilibrio acido-base è consigliata l'integrazione con **Gunabasic**.



#### – Indice/Carico Glicemico; Indice/Carico Insulinico

**Indice Glicemico** e **Carico Glicemico** degli alimenti esprimono, rispettivamente, la velocità con cui il glucosio contenuto in una certa quantità di alimento passa nel sangue e la quantità totale di zuccheri presenti in quell'alimento che passa nel sangue.

Le Tabelle che indicano per ogni alimento Indice e Carico

Glicemico chiariscono come, oltre agli zuccheri semplici, ai primi posti, vi siano le farine ed i cereali raffinati, ma anche pane e simili, la maggior parte dei prodotti di pasticceria, etc. [Pelosi 2012 (a)(b); 2015].

– L'**Indice Insulinico** di un alimento indica l'incremento dell'insulina che si ottiene a seguito dell'assunzione di 1000Kj (239 Kcal) dello stesso.

– Il **Carico Insulinico** stabilisce l'impatto di un alimento sull'insulinemia in funzione del suo Indice Insulinico e del valore calorico.

► Questi due parametri sono più significativi dell'Indice e Carico Glicemico poiché consentono di valutare l'effetto insulinico non solo degli alimenti contenenti carboidrati, ma anche di quelli che contengono pochissimi zuccheri; per esempio lo yogurt e il latte hanno un Indice Insulinico uguale o superiore a quello del pane bianco.

La letteratura sull'argomento associa la riduzione del colesterolo totale e del rapporto LDL/HDL all'abbassamento del Carico Glicemico giornaliero, oltre che all'abbassamento della glicemia e della secrezione di insulina.

#### – Disbiosi e Fibre

Un'alimentazione ricca in fibre, consente il miglioramento della funzionalità intestinale e produce numerosi vantaggi:

- 1) stimolo della peristalsi intestinale; miglioramento della digestione del lattosio; prevenzione e cura delle infezioni gastrointestinali, della diarrea e delle infezioni delle Vie urinarie;
- 2) miglioramento del quadro lipidico (in particolare riduzione della colesterolemia);
- 3) immunomodulazione ed aumento della fagocitosi;
- 4) riduzione dei fenomeni allergici;
- 5) riduzione della produzione di sostanze promotrici e prevenzione delle neoplasie.

Il 98% della flora intestinale è di tipo anaerobico; nell'intestino tenue albergano principalmente i Lattobacilli (aerobi/anaerobi); nell'intestino crasso i Bifidobatteri (anaerobi).

La loro azione è quella di provvedere ai normali processi di fermentazione con produzione di ac. lattico e conseguente riduzione del pH.

Tutto ciò ha effetti positivi sull'ecosistema intestinale in cui viene inibita la flora patogena e ridotti i fenomeni putrefattivi.

Viene anche ridotta la crescita dei miceti appartenenti al Gen. *Candida* che proliferano grazie ad un'alimentazione ricca in lieviti.

– Lattobacilli e Bifidobatteri sintetizzano *batteriocine* che svolgono un'azione antimicrobica contro i potenziali patogeni intestinali ed attivano le cellule NK ed i macrofagi (non i linfociti T e B).

– Per il riequilibrio del microbioma intestinale è consigliato l'uso di **Colostroni** e di **Proflora™**.

### – Acidi grassi Poli-Insaturi (Omega-3)

Poiché l'alimentazione tipica dei Paesi occidentali contiene una proporzione nettamente superiore di ac. grassi Omega-6 rispetto agli ac. grassi Omega-3, anche le membrane cellulari contengono grandi quantità di ac. arachidonico (**ARA**) divenuto il più comune precursore per la produzione degli eicosanoidi.

– Il metabolismo dell'ARA porta alla produzione della serie 2 delle prostaglandine (**PG**) e della serie 4 dei leucotrieni (**LT**), molecole altamente pro-infiammatorie.

Di converso, gli ac. grassi Omega-3 portano alla formazione di PG della serie 3 e di LT della serie 5, molto meno potenti nell'innescare dei processi infiammatori.

Ciclo- e lipo-ossigenasi (COX e LOX) sono enzimi necessari rispettivamente per la sintesi di PG e di LT.

La competizione metabolica tra Omega-6 e Omega-3 si ha per entrambi questi enzimi; l'aumentata concentrazione di Omega-3 nelle membrane cellulari porta alla riduzione della produzione di Trombossano A2 (TXA2), LTB4 e PGE2 (e conseguente riduzione dell'aggregazione piastrinica, della vasocostrizione e della migrazione leucocitaria) e all'aumento della produzione di eicosanoidi meno potenti: TXA3, LTB5 e PGE3.

L'effetto complessivo è l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e lo stimolo della vasodilatazione.

Numerose condizioni patologiche ad eziologia ICSBG risentono positivamente grazie alla supplementazione di Omega-3.

– Per il corretto rapporto Omega-3/Omega-6 è consigliata l'integrazione con **Omega Formula™**.

### – Digiuno

Il digiuno è il più estremo e – forse – il più efficace degli interventi dietetici.

Il "digiuno" non richiede sempre la completa eliminazione di ogni alimento.

– Sono state studiate alcune forme di digiuno, intervallato, a giorni alterni, prolungato, in cui l'unica sostanza consumata per due o più giorni consecutivi è l'acqua.

Nei modelli sperimentali, il **digiuno intervallato** aiuta a prevenire o ritardare la progressione di infarto, Diabete tipo 2, ictus, della MA-P e del MP.

Il digiuno prolungato protegge gli animali da esperimento dagli effetti negativi della chemioterapia e da quelli dell'ischemia, dalla tossicità determinata dalla ri-perfusione tissutale e dalla progressione neoplastica; promuove – inoltre – la rigenerazione tissutale dipendente dalle cellule staminali ed il *ringiovanimento* del Sistema Immunitario negli animali vecchi (Longo *et Al.*, 2015; Fontana *et Al.*, 2016).

Parte degli effetti protettivi del digiuno contro l'invecchiamento e le malattie croniche sembra essere mediata dalla riduzione del IGF (*Insulin-like Growth Factor*)-1, del glucosio, dell'insulina e dalla risposta surrenalica adattativa (Fontana *et Al.*, 2016).

– Il digiuno ha pochi effetti collaterali, ma potrebbe essere pericoloso negli individui con un BMI molto basso, anziani defedati e nei pazienti con Diabete in trattamento con insulina o farmaci insulino-simili.

– La mancanza di uno stretto controllo medico in individui sottoposti a digiuno può causare gravi effetti negativi.

### – Attività Fisica

Negli ultimi anni sono state prodotte molte pubblicazioni che dimostrano come la vita ed i comportamenti sedentari rappresentino un fattore di rischio per la morte precoce.

– Recenti studi evidenziano come molte ore passate da seduti siano in relazione ad un aumentato rischio di Diabete tipo 2 e steatoepatite non alcolica (NASH), anche negli individui che praticano attività fisica con regolarità.

Passare molte da seduti rappresenta *per se* un forte fattore di rischio, che non viene eliminato dall'attività fisica circoscritta nel tempo.

È necessario essere attivi; è utile praticare attività fisica di tipo aerobico, almeno 30-60 minuti tutti i giorni.

Si può camminare o correre, andare in bicicletta (anche bicicletta fissa), nuotare, oppure si può semplicemente limitare

l'uso dei mezzi motorizzati, salire e scendere le scale a piedi, limitare le ore davanti alla TV e al PC.

– In accordo con questi dati, alcuni studi evidenziano come il muoversi poco ma con una certa costanza, anche semplicemente in casa durante la giornata, riduca il rischio di eventi cardiaci.

Muoversi, anche nell'anziano, aiuta a mantenere un miglior controllo del fisico e della capacità motoria e cardio-vascolare.

Da non sottovalutare – infine – l'effetto positivo sul tono dell'umore legato allo svolgimento regolare di attività fisica.

– La regolarizzazione della PNEI comincia... dalla regolarizzazione della **P**.

## L'ALIMENTAZIONE NELLA ICSBG

### – Cibi alcalinizzanti

È opportuno consumare in abbondanza verdure, ortaggi e frutta (verdure e ortaggi in tutti i pasti, la frutta preferibilmente negli spuntini; in alternativa, talvolta, possono essere utili i centrifugati ed i frullati).

Bisognerebbe scegliere frutta e verdura di stagione, locale e possibilmente biologica.

Complessivamente frutta e verdura dovrebbero rappresentare il **70% della quantità di alimenti** assunti nella giornata.

### – Carboidrati (integrali)

È opportuno assumerli soprattutto a colazione e a pranzo; preferibilmente sotto forma di cereali integrali, alternando tra quelli con e senza glutine (riso, mais, grano saraceno, quinoa, amaranto e miglio con frumento, farro, orzo, segale, avena e kamut); talvolta, in alternativa ai cereali consumare le patate.

– Limitare l'*intake* di **tutti** gli zuccheri semplici (zucchero, zucchero di canna, miele, etc.), le bevande e le bibite dolcificate, i succhi di frutta ed i prodotti di pasticceria.

### – Proteine

È opportuno aumentarne la dose per pasto nella seconda parte della giornata (pranzo e soprattutto cena).

Le proteine animali (carne, pesce, uova, latte/formaggi) vanno assunte con moderazione sia in frequenza sia in quantità (Sinha et Al., 2009), e vanno alternate con le proteine vegetali [legumi (ceci, lenticchie, fagioli, piselli e soia) oppure frutta secca].

Sono da limitare/evitare il latte e i latticini.

– Mentre a pranzo dovrebbero essere assunte le quantità maggiori di carboidrati, a cena dovrebbero essere assunte le quantità maggiori di proteine; in questo modo è favorita la corretta secrezione di Melatonina e di GH, con ricadute positive sul riposo notturno e sul metabolismo proteico.

Se si associano proteine animali con cereali o legumi la digestione è più lenta e difficoltosa.

### – Grassi

Devono essere limitati; meglio utilizzare gli oli, in particolare l'olio di oliva extra-vergine e/o l'olio di lino spremuti a freddo, avendo cura di non cuocerli, ma di aggiungerli come condimenti sulle insalate o a cottura ultimata.

### – Acqua e idratazione

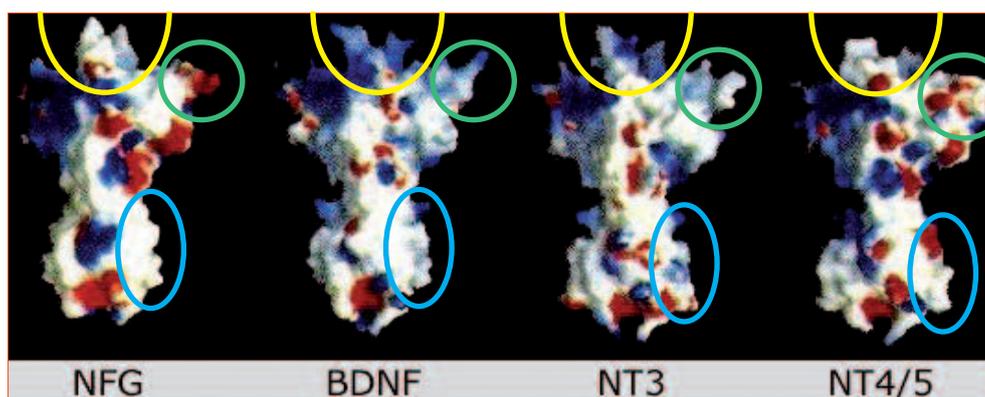
Mantenere la giusta idratazione avendo cura di scegliere le acque appropriate per le esigenze individuali.

Se il paziente suda molto, svolge attività fisica, ha pressione arteriosa bassa, etc., scegliere un'acqua ricca in sali minerali con elevato residuo fisso; viceversa, se il paziente tende ad avere ritenzione idrica, quelle oligominerali; per le donne in menopausa o per le vegane le acque calciche; per la stipsi quelle magnesiache.

FIG. 5

Le neurotrofine NGF, BDNF, NT3 e NT4, pur a struttura molecolare proteica simile, presentano sostanziali differenze morfologiche.

– Evidenziazioni degli autori.



## TERAPIA LOW DOSE, NUTRACEUTICA ED ALIMENTARE DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

### MALATTIA DI ALZHEIMER-PERUSINI

#### – TERAPIA LOW DOSE E NUTRACEUTICA

##### ▶ DRENAGGIO MATRICE EXTRA-CELLULARE S.N.C.

- GALIUM-HEEL

##### ▶ TERAPIA DI FONDO

- GUNABRAIN
- SELENIUM COMP.
- CEREBRUM SUIS-INJEEL

##### ▶ IMMUNOBIO-TERAPIA

- ANTI IL-1 4CH
- IL-10 4CH

##### ▶ TERAPIA NERVINA (Milani, 2009b) (FIG. 5)

- NGF (*Nervous Growth Factor*) 4CH
- NT3 (*Neurotrophin 3*) 4CH
- BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) 4CH

##### ▶ TERAPIA PSICO-MENTALE

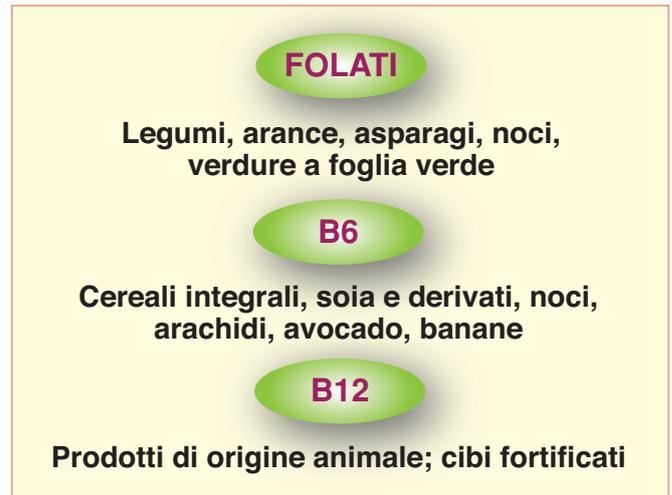
- IGNATIA-HEEL (Milani, 2009a)
- SEPIA COMPOSITUM o SENECTUS M/F
- SEROTONIN D6.

#### – TERAPIA ALIMENTARE

Per la prevenzione della MA-P, l'alimentazione svolge un ruolo significativo attraverso l'influenza esercitata su alcuni parametri ematochimici, tra i quali molto importanti: i livelli ematici di Omocisteina ed il quadro lipidico (Mizuno *et al.*, 1999; Simons *et al.*, 2001; Rockwood *et al.*, 2002; Mattson, 2003; Morris *et al.*, 2003; Luchsinger *et al.*, 2007; Brandhorst *et al.*, 2015).

– Lo studio più interessante in proposito è quello di Kang *et al.* (2004) che rilevano il ruolo protettivo svolto dall'assunzione di frutta e verdura su un'ampia popolazione di infermiere monitorate per 12 anni.

Le donne la cui alimentazione è più ricca in Folati, Carotenoidi e vit. C, presentano un minor declino cognitivo rispetto alla popolazione controllo.



TAB. 1

Alimenti ricchi in Folati, vitamina B6 e vitamina B12.

Elevati livelli di Omocisteina sono un fattore di rischio per le demenze vascolari e per quella MA-P.

L'aumento dei livelli di Omocisteina, oltre che da cause ereditarie, può essere determinato dalla carenza di Folati e di vitamine B6 e B12 (tutti elementi necessari per il suo metabolismo) (TAB. 1).

– Per ridurre i livelli di Omocisteina, la riduzione dell'assunzione di metionina, il suo precursore (ne sono ricchi i cibi di origine animale), può rappresentare *per se* una terapia (Mattson, 2003).

Altro elemento cruciale dell'alimentazione con un ruolo nella MA-P è rappresentato dall'assunzione di colesterolo e di grassi saturi; l'uso di farmaci che riducono i livelli ematici dei lipidi (in particolare le Statine) sembra in grado di ridurre il rischio di insorgenza MA-P.

Per la stessa ragione le diete povere in colesterolo e grassi saturi rappresentano un fattore protettivo (Luchsinger *et al.*, 2002).

– La limitazione dell'apporto energetico è un ulteriore fattore protettivo; i risultati relativi a questo fattore di rischio, oltre che dagli studi *supra* riportati, derivano dal confronto dell'assunzione calorica media giornaliera in popolazioni quali la giapponese e la cinese, rispetto all'americana e all'europea (Mattson, 2003; Brandhorst *et al.*, 2015).

L'alimentazione ideale nella prevenzione della MA-P deve limitare l'assunzione di colesterolo, grassi saturi, calorie totali e favorire quella di fibre, cereali integrali, legumi, frutta e verdura.

**MORBO DI PARKINSON****– TERAPIA LOW DOSE E NUTRACEUTICA**

## ▶ DRENAGGIO MATRICE EXTRA-CELLULARE S.N.C.

- GALIUM-HEEL

## ▶ TERAPIA DI FONDO

- EXTRABIOS 1 + EXTRABIOS 2 (Riva Sanseverino *and* Castellacci, 2014)
- BELLADONNA-HOMACCORD
- SENECTUS M/F
- CUPRUM HEEL (Steckelbroeck *and* Hübner, 1991; Milani, 2011)

## ▶ IMMUNOBIOLOGIA

- ANTI IL-1 4CH
- ARNICA COMP. -HEEL (Lussignoli *et al.*, 1999; Porozov *et al.*, 2004)

## ▶ TERAPIA NERVINA (Milani, 2009b)

- BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) 4CH
- NGF (*Nervous Growth Factor*) 4CH
- CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) 4CH

## ▶ TERAPIA PSICO-MENTALE

- IGNATIA-HEEL
- SEPIA COMPOSITUM
- MELATONIN 4CH.

**– TERAPIA ALIMENTARE**

Anche se al momento sono disponibili solo evidenze preliminari che stabiliscono una relazione tra nutrienti dell'alimentazione e MP, sembra molto probabile che alcuni nutrienti verranno identificati come in grado di aumentare il rischio MP (in particolare latte e latticini), mentre altri risulteranno neuroprotettivi (frutta, verdura, ac. grassi Omega-3, Carotenoidi, ginesteina, the, caffeina, resveratrolo).

Tutto questo non sorprende; è noto che alcuni nutrienti intervengono nel funzionamento mitocondriale migliorando le capacità antiossidanti e – di conseguenza – il controllo dei prodotti derivati dai radicali liberi generati nella fosforilazione ossidativa (Seidl *et al.*, 2014).

– Una dieta “povera” in fibre, tende a produrre un aumento dello stress ossidativo che determina la riduzione dell'efficacia dei Sistemi di difesa dall'ossidazione.

Viceversa, una dieta “ricca” in fibre e in vitamine (frutta, verdura, cereali integrali, legumi), con piccole quantità di ac. grassi Omega-3, caffeina e resveratrolo può fornire neuroprotezione (Seidl *et al.*, 2014).

• Nel MP emergono alcune criticità relative al rapporto tra alimentazione e sintomi correlati alla malattia/terapia.

– Infatti, la progressione della malattia determina nei pazienti MP alcuni problemi rilevanti:

- 1) stipsi (causata dalla malattia e/o dai farmaci per il suo trattamento);
- 2) interazioni indesiderate tra alimenti e farmaco (la Levodopa, se assunta durante i pasti, compete con i trasportatori degli aminoacidi neutri, sia a livello intestinale sia a livello della Barriera ematoencefalica, con riduzione del suo assorbimento);
- 3) perdita di peso;
- 4) ritardato svuotamento gastrico.

Per questo motivo per i pazienti MP è necessaria un'alimentazione ricca in fibre in grado di ridurre o limitare la stipsi, migliorare la condizione del microbiota intestinale e la biodisponibilità della Levodopa (Berry *et al.*, 1991; Kuhn *et al.*, 1998; Muller *et al.*, 1999; Holden, 2000).

Astarloa *et al.* (1992) hanno evidenziato una correlazione tra un'alimentazione ricca in fibre insolubili e la concentrazione ematica di Levodopa.

Per contrastare la perdita di peso corporeo, i pazienti MP devono consumare più calorie, suddividendole in più pasti di piccole quantità ricchi in carboidrati in modo da limitare anche i problemi relativi al ritardato svuotamento gastrico.

– I pazienti che assumono Levodopa dovrebbero controllare la quantità di proteine assunte (optando per diete con basso apporto proteico) e il momento (*timing*) della loro assunzione.

Infatti, poiché le proteine sono scisse a livello intestinale in aminoacidi (con i cui trasportatori la Levodopa deve competere per entrare in circolo), i pazienti MP devono assumere il farmaco almeno **30 minuti prima** dei pasti o degli spuntini.

Col progredire della malattia è utile evitare l'assunzione di proteine nell'arco della giornata, limitandone l'assunzione al pasto serale (permettendo – così – al paziente lo sfruttamento ottimale dell'azione terapeutica del farmaco durante le ore diurne, nel corso delle quali vi è maggiore necessità di mantenere condizioni motorie più efficienti).

Se compresenti Diabete tipo 2, ipoglicemia o altre patologie, queste restrizioni nell'introito proteico non sono consigliabili.

– Sebbene poco considerata, un'alimentazione ad alto contenuto in carboidrati che contempli un rapporto di almeno 5 parti di carboidrati contro una parte di proteine, può risultare molto efficace.

**SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA****– TERAPIA LOW DOSE E NUTRACEUTICA**

## ▶ DRENAGGIO MATRICE EXTRA-CELLULARE S.N.C.

- GALIUM-HEEL
- FUCUS COMPOSITUM

## ▶ TERAPIA DI FONDO

- MEDULLA OBLONGATA SUIS-INJEEL
- TONICOGUNA
- GUNAMINO FORMULA
- VIT FORMULA

## ▶ IMMUNBIOTERAPIA

- ANTI IL-1 4CH
- IL 10 4CH
- BETA-ENDORFIN 4CH

## ▶ TERAPIA NERVINA (Milani, 2009b)

- NGF (*Nervous Growth Factor*) 4CH
- NT3 (*Neurotrophin 3*) 4CH
- NT4 (*Neurotrophin 4*) 4CH

## ▶ TERAPIA PSICO-MENTALE

- IGNATIA-HEEL (Milani, 2009a)
- SEROTONIN D6.

**– TERAPIA ALIMENTARE**

Numerose ricerche hanno rilevato il possibile ruolo dello **stress ossidativo** nella patogenesi della SLA (Wang *et al.*, 2011; Freedman *et al.*, 2013; Fitzgerald *et al.*, 2014).

Utilizzando i dati sulle abitudini alimentari esaminate all'interno di cinque studi prospettici che comprendevano un *pool* di persone superiore al milione [*National Institutes of Health (NIH) - AARP Diet and Health Study; Cancer Prevention Study II-Nutrition Cohort; Multiethnic Cohort; Health Professionals Follow-up Study; Nurses' Health Study*] sono stati individuati 1.093 casi di SLA.

– Grazie a questa unica ed importante fonte di dati è stato possibile analizzare l'impatto dell'alimentazione sull'insorgenza SLA.

Tra le sostanze studiate, quelle che hanno evidenziato una relazione con la SLA sono risultate:

- gli ac. grassi Omega-3

- la vitamina E
- altre sostanze ad azione antiossidante quali il Betacarotene (precursore della vitamina A) e la luteina.

Gli Omega-3 sono *incorporati* nei lipidi cerebrali e modulano la risposta infiammatoria; nei gruppi considerati gli individui che risultavano aver assunto con l'alimentazione una quantità più elevata di ac. grassi Omega-3 (sia di origine vegetale, sia di origine animale) avevano un rischio significativamente ridotto di sviluppare la SLA, rischio risultato indipendente dall'assunzione di Omega-6 (Fitzgerald *et al.*, 2014).

Riguardo l'assunzione di vitamina E, il rischio SLA è risultato inferiore per coloro che utilizzavano da più tempo supplementi di questa vitamina; analogamente, la quantità di vitamina E assunta con la dieta risulta inversamente correlata al rischio SLA (maggiore la sua assunzione, minore il rischio).

Infine, la maggior assunzione di Carotenoidi è legata alla riduzione del rischio o al ritardo di comparsa SLA.

Tutti gli individui che seguono diete ad alto contenuto di Betacarotene e di luteina hanno un minor rischio SLA.

Sostanze che non sono state correlate alla riduzione del rischio SLA sono il licopene e la vitamina C (Fitzgerald *et al.*, 2013).

Un'alimentazione ricca in fibre contenute in frutta e verdura, frutta secca e semi oleaginosi, cereali integrali e pesce risulta efficace per la prevenzione della SLA.

**SCLEROSI MULTIPLA****– TERAPIA LOW DOSE E NUTRACEUTICA**

## ▶ DRENAGGIO MATRICE EXTRA-CELLULARE S.N.C.

- GALIUM-HEEL
- LYMPHOMYOSOT

## ▶ TERAPIA DI FONDO

- GRAPHITES-HOMACCORD
- COLOSTRONONI
- PROFLOA
- ENTEROSGEL

## ▶ IMMUNBIOTERAPIA

- ANTI IL-1 4CH
- IL 10 4CH
- G1 (GD3 ganglioside) 4CH
- TGF BETA 1 (*Transforming Growth Factor beta 1*) 4CH

► TERAPIA NERVINA (Milani, 2009b)

- BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) 4CH
- NT4 (*Neurotrophin 4*) 4CH

► TERAPIA PSICO-MENTALE

- SEPIA COMPOSITUM.

### – TERAPIA ALIMENTARE

La SM è una malattia frequente nel Nord America e Nord Europa, rara in Africa e Asia; se un individuo emigra da un Paese a bassa prevalenza, il rischio di contrarre la SM aumenta.

– Il fattore maggiormente correlato a questa evidenza è il cambiamento delle abitudini alimentari (Fitzgerald *et Al.*, 1987; Swank *and* Dugan, 1990; Hayes *et Al.*, 1997; Norwick *et Al.*, 2000).

La controprova deriva dagli studi epidemiologici effettuati in Giappone, dove la SM è molto meno presente che in U.S.A./Europa.

– Non a caso gli abitanti di questo Paese (industrializzato, inquinato, stressante) hanno un'alimentazione a base di riso integrale e pesce, simile a quella dei Paesi poveri.

Tra i componenti dell'alimentazione più studiati e correlati alla SM: i grassi animali, soprattutto quelli derivati dai latticini.

– Secondo alcune teorie, un'alimentazione infantile a base di latte vaccino può creare i presupposti per la comparsa di danni al SNC nel corso di vita.

Di certo, durante la Seconda Guerra Mondiale, l'alimentazione della maggior parte della popolazione si era modificata con marcata diminuzione dell'assunzione di grassi totali e – soprattutto – di prodotti di origine animale; in quel periodo i ricoveri per SM diminuirono del 50-60%.

► Attualmente la terapia della SM non prende in considerazione alcuno di questi parametri.

Numerose ricerche evidenziano il ruolo determinante dell'alimentazione e dello stile di vita nel controllo della SM, sia nei pazienti con esacerbazioni della malattia sia in quelli all'esordio.

Ne sarebbero causa:

- 1) la modulazione delle risposte metaboliche ed infiammatorie a livello cellulare (Syburra *and* Passi, 1999);
- 2) la modulazione della composizione del microbiota intestinale (Riccio *and* Rossano, 2015).

Meritano una citazione le esperienze di Swank *and* Grim-

sgaard (1988) e di Swank (1991): i pazienti SM migliorano quando iniziano ad alimentarsi con pochi grassi (≈ 20% delle calorie totali).

– Dalle ricerche degli aut. cit. sono emersi alcuni dati rilevanti: il miglioramento/stabilizzazione della malattia è tanto più evidente, quanto prima il paziente adotta un'alimentazione con pochi grassi.

– La riduzione marcata dei grassi saturi (meno di 20 g/die) si associa nei pazienti SM ad un arresto della progressione clinica di malattia; il tasso di mortalità dei pazienti SM risulta direttamente correlato alla quantità di grassi saturi assunta.

## CONSIDERAZIONI-CONCLUSIONI

La **Terapia PRM/Omotossicologica** delle 4 malattie neurodegenerative trattate in questo elaborato è articolata in:

**1) Drenaggio della matrice extra-cellulare (ECM) del S.N.C.**, passaggio obbligato comune per permettere ai neuroni non ancora colpiti dalla neurodegenerazione di ricevere al meglio i medicinali *low dose*, i nutraceutici ed i prodotti del catabolismo dei nutrienti e di eliminare al meglio i cataboliti endoneuroni e degli astrociti/microglia.

Il drenaggio della ECM è efficace anche per i neuroni già colpiti dalla neuroinfiammazione e/o dalla neurodegenerazione.

**2) Terapia di fondo:** questa è prodotta allo scopo di attenuare i sintomi specifici, anche in *overlapping* terapeutico con i farmaci convenzionali, soprattutto nel MP e nella SM.

– Nella MA-P e nella SLA, per cui non esistono farmaci convenzionali efficaci, la sola terapia di fondo *low dose* è altamente consigliata e produttiva.

**3) Immunobioterapia:** questo è il primo dei 2 *core* cruciali.

– La Immunobioterapia agisce sulla neuroinfiammazione, modulandola/bloccandola e – così – prevenendo la conseguente neurodegenerazione. È consigliata in tutte le fasi della malattia, dagli esordi alla fase conclamata.

**4) Terapia nervina:** questo è il secondo dei 2 *core* cruciali.

– Le neurotrofine omeopattizzate SKA, in dosaggi “comprensibili” perché “coerenti” con le corrispettive fisiologiche svolgono azione protettiva nei confronti dei neuroni residui sani ed azione trofica su quelli malati, rallentando la progressione della malattia e migliorando le *performance* motorie ed ideiche del malato.

**5) Terapia psico-mentale:** soprattutto mirante alla qualità della vita del paziente in stato neurodegenerativo, anche dei malati MA-P in fase conclamata.

– Si ricordi che la MA-P colpisce anatomopatologicamente

anche il Sistema limbico, sede ed elaboratore delle integrazioni emotivo-istintive e della memoria (in Milani, 1994).

Il miglioramento dell'ansia, depressione, sonno e del *mood* è un supporto importante per i pazienti e per coloro che li accudiscono.

– I dosaggi/*die* ed i tempi di terapia dei medicinali/nutraceutici indicati o parte di essi sono variabili e scelti secondo il profilo infiammatorio-neuroinfiammatorio-neurodegenerativo del singolo paziente.

– Altrettanto importante è la **Terapia alimentare** disegnata per ciascuna delle 4 malattie neurodegenerative oggetto di trattazione e – secondo necessità – per il singolo paziente.

Una corretta terapia alimentare è fondamentalmente una terapia anti ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno), oltre che apportatrice di nutrienti che si sono dimostrati fondamentali nella prevenzione/terapia delle malattie neurodegenerative (e non solo).

– I ROS sono prodotti dagli “iniziatori” del processo infiammatorio [attacco microbico (PAMPs); profili molecolari associati al danno (DAMPs) (vedi FIG. 1)].

Dalla metà del sec. XX ad oggi, lo stile di vita medio occidentale, tendenzialmente sedentario, stressante, glucofilo, obesogenico e – conseguentemente – altamente pro-infiammatorio, non è idoneo a *Homo sapiens*, è lontano dalla sua genetica, è dissonante con l'epigenetica individuale, è una vera e propria “fabbrica” di ROS e di ICSBG.

– L'attuale progresso, fenomenologia aberrante ed unica nella storia dell'Uomo, è un prezzo troppo alto da pagare, troppo gravoso da sostenere.

– Starà a noi modificare radicalmente la direzione dell'ago della bussola... non “girando la bussola”, ma spostando il Polo magnetico. ■

– La Prima Parte è stata pubblicata in *La Med. Biol.*, 2016/1

## Bibliografia

- A** – Astarloa R. *et Al.* – Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease, *Clin Neuropharmacol.* **1992** Oct;15(5):375-80.
- B** – Berry E.M. *et Al.* – A balanced carbohydrate: protein diet in the management of Parkinson's disease, *Neurology* **1991** Aug;41(8):1295-7.  
– Brandhorst W.S. *et Al.* – A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metabolism* **2015** July 7; 22, 86–99.
- C** – Csermely P. – Chaperone overload is a possible contributor to ‘civilization diseases’. *Trends Genet.* **2001** Dec;17(12):701-4.
- D** – Danese A., McEwen B.S. – Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav.* **2012** Apr 12;106(1):29-39.  
– Dawkins R. – Il gene egoista. Arnoldo Mondadori. Ed. consultata **1995**.  
– Demirovic D., Rattan S.I. – Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormesis. *Exp Gerontol.* **2012** Jan;48(1):94-8.
- E** – Elenkov I.J. *et Al.* – Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation.* **2005**;12(5):255-69.
- F** – Fink S.L., Cookson B.T. – Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol.* **2006** Nov;8(11):1812-25.  
– Fitzgerald G. *et Al.* – The effect of nutritional counselling on diet and plasma EFA status in multiple sclerosis patients over 3 years, *Hum Nutr Appl Nutr* **1987** Oct;41(5):297-310.  
– Fitzgerald K.C. *et Al.* – Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: pooled results from 5 cohort studies. *Ann. Neurol* **2013** Feb; 73(2): 236-45.  
– Fitzgerald K.C. *et Al.* – Dietary  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* **2014** Sep;71(9):1102-10.  
– Fontana L. *et Al.* – Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell* **2016**: 15, 22–27.  
– Franklin B.S. *et Al.* – The adaptor ASC has extracellular and ‘prionoid’ activities that propagate inflammation. *Nat Immunol.* **2014** Aug;15(8):727-37.  
– Freedman M.D. *et Al.* – Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* **2013** May;14(4):246-51.
- G** – Gu Y. *et Al.* – Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science.* **1997** Jan 10;275(5297):206-9.  
– Guo H. *et Al.* – Inflammasomes: mechanism of action, role in disease and therapeutics. *Nat Med* **2015** Jul; 2(7): 677-689.  
– Gurcel L. *et Al.* – Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell.* **2006** Sep 22;126(6):1135-45.
- H** – Hayes C.E. *et Al.* – Vitamin D and multiple sclerosis, *Proc Soc Exp Biol Med* **1997** Oct;216(1):21-7.  
– Holden K. – Parkinson's disease and the vegetarian diet. *Vegetarian Dietetic* **2000**; 9(4)1-6.
- K** – Kang J. *et Al.* – P2-283 Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in women. *Neurobiology of aging* **2004** July; 25,2, Page S313.  
– Kuhn W. *et Al.* – Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease, *Eur Neurol* **1998** Nov;40(4):225-7.
- L** – Longo V.D. *et Al.* – Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell* **2015**; 14, 497-510.  
– Luchsinger J.A. *et Al.* – Caloric intake and the risk of Alzheimer disease, *Arch Neurol.* **2002** Aug; 59(8):1258-63.  
– Luchsinger J.A. *et Al.* – Diet and Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* **2007** Sept; 7(5): 366-72.  
– Lussignoli S. *et Al.* – Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Compl Ther in Medicine* 7(4), 225-30; **1999**.
- M** – Mariathasan S. *et Al.* – Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature.* **2004** Jul 8;430(6996):213-8.  
– Martinon F. *et Al.* – The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* **2002** Aug;10(2):417-26.  
– Mattson M.P. – Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology.* **2003** Feb 25; 60(4):690-5.  
– Milani L. – I tre cerebrotipi umani: riflessione sulla loro funzione neurobiologica. *Rivista Italiana di Omotossicologia.* **1994**/3; 35-41.  
– Milani L. – I motori messaggeri dell'infiammazione in Medicina Fisiologica di Regolazione. Nuove idee e medicinali innovativi. *La Med. Biol.*, **2007**/4; 41-52.  
– Milani L. (a) – Revisione critica e nuove considerazioni clinico-terapeutiche su *Ignatia-Strychnos Ignatii* BERG. Le mille sfaccettature di un medicinale omotossicologico. *La Med. Biol.*, **2009**/2; 21-33.  
– Milani L. (b) – Revisione critica e nuove considerazioni clinico-terapeutiche su *Ignatia-Strychnos Ignatii* BERG. Integrazione ragionata tra medicinali omotossicologici e neutrofine omeopattizzate. *La Med. Biol.*, **2009**/3; 25-35. Vedi p. 33.  
– Milani L. – Cuprum-Heel®. *Backstage* di un farmaco omotossicologico a specifica attività spasmolitica. *La Med. Biol.*, **2011**/3; 25-36.  
– Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low grade* all'infiammazione acuta.

- La cronobiologia del processo infiammatorio. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
- Milani L. – Dalla neuroinfiammazione alla neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono i dogmi delle neuroscienze. Prima Parte. Neuro-immunopatologia e terapia convenzionale. *La Med. Biol.*, **2016**/1; 3-15.
- Mizuno T. *et Al.* – Cholesterol-dependent generation of a seeding amyloid beta-protein in cell culture. *J Biol Chem.* **1999** May 21; 274(21):15110-4.
- Morris M.C. *et Al.* – Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2003** Feb; 60(2):194-200.
- Muller T. *et Al.* – Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet* **1999** Jul 10;354(9173):126-7.
- N** –Norwick I. *et Al.* – Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* **2000** Sep;102(3):143-9.
- P** –Pelosi E. – Gli acidi grassi omega-3: nutrigenomica, non semplice supplemento. *La Med. Biol.*, **2010**/3; 17-24.
- Pelosi E. (a) – La dieta vegana. Vantaggi per la salute e raccomandazioni pratiche. Prima Parte. *La Med. Biol.*, **2012**/2; 39-46.
- Pelosi E. (b) – La dieta vegana. Vantaggi per la salute e raccomandazioni pratiche. Seconda Parte. *La Med. Biol.*, **2012**/3; 33-38.
- Pelosi E. – La Dieta Ideale. *La Med. Biol.*, **2015**/4; 41-44.
- Porozov S. *et Al.* – Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by homeopathic medication Traumeel S. *Clinical & Developmental Immunology*, 11(2), 143-9; **2004**.
- R** –Remer T. – Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial.* **2000**; 13(4): 221-6.
- Remer T., Manz F. – Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* **1995**; 95(7): 791-7.
- Riccio P., Rossano R. – Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* **2015** Feb 18; 7(1).
- Riva Sanseverino E., Castellacci P. – La gestione del paziente Parkinsoniano nell'ambulatorio di Medicina Generale. *La Med. Biol.*, **2014**/3; 3-9.
- Rockwood K. *et Al.* – Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* **2002** Feb; 59(2):223-7.
- S** –Seidl S.E. *et Al.* – The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* **2014**; 6: 36.
- Shao W. *et Al.* – The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock. *J Biol Chem.* **2007** Dec 14; 282(50):36321-9.
- Simons M. *et Al.* – Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link?. *Neurology.* **2001** Sep 25; 57(6):1089-93.
- Sinha R. *et Al.* – Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Int Med.* **2009**; 169(6):562-571.
- Steckelbroeck V., Hübner F. – Homöopathische Arzneimittel der Geburtshilfe: Verkürzung der Eröffnungsphase bei rigiden Muttermund. *Biol Med* **1991**; 26(6): 262-5.
- Swank R.L. – Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition* **1991**, Sep-Oct;7(5):368-76.
- Swank R.L., Dugan B.B. – Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* **1990** Jul 7;336(8706):37-9.
- Swank R.L., Grimsgaard A. – Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr* **1988** Dec;48(6):1387-93.
- Syburra C., Passi S. – Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr Biokhim Zh* **1999** May-Jun;71(3):112-5.
- Szalay M.S. *et Al.* – Stress-induced rearrangements of cellular networks: Consequences for protection and drug design. *FEBS Lett.* **2007** Jul 31;581(19):3675-80.
- T** –Tschopp J. – Death Domain-like Modules in cell death and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology - Supplement* **2001**. Atti del Congresso The Cytokine Odyssey, Maui-Hawaii, November 2001.
- W** –Wang H. *et Al.* – Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* **2011** Mar 15;173(6):595-602.
- Wei H. *et Al.* – Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochim Biophys Acta.* **2012** Jun;1822(6):831-42.
- Winter M. *et Al.* – Activation of the inflammasome by amorphous silica and TiO<sub>2</sub> nanoparticles in murine dendritic cells. *Nanotoxicology.* **2011** Sep;5(3):326-40.
- Wyss-Coray T. – Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* **2006** Sep;12(9):1005-15.
- Z** –Zhang Y. *et Al.* – Blueberry improves the therapeutic effect of Etanercept on patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Phase III Study. *Tohoku J. Exp. Med.*, **2015**, 237, 183-191.
- Zhu M. *et Al.* – Exosomes as extrapulmonary signaling conveyors for nanoparticle-induced systemic immune activation. *Small* 8(3), 404-12; **2012**.

#### Sono stati, inoltre, consultati:

- AA. VV. – Terapie d'Avanguardia. Compendium. Nuova Ipsa Ed., 5<sup>a</sup> ed; **2015**.
- Malzac J. – Materia Medica Omeopatica di Immunologia clinica (**2010**) e Appendice (**2015**). Nuova Ipsa Editore.
- Mazza C. – I sei pilastri della salute. Nutraceutica Fisiologica. Nuova Ipsa Ed., 1<sup>a</sup> ed; **2014**.
- Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica* –Heel. Biologische Heilmittel Heel GmbH. Baden Baden, 23<sup>a</sup> ed. It.; **2015**.

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

- Fig. p. 3: C. Gilli. Souvenir (ex voto), 1963. Collezione privata.**  
[http://media.mutualart.com/Images/2009\\_12/11/0008/784883/129050172132885327\\_a49b61c6-c860-4d20-9794-bd248a5f2c91\\_34335.Jpeg](http://media.mutualart.com/Images/2009_12/11/0008/784883/129050172132885327_a49b61c6-c860-4d20-9794-bd248a5f2c91_34335.Jpeg)
- Fig. 1** (tradotta e modificata dagli autori)  
<http://www.adipogen.com/media/Inflammasomes/Inflammasome-Therapeutic-Implications.png>
- Fig. 2** (tradotta e modificata dagli autori)  
<http://www.nature.com/nm/journal/v17/n7/images/nm0711-790-F1.jpg>
- Fig. 3**  
[http://www.genengnews.com/media/images/GENHighlight/UniBonn\\_62414\\_InflammasomeImage2101871296.jpg](http://www.genengnews.com/media/images/GENHighlight/UniBonn_62414_InflammasomeImage2101871296.jpg)
- Fig. 4** (assemblata dagli autori)  
**A:** <http://2.bp.blogspot.com/-Dvg4dwnGbik/Tfi2FG8t7gI/AAAAAAAAEJE/gooJzAe-RS0/s1600/goddess-durga-shakti-picture.jpg>  
**B:** <http://www.adipogen.com/media/Inflammasomes/Inflammasome-Structure.png>  
**C:** <http://www.nature.com/ni/journal/v11/n2/images/ni0210-105-F1.jpg>
- Fig. p. 8: F. Botero. Canasta de frutas, 1997. Museo Botero, Bogotá-Colombia.**  
<http://www.banrepcultural.org/coleccion-de-arte-banco-de-la-republica/sites/default/files/obra/AP3224.jpg?slideshow=true&slideshowAuto=false&slideshowSpeed=4000&speed=350&transition=elastic>
- Fig. 5** (modificata dagli autori)  
<https://www.i-med.ac.at/neuroscience/research/neurotrophins.html?style=plain>

#### Le voci bibliografiche:

- Milani L., 1994, 2007, 2009 (a)(b), 2011, 2014 e 2016; Pelosi E., 2010, 2012 (a)(b) e 2015; Riva Sanseverino E. and Castellacci P., 2014 sono consultabili su [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**.

#### Riferimento bibliografico

MILANI L., PELOSI E. – Dalla neuroinfiammazione alla neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono lo stile di vita pro-infiammatorio. Seconda Parte – Neuro-immunopatologia e terapia *low-dose*, nutraceutica ed alimentare. *La Med. Biol.*, **2016**/2; 3-16.

#### autori

##### Prof. Leonello Milani

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

Via Palmanova, 71  
I – 20132 Milano

##### Dott. Ettore Pelosi

– Specialista in Medicina Nutrizionale

Via O. Vigliani, 89/a  
I – 10135 Torino