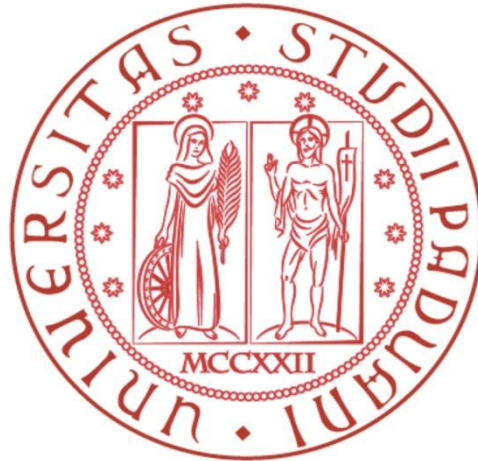


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO



CORSO DI LAUREA IN
SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

TESI DI LAUREA

***IMPIEGHI TERAPEUTICI DEL COLOSTRO COME
INTEGRATORE ALIMENTARE***

RELATORE: PROF.SSA MIRELLA ZANCATO

CORRELLATORE: DOTT.SSA SERENA LAZZARO

LAUREANDA : MARTINA BALDIN

ANNO ACCADEMICO: 2014/2015

ABBREVIAZIONI E SIGLE

GH: ormone della crescita

IgA: immunoglobuline di tipo A

IgM: immunoglobuline di tipo M

IgG: immunoglobuline di tipo G

IgAs: immunoglobuline di tipo A secretoria

IgD : immunoglobuline di tipo D

IgE: immunoglobuline di tipo E

EGF (Epidermal growth Factor): fattore di crescita epidermico

TJ: tight Junction

TNF- α : (tumor necrosis factor alfa): necrosi tumora alfa

IGF-I e IGF-II (insulin growth factor): fattore di crescita insulinico

PDGF: platelet derived growth factor

VEGF(vascular endothelial growth factor): fattore di crescita endoteliale

TGF β_1 e β_2 (trasformino growth factor): fattore di crescita trasformante

MDGF II: mammary growth factor

HMGFII: human milk growth factor

GALT(gut associated lymphoid): sistema immunitario associate alla mucosa intestinale

Fab (Fragment Antigen Binding): frammento legante l'antigene

IL-1 IL-6: interleuchina 1; 6

PRP: polipeptidi ricchi in prolina

FGF: fattore di crescita del fibroblasto

PFGE: elettroforesi in campo pulsato

DNA: acido desossiribonucleico o deossiribonucleico


RNA: acido ribonucleico




MALT: tessuto linfoide associato alla mucosa

Gram+: batteri positivi


Gram-: batteri negativi

Abstract

In questo  si verrà trattato il colostro, dono più prezioso che ogni madre può offrire al suo bambino in quanto questo liquido denso di colore giallo opaco, viene prodotto dalle ghiandole mammarie subito dopo il parto permettendo così al neonato di soddisfare tutte le sue esigenze. Il colostro può essere utilizzato anche da un punto di vista terapeutico sotto forma di integratore per le sue infinite proprietà.

Nel primo capitolo verrà trattato il colostro bovino, facendo riferimento alle sue componenti che si dividono in due grandi categorie  fattori immunitari e fattori di crescita. Nei fattori immunitari verranno maggiormente analizzate le immunoglobuline, lattoferrina, lisoenzima, lattoperossidasi, PRP, citochine, limfochine. Mentre nei fattori immunitari si analizzeranno i Platelet Derived Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Fattori di trasformazione B1,B2,B3. Verrà preso in considerazione anche il contenuto in acidi grassi e vitamine, ormone della crescita  contenuto in leptina. Infine, si farà un  analisi delle proprietà ed usi del colostro per esempio a livello dello sport, malattie autoimmuni, malattie cardiovascolari ecc..

Nel secondo capitolo verrà confrontato il colostro bovino con le proprietà del colostro equino e materno. Dove avviene un attento confronto nelle differenze di composizione delle immunoglobuline, Epidermal Growth Factor, contenuto di Sali Minerali, leptina, proteine ecc..

Nel terzo capitolo verrà descritto l'impostazione dello studio dall' dott.ssa Lorenzetti con una particolare attenzione alla tipologia di pazienti trattati, il metodo con cui si è svolto e l'utilizzo di particolari prodotti a base di colostro e probiotici: Colostrum Plus, Xeoderm polvere, Linusan, Immucol, EQ Permax capsule, Xeolint capsule, Desmodio capsule o liquido.

Nel quarto capitolo verrà analizzata la struttura dell'apparato digerente a livello infantile: bocca, faringe, esofago, stomaco, intestino tenue e crasso,

fegato e colecisti, pancreas. Per poi andare ad analizzare la mucosa intestinale e il suo sistema immunitario (GALT) con particolare attenzione alle proprietà dei probiotici e prebiotici. Per finire con un occhio di riguardo alle malattie pediatriche in quanto i bambini sono molto importanti nello studio condotto 1.

Nel quinto capitolo avverrà una attenta analisi delle varie storie nell'età infantile, partendo dalla diagnosi condotta da medici ospedalieri con la prescrizione dei loro esami e terapie condotte con la medicina chimica. Per poi passare con una maggior concentrazione ad una analisi della Dott.ssa Lorenzetti, la quale presenta un grande affetto per questi bimbi e propone terapie a base naturale le quali si sono dimostrate molto efficaci nei casi clinici che lei stessa ha studiato.

Nel sesto capitolo verrà fatto un breve accenno di quali sono le linee guida dettate dal Ministero della Salute italiano per produrre ed immettere nel mercato un nuovo prodotto a base naturale.

INTRODUZIONE

Il colostro è il più antico alimento che può essere trovato in natura.

Il colostro può essere chiamato anche semplicemente latte animale; è quel latte prodotto da qualsiasi mammifero nelle prime 24-36 ore dopo il parto, in cui le sostanze nutritive sono molto ben bilanciate.

Il colostro può sembrare un prodotto nuovo ai nostri occhi, ma le sue benefiche caratteristiche erano già da tempo sfruttate dai nostri antenati.

Ad esempio:

Fin dai tempi antichi è noto come i vitelli che venivano nutriti con il primo latte materno godevano di un'ottima salute. Questo, perché l'assunzione del colostro nelle prime ventiquattro ore dal parto permette al vitello di dotarsi di un buon sistema immunitario, e di attivare correttamente tutte le funzioni metaboliche.

In India i seguaci delle tradizionali pratiche Ayurvediche ed i cosiddetti Reishi (santoni guaritori) utilizzavano il colostro come rimedio contro le mancanze del fisico e della mente.

I popoli scandinavi e quelli Nord Europei avevano l'usanza di festeggiare la nascita dei vitelli preparando e consumando un pudding a base di colostro e miele.

Negli Stati Uniti, il colostro era usato come rimedio generico popolare contro le infezioni, prima che le preparazioni farmaceutiche e gli antibiotici fossero disponibili in commercio. Negli anni cinquanta, molti medici lo prescrivevano ai pazienti patologicamente affetti da artrite reumatoide. Il medico, Albert Sabin, partì dal colostro bovino per individuare gli anticorpi specifici che lo condussero alla formulazione del vaccino contro il polio.

Il colostro venne riconosciuto maggiormente negli anni ottanta quando fu utilizzato per la prima volta nella cura dei bambini affetti da diarrea causata da *rotavirus*. Successivamente fu studiato anche per la cura contro la diarrea provocata da protozoi quali *Cryptosporidium*, soprattutto negli individui debilitati.

Nel 1955 fu pubblicato su "latte immunitario" un articolo riguardante il colostro come integratore alimentare, grazie a questo si scoprì nuovamente il cibo naturale. Con gli anni a venire il colostro e i suoi componenti furono intensamente esaminati. Fu confermato che i neonati/vitelli che venivano allattati tramite la mammella erano meno

soggetti ad allergie e infezioni rispetto a chi veniva allattato con latte normale.

In base a quanto detto possiamo concludere dicendo che le proprietà del colostro bovino sono conosciute da secoli, ma solo oggi tramite le nuove tecnologie di sterilizzazione, selezione e concentrazione, possono essere sfruttate a pieno.

L'unicità delle proprietà del colostro non è solo caratteristica dei bovini, ma anche di mammiferi, uomo compreso.

Capitolo 1

Componenti colostro

Il colostro viene secreto dalle ghiandole mammarie durante la gravidanza ed i primi giorni dopo il parto. Si presenta come liquido giallo serioso, conferitoli da un elevata presenza di carotene (precursore della vitamina A). Il colostro rispetto al latte successivo contiene una minore quantità di caseina, per questo è più adatto al neonato. Inoltre ha elevati livelli di zinco, che è un metallo importantissimo per lo sviluppo e l'accrescimento dell'individuo.

Il colostro bovino grazie a tutte le sue componenti attive permette di dare un sano sviluppo al vitello appena venuto alla luce, ma aiuta anche la sua sopravvivenza. Per il vitello l'assunzione di colostro è di fondamentale importanza in quanto, durante la gravidanza, non vengono trasmessi, attraverso la placenta alcuni elementi importanti per lo sviluppo del sistema immunitario. Pertanto se il vitello non assume colostro tra le 12-36 ore dal parto può addirittura morire. Mentre nei neonati la non assunzione del colostro non comporta la morte, ma solo uno stato di debilitazione più o meno grave a seconda dei casi.

Le componenti del colostro possono essere raggruppate in due grandi gruppi: FATTORI IMMUNITARI e FATTORI DI CRESCITA.

1.2 FATTORI IMMUNITARI

comprendono tutte quelle sostanze che sono in grado di aiutare il nostro organismo a difendersi contro le aggressioni dagli agenti esterni più disparati (virus, batteri, funghi, protozoi, etc) nelle prime settimane di vita. Alcuni di essi hanno funzioni precise: stimolare l'attivazione di un particolare meccanismo di difesa mentre altri agiscono su un piano più generico, agendo su un efficacia difensiva all'interno del sistema immunitario o di una singola porzione di esso.

I fattori immunitari più importanti presenti nel colostro sono:

Immunoglobuline (Ig): sono glicoproteine, comunemente chiamate anticorpi e sono considerate i principali fattori immunitari presenti nel colostro.

Le immunoglobuline sono grosse molecole proteiche costituite da catene di centinaia di anticorpi.

La loro struttura è costituita da uno scheletro, formato da due identiche catene peptiche pesanti H (dette catene H da Heavy= pesante) e da due catene peptiche leggere L (da light=leggero). Quest'ultime possono essere di due tipi κ o λ . La catena pesante è legata tramite legami disolfurici, ad una catena leggera.

In ogni immunoglobulina si riconosce:

Una regione definita (Fab)₂ che reagisce con l'antigene, costituita da due frammenti Fab (Fragment Antigen Binding = frammento legante l'antigene)

Un frammento Fc (c sta per cristallizzazione), che è in grado di reagire con recettori specifici presenti sulla superficie di diverse cellule immunitarie ed infiammatorie, come, ad esempio, i macrofagi e, nel caso delle IgE con recettori espressi dai mastociti e dai basofili.

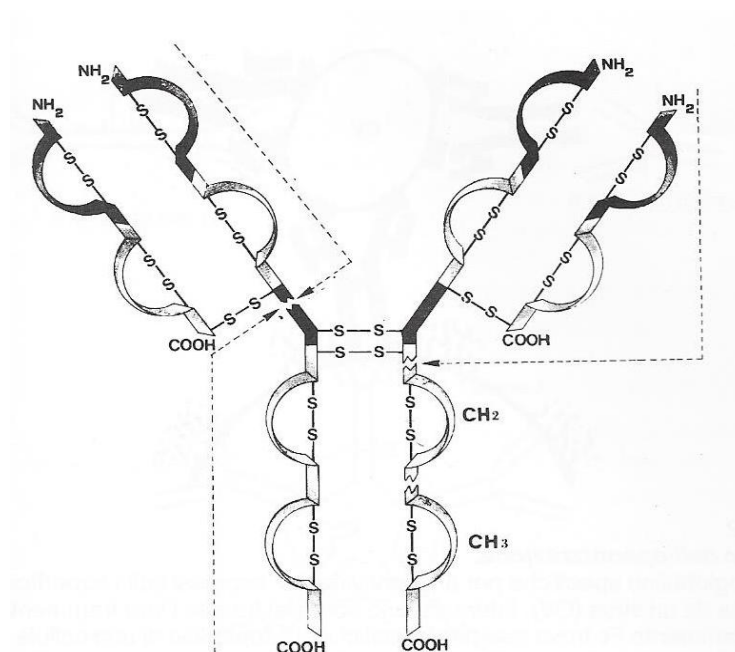


Figura 1. Rappresentazione schematica della struttura a quattro catene della molecola immunoglobulina di tipo IgG.

Le immunoglobuline sono prodotti dal nostro corpo a scopo difensivo per proteggerci da eventuali attacchi da parte di antigeni. Le loro funzioni permettono di neutralizzare le tossine, i virus e i batteri nel sistema circolatorio e linfatico.

Sono presenti nel sangue, nel sistema linfatico, nelle membrane delle mucose e funzionano da barriera contro le invasioni di pericolosi agenti estranei.

Vengono divise in diverse classi le più importanti sono: IgA, IgD, IgG, ed IgM, ognuna possiede delle funzioni specifiche e differenti.

IgG: hanno una struttura monometrica, incrementano la fagocitosi diretta alla neutralizzazione delle tossine. Sono la specie più presente in termini di quantità nel colostro bovino.

IgM: hanno una struttura pentamerica, sono gli anticorpi di sintesi più precoce dopo la stimolazione antigenica, per cui sono caratteristiche della risposta primaria, tanto da essere denominati anticorpi di primo intervento. Hanno la possibilità di incrementare la fagocitosi.

IgA: possono avere struttura monometrica, dimerica, trimerica, proteggono le superficie delle mucose, presiedono in tali siti alla difesa antimicrobica.

IgD: rappresentano la quantità minima delle Ig, stimolano i linfociti B (definiti così perché sia la loro formazione che la loro maturazione avviene nel midollo osseo, dall'inglese Bone marrow) alla produzione di anticorpi.

IgE: sono associate alle reazioni allergiche di I tipo (allergiche).

Lattoferrina: è una glicoproteina, pesa 80 KDalton. Appartiene alla famiglia delle transferrine, è in grado di chelare due ioni ferrici (Fe^{3+}) per molecola con elevata reversibilità ed in maniera reversibile; strutturalmente è costituita da due lobi, ciascuno dei quali presenta un legame per il ferro.

È la prima linea di difesa che il nostro corpo mette in atto. La ritroviamo in tutte le secrezioni che inumidiscono le mucose, come per esempio: nelle lacrime, nella saliva, secrezioni bronchiali e nasali.

Le sue principali attività sono:

- Attività immunomodulante: capacità di regolare le difese.
- Attività batteriostatica: capacità di legare e quindi sottrarre dall'ambiente il ferro necessario per la crescita microbica.
- Attività battericida: data dalla sua capacità di legarsi alle componenti della membrana batterica alterandone la composizione e inducendo alla lisi del microrganismo.
- Attività antifungina in particolare contro la *Candida Albicans*.
- Attività di regolazione e controllo della produzione delle interleuchine.

Gli effetti positivi della lattoferrina sono:

- Induzione della riduzione infiammatoria, attraverso la regolazione delle citochine infiammatorie come interleuchina-1 (IL-1), interleuchina -6 (IL-6) e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α). La lattoferrina è una buona produttrice di IL-6 e TNF α . Livelli elevati di questa sostanza sono dovuti da una reazione infiammatoria autoimmune come: artrite reumatoide, asma, allergie ecc.
- Non altera la microflora intestinale, permettendo la crescita di alcune specie probiotiche come bifido batteri e lattobacilli, comportandosi dunque da probiotico.

Lisozima: è un enzima antibatterico e litico scoperto da Fleming nel 1922, nell'albume d'uovo, e nel latte.

Il meccanismo d'azione è caratterizzato dalla lisi dei peptidoglicani di parete batterica, meccanismo che viene aumentato dal sinergismo con la lattoferrina specie sui GRAM-, evidentemente con un doppio attacco delle membrana cellulare, di solito resistente al solo attacco del lisozima.

Studi recenti suggeriscono che l'attività antibatterica del lisozima sia dovuta non solo dalla sua attività enzimatica, ma anche dalle sue proprietà cationiche e idrofobiche.

Lattoperossidasi: si tratta di un enzima molto importante nel colostro.

Strutturalmente è una glicoproteina basica che contiene un atomo di ferro trivalente(Fe^{3+}) all'interno di un gruppo eme.

La sua funzione è quella di produrre un composto intermedio di ossidazione altamente tossico per i microrganismi, in quanto in presenza del perossido di idrogeno (H_2O_2), catalizza l'ossidazione del tiocianato (SCN^-), causando il blocco dei gruppi solfidrici delle proteine ad inibizione del metabolismo batterico. Quindi la sua azione si traduce in una protezione della ghiandola mammaria da infezioni di GRAM+ e GRAM-, come per esempio: *streptococchi*, *pseudomonos*, *listeria*, *salmonella*, *stafilococchi*, *virus vaccini*, *virus polio* e *virus* da immunodeficienza acquisita.

La lattoperossidasi interagisce e si lega con il lisozima e questo fa sì che venga attivata in seguito alla formazione di questo legame.

Altri fattori immuni presenti di colostro con funzioni e attività minore rispetto a quelli appena sopraelencati sono:

Polipeptidi ricchi in prolina (PRP): sono molecole la cui capacità è quella di bilanciare l'attività del sistema immunitario, stimolandolo quando non è reattivo oppure limitandolo quando è iperattivo. La loro funzione è presente soprattutto a livello della ghiandola del timo, la quale è deputata alla produzione dei linfociti T.

citochine: sono sostanze chimiche coinvolte nella comunicazione tra le cellule del nostro corpo. Le loro attività sono:

- Anti-virale
- Anti-tumorale
- Aumentano l'attività dei linfociti T
- Stimolano la produzione di immunoglobuline
- Partecipano alla regolazione, intensità e durata della risposta immunitaria.

Tra le citochine troviamo le “interleuchine” , molecole, che per comodità sono state numerate. Una di esse è l’interleuchina 10, è un agente anti-infiammatorio che soprattutto utile alle persone affette da artrite o da disordini di tipo anti-infiammatorio. Un altro esempio è la interleuchina-2, utilizzata per alcune forme di cancro.

Glicoproteine ed inibitori tripsici: sono composti che aiutano, sia i fattori immunitari, sia i fattori di crescita a non essere distribuiti dagli enzimi digestivi nel nostro apparato gastrointestinale e fanno quindi in modo che questi possano arrivare intatti nell’intestino, luogo nel quale possono dare origine alla loro attività.

Studi recenti hanno dimostrato come questi composti hanno la capacità di inibire l’adesione del batterio responsabile dell’ulcera gastrica (*Helicobacter pylori*) alle pareti dello stomaco.

Linfochine: strutturalmente sono dei peptidi, caratterizzati da un’azione ormonale simile che possono regolare la risposta del sistema immunitario. Un esempio di linfochine possono essere i fattori di necrosi tumorale.

Oligo-polisaccaridi e glicoconiugati: sono zuccheri in grado di attrarre e legare diversi tipi di patogeni impedendo loro di aderire e/o di entrare nelle membrane del muco intestinale. Questi zuccheri assieme ad altri componenti del colostro bloccano l’adesione di molti microrganismi patogeni, come per esempio: *Streptococcus pneumococci*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Entamoeba*, *Cryptosporidia*, *Giardia*, *Shigella*, *Clostridium difficile toxins A & B*, etc).

Nel colostro sono presenti altri fattori immunitari meno conosciuti come: la glicoproteina alfa 2-AP, l’alfa 1- antitripsina, l’alfa 1-fetoproteina, l’alfa2-macroglobulina, l’albumina, la lattoglobulina B, la beta 2-microglobulina, gli enzimi C3 e C4, l’emopexina, l’aptoglobina, la lattoperossidasi, gli orosomuroidi, l’acido orotico e la pre- albumina.

FATTORI DI CRESCITA

i fattori di crescita sono composti le cui attività vengono identificate nella promozione della salute attraverso la costituzione, il mantenimento e la riparazione delle ossa dei muscoli, dei nervi e della cartilagine, la stimolazione del metabolismo dei grassi, la regolazione del metabolismo proteico durante il digiuno, il mantenimento dei corretti livelli di glicemia, la regolazione delle sostanze che nel cervello sono deputate al controllo dell'umore e la cicatrizzazione dei tessuti, presentano un'azione anti-invecchiamento (in particolare modo rivolta alla cute); infine sono dei fattori che permettono lo sviluppo del neonato.

I fattori di crescita attualmente noti sono: fattore di crescita epiteliale (EGF), fattore di crescita del fibroblasto (FGF), i fattori di crescita insulino-simili I e II (IGF-I, IGF-II) ed i fattori di crescita di trasformazione (TGF A&B).

- Fattori di crescita epiteliale (EGF): sostanza proteica che permette la protezione e il mantenimento della salute della pelle. Alcuni studi portarono a scoprire nel 1983 che l'EGF è presente nel colostro come parte di un composto presente all'interno del fattore di crescita insulino simile I ed in più fattori di crescita trasformanti A&B.

L'azione delle EGF diventa maggiormente efficace quando si cambia con IGF-1 e TGF A&B.

- Fattore di crescita del fibroblasto (FGF): ha un'azione coadiuvante ed incrementante nei confronti della capacità legante dell' IGF-I.
- Fattori di crescita insulino-simili I e II: sono i fattori di crescita maggiormente presenti nel colostro bovino. Agiscono sull'utilizzazione dei grassi, delle proteine e degli zuccheri da parte dell'organismo umano stimolando il sistema immunitario e promuovono i meccanismi di riparazione e crescita cellulare.

La più potente è l'IGF II, in quanto ogni cellula del corpo è dotata di un recettore per essa. L' IGF permette alla cellula di risanarsi attivamente e riprodursi.

Mentre, l' IGF I sono una delle poche sostanze in grado di stimolare la riparazione e la crescita del DNA e dell'RNA. Per questo l'IGF I è una delle più potenti sostanze anti età, ed ha la capacità di agire sul sistema immunitario permettendo la produzione dei linfociti T.

Inoltre, secondo alcuni studi sembra che questa sostanza possa abbassare i livelli di colesterolo LDL ed innalzare quelli dell' HDL. Altri studi dimostrano che l' IGF I ha un effetto alternativo a quello dell'insulina per quanto riguarda il trasporto del glucosio al muscolo, dando così origine ad un potenziale trattamento contro l' iperglicemia, arrivando ad un eventuale sostituzione dell' insulina.

- *Fattori di crescita trasformanti (TGF A&B):* questi fattori permettono la moltiplicazione cellulare nel tessuto connettivo, collaborando tra il processo di formazione delle ossa e della cartilagine, aiutando la riparazione dei tessuti e, tramite degli studi, si è visto che favoriscono lo sviluppo del rivestimento intestinale.

Platelet derived growth factor

- Inizialmente si pensava venisse sintetizzata a livello piastrinico, ma poi si scoprì essere sintetizzata anche dai macrofagi. E' presente sia nel colostro bovino, sia in quello umano.
- Strutturalmente è costituita da due catene disolfuriche: la A di 14 KDalton e la B di 17 KDalton. Il dimero esiste in 3 isoforme (AA, AB, BB) che si lega ai recettori simili alla tirosin-chinasi.
- La sua funzione principale è di cicatrizzare, utilizzata in dermatologia.

Vascular endothelial growth factor

- Glicoproteina emodinamica
- La sue funzione sono angiogeniche, permeabilizzanti l' endotelio e mitogeniche.
- Essa potrebbe essere recepita da recettori specifici dell'epitelio colico, quindi non è ben chiaro se il suo ruolo maggiore sia in fase angiogenico-fisiologica o reattiva-riparativa.

I fattori di trasformazione B1,B2,B3

- Questi tre fattori fanno parte di una famiglia di peptidi che hanno un ruolo importante nella crescita e della differenziazione cellulare e quindi sono coinvolti in una serie di fenomeni biologici stimolatori e inibitori.

- Sono costituiti da 50 aminoacidi, hanno un peso di 80 KDalton, prodotti dalla mucosa intestinale; essi presentano analogie strutturali con i rispettivi TGF umani relativamente ai residui di 29 aminoacidi terminali del TGF β -1 o identità della catena (TGF β -2).
- La loro presenza nel colostro è molto importante in quanto stimolano la concentrazione di IgG ed IgA e del lipopolisaccaride stimolante i linfociti B.
- Le TGF β , nel neonato stimolano la differenziazione cellulare, la riparazione cellulare e tissutale dopo lesioni, regola la concentrazione di mucina gastrica.

Epidermal growth factor

- Sono dei fattori angiogenici, presenti nel colostro che vanno ad agire a livello della ghiandola mammaria e sull'epitelio intestinale, in seguito al legame con un recettore glicoproteico presente sulla membrana cellulare. In questa famiglia vengono inclusi l'EGF, il TGF- α , MDGFII (Mammary-growth factor II) e lo HMGFIII (Human milk growth factor III) e altri composti rappresentati in misura decisamente minore, tra cui: l'anfiregulina, la betacellulina e l'Heparinbinding-EGF.
- In particolare, l'EFG è un peptide costituito da 53 aminoacidi, prodotto e secreto dalle ghiandole salivari e dalle ghiandole di Brunners nel duodeno negli adulti.
- La sua funzione è l'inibizione acida gastrica e stimolare la crescita e la differenziazione dei tessuti epiteliali. Nel colostro è presente in una concentrazione pari a 200 μ g/l.
- Recenti studi, hanno dimostrato che nel neonato questo peptide non viene inattivato dagli enzimi proteolitici dello stomaco, quindi è in grado di raggiungere l'intestino. Mentre, nello stomaco dell'adulto il peptide si riduce da 53 aminoacidi a 49, questo comporta anche una riduzione della sua attività del 75%.
- Dopo aver attraversato il primo tratto dell'apparato digerente, l'attività dell'intestino lo degrada, ma grazie ad una dieta ricca di proteine questo attacco enzimatico viene ridotto.
- Nel tubo digerente sono presenti recettori per l'EFG a livello delle membrane basali, in posizione laterale e quindi il lume non risulta

essere suscettibile agli effetti di questa citochina, se non in caso di ulcerazione.

- Le MDGF II e MDGF III, sono peptidi con massa molecolare di 6 KDalton ed hanno un'attività promitorica.
- La famiglia dei TGF- β ricopre importanti funzioni anti-proliferative ed è costituita da 5 differenti isoforme, esercitano una funzione di inibizione delle cellule epiteliali intestinali che hanno raggiunto la loro definitiva posizione funzionale nelle cripte. Queste molecole stimolano la migrazione dell'epitelio in caso di ferite ed ulcere. Sono presenti nel colostro bovino, equino, umano in forti concentrazioni pari a 20-40 $\mu\text{g}\%$. La loro importanza è data dal fatto che mantengono l'integrità del lume digerente.
- Altri prodotti del colostro sono stati scoperti recentemente, tra cui un composto antinfiammatorio in grado di sopprimere la stimolazione delle IgE, la blastizzazione linfocitaria e la flogosi.

Insulina

Molecola presente nelle prime ore dopo il parto, dopo sole 24 ore la sua concentrazione diminuisce del 50%.

Viene trasportata dal sangue materno ed escreta dal colostro, nel quale stimola l'attivazione endogena di insulina, dopo l'assorbimento intestinale del neonato.

Essa agisce a livello dell'intestino con un importante ruolo, naturativo-proliferativo, in quanto i recettori dell'insulina sono presenti sulla membrana delle cellule mucose.

1.2 Contenuto in acidi grassi e vitamine del colostro

La quantità di colesterolo dopo il parto è pari al 2,91% e scende nella fase di transizione al 2,13% per giungere al 1,25% nel latte normale.

Il grasso del colesterolo è costituito da i seguenti componenti, in maggiore quantità da acido stearico e linolenico, mentre octanoico, dodecanoico, miristica, palmitico, palmitoleico sono presenti in minor quantità rispetto al quale presenti nel latte maturo.

Per quanto riguarda il contenuto vitaminico, il colostro bovino contiene una maggiore quantità di vitamina A, D3, C, mentre la vitamina E è presente sia nel colostro equino che in quello bovino alla stessa concentrazione.

In dettaglio, la vitamina A è presente per il 65% nella forma di retinolo palmitato e per l'1% nella forma di retinolo acetato. Dopo i primi 3 giorni nel colostro si trova principalmente retinolo acetato.

1.3 Ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH) e il suo releasing factor (GHRF) sono presenti nel colostro umano, bovino ed equino.

Recettori per l'ormone della crescita sono presenti su tutto l'apparato intestinale, comprese le membrane apicali degli enterociti ed agisce sia in modo diretto che mediato dalla liberazione di IGF-1.

1.4 Usi e proprietà del colostro

Sulla base di quanto detto nei paragrafi precedenti, il colostro è una fonte ricca di nutrienti, contiene molecole biologicamente attive che risultano essere essenziali per funzioni specifiche.

Le sue numerose proprietà possono essere sfruttate a pieno solo se i costituenti attivi del colostro arrivano intatti nell'intestino, quest'ultimo ha un importante ruolo nei confronti delle nostre difese immunitarie. La maggior parte dei microrganismi patogeni esercita la loro azione negativa all'interno del nostro organismo umano tramite l'adesione alle superfici mucose intestinali. Il tratto gastrointestinale è il luogo dove alcuni agenti patogeni possono entrare nel nostro organismo. Per questo è importante assumere il colostro a stomaco vuoto e accompagnato da un bicchiere d'acqua.

Uno studio recente ha dimostrato come le immunoglobuline presenti nel colostro bovino (grazie anche alla presenza di sostanze protettive, come per esempio glicoproteine, ed inibitori enzimatici, ad esempio inibitori triptici), possono resistere agli attacchi degli enzimi presenti nell'apparato

digerente e arrivare intatte nell'intestino, dove possono esercitare la loro azione preventiva contro alcune forme di colite e diarrea.

Azione Antivirale

Grazie alla sua composizione (fattori immunitari e fattori di crescita) il colostro aiuta l'organismo ad aumentare le difese immunitarie e a diminuire la crescita di malattie, soprattutto quella di origine batterica e virale. Difatti, l'assunzione di colostro permette di aumentare lo stato di salute e di benessere nei soggetti sani e di migliorare quello dei soggetti malati, debilitati od immunodepressi.

Le patologie curate tramite il colostro sono le seguenti:

- Mal di gola, influenza, raffreddori
- Candidosi

- Diarree e/o disturbi gastrointestinali di origine virale, batterica o da parassiti (batteri quali: *Clostridium difficile*, *e. coli*, *Salmonella*, *Shighella*, *Campylobacter*, *vibrio cholerae* etc, virus quali *rotavirus* e parassiti quali *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, etc.)
- Coliti emorragiche da *Esterichia Coli*
- *Herpes Simplex I e II*
- Ulcere peptiche da *Helicobacter pylori*
- Sindrome del colon irritabile

Il colostro nello sport

Il colostro è un alimento naturale, che pure contenendo una quantità maggiore di IGF I, rispetto ad altre sostanze non viene considerato sostanza dopante dal CIO (Comitato Olimpico Nazionale), in quanto non presenta effetti collaterali pericolosi. Ha la capacità di attivare le difese immunitarie per cui si è dimostrato una sostanza potente contro le infezioni, per tale motivo è da considerare un fondamentale integratore per gli atleti che dopo sforzi prolungati ed intensi vanno incontro ad una caduta temporanea delle difese immunitarie. Inoltre gli atleti ne sono interessati per la presenza del fattore di crescita insulino-simile I e II (IGF I ed IGF II). Questi composti possono essere dunque considerati degli

ormoni pro-insulinici ai quali sono associabili anche effetti anabolici (promozione della sintesi proteica del muscolo). La presenza di questo fattore nel colostro permette un rapido sviluppo dei tessuti attraverso la stimolazione della sintesi proteica negli individui appena nati. Mentre, negli adulti hanno un notevole importanza, perché vengono coinvolti nella proliferazione cellulare e nella regolazione della riparazione, crescita e differenziazione tessutale. Negli atleti che fanno allenamenti molto intensi e frequenti, la riparazione dei tessuti assume un ruolo ancora più importante.

L' IGF I è rilasciato da numerosi tessuti del nostro corpo ed è in grado di esercitare il suo effetto sulla maggior parte delle nostre cellule. Questo fattore viene sintetizzato dai seguenti organi: cuore, polmoni, reni, fegato, milza, pancreas, piccolo e grande intestino, testicoli, ovaie, cervello, ossa, ipofisi e dalla placenta. Viene secreto dal fegato in risposta al segnale lanciato dall'ormone della crescita (hGH). I principali tessuti bersaglio sono i muscoli, cartilagini, ossa, fegato, reni, pelle e polmoni.

Il fattore IGF I assiste le cellule durante la loro fase di divisione cellulare, di sintesi di DNA e di differenziazione. Il ruolo che l'IGF svolge è quello di inviare un segnale anabolico alle cellule. Questo segnale anabolico è inviato al muscolo durante lo sforzo o quando è avvenuto un qualche danneggiamento.

Inoltre l' IGF svolge un'azione a livello del sistema nervoso ed assume un ruolo importante nella crescita e sviluppo delle cellule nervose. Permette di mantenere buona la comunicazione a livello delle giunture neuromuscolari, sede in cui avviene la collaborazione tra i nervi e le cellule muscolari. Il fattore IGF restituisce alle cellule più vecchie ed/ o affaticate un adeguato livello/attività consentendo al tessuto di mantenere le performance abituali.

La funzione dell'ormone hGH e quella anabolica, dipendono in maggior parte dalla produzione e presenza di IGF I. Infatti quest'ultime stimolano la crescita dei tessuti aumentandone il numero di cellule, mentre l'ormone hGH può agire nel senso di incrementare le loro dimensioni.

Il consumo di colostro da parte degli atleti può avere i seguenti effetti:

- Aumento della massa muscolare

- Riduzione dei livelli di grasso corporeo
- Migliora le prestazioni sprint
- Aumento delle prestazioni anaerobiche
- Diminuzione dell'accumulo di acido lattico
- Migliora il recupero tra i periodi di esercizio
- Incremento delle prestazioni di resistenza
- Maggiore facilità nelle riparazioni delle lesioni
- Rinforzo della funzione immunitaria

Studi recenti, su giocatori di calcio e ciclisti, hanno riportato che grazie alla presenza nel colostro dei fattori della crescita, questo aiuta non solo a bruciare grassi (metabolismo degli zuccheri) ed a costruire la massa muscolare magra (stimolazione della sintesi proteica e rallentamento della disgregazione proteica) ma, anche, ad aumentare la forza, il tono muscolare, la densità ossea, ad accelerare il tempo di recupero ed ad incrementare la resistenza e la vitalità.

Grazie a questi fattori di crescita, il colostro agisce anche sui processi accelerati di guarigione dei muscoli, dei tendini, dei legamenti ma anche sull'osteoporosi e sul tessuto nervoso.

Altri studi, riguardanti gli sciatori a cui è stato somministrato colostro ha evidenziato un minore affaticamento, un tempo di recupero più breve ed un miglioramento delle performance.

Il colostro negli atleti agisce sia sulla potenza anaerobica, ma serve anche per migliorare le prestazioni di tempo, prestazioni sprint e ridurre i tempi di recupero. Inoltre, il colostro aiuta, stimolando l'immunità, anche l'atleta più predisposto di altri a non incontrare malattie infettive, a non presentare la sindrome dell'intestino permeabile dopo intensa attività fisica, ad accelerare la guarigione di eventuali lesioni atletiche e fattore molto importante non cadere in depressione.

Obesità

Nei paesi sviluppati l'obesità deve essere considerata, in quanto può portare all'insorgenza di malattia come: ipertensione, dislipidemia, malattie cardiovascolari, diabete di tipo II e alcuni tumori specifici –R.

Grazie a degli studi, l'assunzione del colostro facilita non solo la perdita di peso, ma soprattutto, converte la massa grassa in massa muscolare.

Il colostro, quindi, è considerato un integratore capace di indurre la perdita di peso, principalmente nei soggetti adulti, grazie al suo elevato contenuto, di tre sostanze specifiche: fattori di crescita, lattoferrina e leptina.

Malattie autoimmuni

Le cause di queste malattie dipendono dallo stress, stanchezza, cambiamenti ormonali, malattie, conflitti irrisolti e molti altri. Le malattie autoimmuni sono correlate alla malattia " depressione" in quanto corpo e mente sono strettamente collegati e si influenzano a vicenda.

Ci sono sostanze naturali come le PRP componente del colostro e L-triptofano (amminoacido precursore della neurotrasmettitore serotonina) che agiscono a livello della psiche, in modo da stimolarla e bilanciarla.

Le patologie definibili "autoimmuni" che possono trovare benessere con la somministrazione di colostro sono:

- Artrite reumatoide
- Asma
- Allergie
- Lupus
- Sclerosi multipla
- Fibromi algia

Contro malattie cardiovascolari

La presenza di lattoferrina all'interno del colostro bovino, comporta l'inibizione dell'accumulo del colostro LDL ossidato a livello delle pareti arteriose e quindi la formazione di quelle placche che sono le responsabili dell'insorgenza dell'arteriosclerosi.

Contro la sindrome di affaticamento cronico (cfs)

Questa patologia non è ancora ben conosciuta, la sua manifestazione avviene tramite spossatezza, apatia, depressione, perdita di memoria e concentrazione, febbre lieve, mal di testa, etc. colpisce di più le donne degli uomini. Le cause ipotizzate sono da virus, l' Epstein- Barr (EBV) appartenente alla stessa famiglia del virus della mononucleosi. Tale virus può agire a livello del sistema immunitario e causare sensazione di spossatezza.

Per cui agli individui colpiti da EBV , può essere utile la somministrazione di colostro bovino sia per la sua generica attività immunostimolante sia per quella antivirale.

Azione anticancerogena

Le patologie neoplastiche rappresentano un campo dove la ricerca ha ancora molto da studiare, ma si può pensare al colostro bovino come sostanza di prevenzione. In quanto il mantenimento di un ambiente intracellulare equilibrato e salubre rappresenta il presupposto di partenza per lo sviluppo di efficaci meccanismi di difesa. Infatti sappiamo che il colostro bovino proprio grazie ai suoi componenti è in grado di aumentare le difese naturali anche nei confronti dell'insorgenza di tumori.

Capitolo 2

In questo capitolo verrà confrontato il colostro bovino, nonché colostro presente nell' integratore alimentare " Colostrum Plus", che tratteremo nei prossimi capitoli, con colostro di equino, ovino,colostro materno e un breve accenno al latte materno.

2.1 COLOSTRO EQUINO

Nel puledro il colostro deve essere assunto nelle prime 24 ore dal parto, in quanto l'intestino del puledro entro le 24 ore è dotato di "permeabilità", cioè dalla presenza di enterociti all'interno della parete dell'intestino tenue. La quale assorbe le proteine attraverso pinocitosi. Questa capacità di assorbire grandi molecole proteiche dopo le 24 ore viene persa, in quanto le immunoglobuline trasportate dal colostro verranno divise dagli enzimi proteolitici all'interno dell'intestino nelle loro rispettive componenti aminoacidiche.

Il colostro di cavalla, presenta un sapore che può ricordare quello del latte di cocco, viene principalmente consumato nelle Repubbliche Sovietiche. Il colostro equino presenta delle caratteristiche comuni sia al colostro bovino sia a quello umano.

Infatti dalle proprietà chimico-fisiche del colostro di cavalla si può notare: che ha un contenuto di colesterolo e grassi che è circa un terzo rispetto a quello bovino. Il rapporto fra acidi grassi insaturi e saturi è di 1,32 contro 0,45 per il latte di vacca, mentre il rapporto tra polinsaturi e monoinsaturi è di 0,83 rispetto i 0,08 per il colostro bovino. La frazione proteica è composta da sieroproteine per circa il 50% ed un contenuto elevato di lisozima, pari al 11%.

Il colostro di cavalla presenta un elevato contenuto di vitamina C ed bassi valori di Sali minerali.

I componenti presenti nel colostro equino sono del tutto uguali a quelli presenti in quello bovino, l'unica delle differenze è la concentrazione con cui si presentano. Gli elementi che all'interno del colostro equino hanno differenza sono:

le **immunoglobuline** sono identiche a quelle presenti nel colostro bovino, quindi parliamo di: IgG, IgA, IgM. Ad eccezione delle IgA, che presentano valori che tendono ad aumentare, in quanto il loro ruolo è quello di proteggere la mucosa intestinale, questa loro azione permette di ridurre l'insorgenza di diarree perinatali, causa spesso di mortalità.

Le IgG e IgM diminuiscono drasticamente nel tempo, già dopo sei ore dal parto viene dimezzata la concentrazione delle IgG, riducendosi dopo otto ore dal parto dal 20 al 40% e dopo diciotto ore dal 5 al 25%.

Epidermal growth factor, nel colostro equino sono inferiori rispetto a quello bovino, hanno una concentrazione intermedia tra il valore del colostro umano e bovino. Mentre le TGF- β sono presenti in concentrazione al pari di quello bovino.

contenuto in acidi grassi e vitamine del colostro

Il colostro di cavalla presenta delle notevoli differenze rispetto a quello vaccino in termini di concentrazione di acidi:

ACIDO	CONCENTRAZIONE (in più rispetto al latte vaccino)
dodecanoico	2.1
decanoico	3.1
linoleico	4.9
octanoico	9.6
linolenico	224

Mentre, nel colostro equino la presenza di un contenuto vitaminico è molto elevata soprattutto per quanto riguarda la vitamina A,D3,C, rispetto ai valori che si presentano nel colostro bovino. Per quanto riguarda la vitamina E è presente alle stesse concentrazioni in entrambi i colostri.

Contenuto in Sali minerali

Il colostro equino ha un residuo secco compreso al 0,2 e 0,7, molto basso rispetto alle altre specie.

<u>ELEMENTO</u>	<u>CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g}/\text{kg}$)</u>
calcio	483-1350
fosforo	216-1205
magnesio	29-118
sodio	73-237
potassio	303-990

Contenuto in leptina

Proteina prodotta dagli adipociti e ha un peso di 16 KDalton.

La sua funzione è di modificare il metabolismo e l'accumulo di grassi

E' presente nel latte umano e si suppone possa esercitare effetti biologici nel neonato sia sul tessuto adiposo che di regolazione dell'appetito.

La leptina si trova in concentrazione elevata nel colostro fin dal quarto giorno di lattazione con un rapporto inverso fra la sua concentrazione ed il contenuto di acidi grassi (valori riscontrati 9 $\mu\text{g}/\text{l}$ con tenore lipidico non superiore a 7 μg per litro)

il colostro di cavalla a differenza degli altri colostri ha un **contenuto in proteine ed azoto non proteico**. Contiene più del 10% di proteine, le quali sono rappresentate soprattutto da immunoglobuline. Le caseine invece sono presenti nella maggior parte dei casi in quantità inferiore al 50%

Il colostro di cavalla si distingue dagli altri in quanto contiene una forte quantità di azoto non proteico in forma di amminoacidi liberi. La frazione peptonica del latte di cavalla si aggira fra 0.16 e lo 0.19%.

Dopo il periodo colostrale, la frazione proteica del siero di latte di cavalla è costituita dall'11-21% di immunoglobuline, dal 2-15% di sieralbumine, dal 26-50% di lattoalbumine ed dal 28-60% di lattoglobuline.

Il latte di cavalla contiene dei componenti azotate non proteiche tra cui: urea, peptidi, aminoacidi liberi, aminozuccheri, creatinina, creatina, acidi nucleici e altri composti ad alto peso molecolare.

Il contenuto proteico del latte di cavalla diminuisce all'aumento del contenuto calorico del cibo ingerito. Il contenuto minerale del latte di cavalla è inferiore a quello di altri animali per una percentuale di ceneri minerali comprese fra 0.2 e 0.7%.

Utilizzi:

viene somministrato ai neonati prematuri in quanto molto simile a quello materno, ai soggetti debilitati ed operati, negli stati post-epatici e post-infettivi, nelle ulcere croniche, nel tifo e paratifo.

Molte di queste qualità son dovute da un elevato contenuto in lattosio che si avvicina a quello umano. Questa ricchezza permette di favorire la crescita dei lattobacilli intestinali sono favorevoli alla associazione *lattobacillus acidophilus + bifidobacterium bifidus*, ma anche all'associazione di lieviti e batteri lattici come per esempio: *candida*.

2.2 COLOSTRO UMANO

Il colostro umano è considerata la sostanza pre-latte, prodotta dal seno materno di qualsiasi specie (dai mammiferi agli umani). Prodotta nelle prime 24 ore dal parto, tra le 24-48 ore prende la denominazione di latte di transizione e dopo le 48 ore diventa latte. È digeribile e fonte energetica per il neonato nei primi giorni di vita.

Alcuni studi recenti, condotti in laboratorio hanno riportato che le concentrazioni dei fattori di crescita e di quelli immunitari del colostro bovino sono identiche a quelli presenti nel colostro umano, solamente che il primo presenta dei valori più elevati:

di **immunoglobuline IgG**, nel colostro umano sono pari al 2% mentre in quello bovino sono pari al 86%.

Mentre il colostro umano ha un elevato valore di IgA, immunoglobuline che si depositano nelle mucose, in particolare nelle mucose intestinali e respiratorie formando una barriera. Esse sono specifiche per l'ambiente in cui vive la madre e in seguito il neonato, il quale inizierà a produrre autonomamente le proprie dopo i primi 2 mesi. Inoltre, è ricco di **vitamine** liposolubili, A e K, importanti per la prevenzione dell'emeralopia (perdita della visione notturna) e della malattia emorragica.

Il colostro viene prodotto in piccole quantità, adatte sia al minuscolo stomaco del neonato che ai suoi reni, ancora incapaci di gestire grandi quantità di liquidi.

Dopo le prime 24 ore nelle donne incinte viene a prodursi **il latte di transizione** ha una composizione e delle proprietà intermedie tra quelle del colostro e quelle del latte maturo. È un latte che presenta elevate concentrazioni di lattosio, lipidi e vitamine liposolubili mentre la produzione delle IgA diminuisce.

Nelle due settimane dopo il parto avviene la formazione del **latte maturo**, ha una colorazione più bianca, opalescente e di consistenza fluida viene prodotto in maggiori quantità e con più regolarità in modo da rispondere alle esigenze del neonato. Il contatto tra quest'ultimo e il seno della madre fa sì che si venga a creare un buon rapporto tra i due anche sul piano psicologico.

La sua composizione e il suo volume variano in base all'alimentazione della madre, a seconda del momento della giornata, soprattutto per il contenuto di grassi. Difatti da recenti studi, possiamo vedere una variazione di concentrazione delle:

immunoglobuline IgA dal colostro, in cui sono presenti in elevate concentrazione, ad una riduzione di 1/5 nel latte di transizione ed infine ad un'ulteriore riduzione nel latte maturo. Nel quale rimangono costanti per tutto il periodo di allattamento. Finito questo periodo viene a diminuire la

concentrazione di IgA ma aumenta la quantità di latte che il neonato assume.

Lisozima è maggiore rispetto al latte vaccino. Aumenta durante il periodo di allattamento, raggiungendo il massimo a sei mesi, protegge il lattante che inizia l'alimentazione complementare e incomincia a muoversi da solo.

Vitamine nel latte umano sono presenti sia vitamine liposolubili (A,D,E K) sia idrosolubili (B, C). La quantità di vitamina nel latte materno è variabile e influenzata dalla dieta materna sia in gravidanza che in allattamento.

La vitamina A, ha concentrazioni inferiori rispetto alle concentrazioni presenti nel colostro bovino, mentre la vitamina E presenta concentrazioni maggiori rispetto alle concentrazione presenti sempre nel colostro bovino.

Capitolo 3

Scopo della tesi

Durante il mio percorso di studi all'Università di Padova ho scelto di fare un'esperienza di tirocinio presso l'azienda **Nova Salus Fitolab**. Laboratorio conto terzi, di produzione di integratori alimentari, che crede nel mondo naturale e che collabora con medici, farmacisti ed erboristi motivati nello studio e nell'impiego di nuove formulazioni per la cura di patologie.

L'azienda mi ha offerto la possibilità di collaborare allo studio: **“microflora intestinale, disbiosi e infiammazione cronica dell'intestino: quali le possibilità terapeutiche in età pediatrica.”** Condotta dalla Dott.ssa Lorenzetti¹, specializzata in pediatria.

Le motivazioni che ci hanno motivato a svolgere questo studio a svolgere questo studio si basano sul fatto che lei crede nella centralità dell'intestino soprattutto per quanto riguarda la sua attività immunologica e crede che potenziare e preservare le difese immunitarie in età pediatrica sia la migliore arma che si abbia per tutte le infezioni ricorrenti, le intolleranze e le allergie (80% dei problemi per cui i suoi pazienti si rivolgono a lei).

Prima di spiegare lo svolgimento dello studio bisogna specificare che, l'apparato digerente è considerato il luogo dove è presente una complessa interazione tra il microbiota intestinale (rappresentato da circa 10¹⁴ specie batteriche, con più di 150 volte il contenuto genetico umano) e l'ospite. L'apparato digerente è il più importante organo linfatico del

¹ la dott.ssa Lorenzetti ha conseguito una specializzazione in PEDIATRIA nel 1996, poi si è perfezionata in TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

- Dopo aver fatto master internazionali nell'ambito della GENETICA CLINICA, si è occupata per più di 10 anni lavorando presso l'ospedale di Mantova
- Dopo essersi perfezionata in NEUROLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA, si è occupata principalmente di bambini con ritardo mentale e disturbi del comportamento
- Nel 2005 ha conseguito il diploma di animatore di formazione presso la sede IREF di Milano
- Quindi è stata responsabile provinciale per la formazione pediatrica della provincia di Mantova fino al 2010, ora per la provincia di Brescia
- Dal 2013 è coordinatore scientifico del provider nazionale ECM I.C.P. Srl 3981
- Si è diplomata alla scuola triennale di Omeopatia Omotossicologia e Medicine Integrate a Milano e successivamente ha frequentato l'anno complementare per la Pediatria
- Ha seguito il Master annuale per la FLORITERAPIA di BACH
- Si è diplomata al Master di I livello in MEDICINA SISTEMICA
- Ha seguito numerosi corsi di fitoterapia, Master di I livello in Nutrizione Vegetariana!

corpo umano. Il sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT, Gut-associated Lymphoid Tissue) e le potenti stimolazioni antigeniche legate agli antigeni alimentari e microbiologici.

La normale microflora intestinale rappresenta un insieme complesso, dinamico e diversificato di microrganismi che vivono nel tratto intestinale. Tra la normale microflora e l'organismo ospite, di solito, si stabilisce una relazione simbiotica reciprocamente benefica, la quale prevede che l'ospite fornisce nutrienti essenziali alla sopravvivenza del microbiota. Quest'ultimo svolge molteplici ruoli nella nutrizione e sviluppo dell'ospite.

La colonizzazione dell'intestino umano da parte del microbiota inizia già da quando l'essere umano è piccolo; dopo l'insediamento iniziale e durante il primo anno di vita la composizione di microrganismi è abbastanza semplice e varia da individuo a individuo, arrivando alla stabilizzazione definitiva in età adulta.

Alcuni studi effettuati sul microbiota intestinale hanno permesso di descrivere quali particolari batteri colonizzano l'intestino essi fanno parte principalmente: *phylum dei Firmicutes*, dei Batterioidi e degli Actinobatteri, di solito benigni o benefici. Il loro insediamento è molto eterogeneo per cui i microrganismi del lume intestinale differiscono da quelli che aderiscono o si insinuano nella mucosa o si trovano in prossimità dell'epitelio; inoltre, anche il microbiota del digiuno differisce da quello dell'intestino grasso.

La microflora subisce dei cambiamenti in base alla dieta, al profilo genetico/epigenetico, della funzione immuno-metabolica e dello stile di vita.

La microflora intestinale permette la funzionalità dell'intestino, in particolare:

- Lo sviluppo del sistema immunitario associato alla mucosa,
- L'assorbimento di macromolecole complesse,
- La sintesi di aminoacidi
- Vitamine
- La protezione dai microrganismi patogeni

Se e quando l'equilibrio di queste specie viene alterato, esse mostrano

un'alterazione nel controllare la loro crescita con il conseguente sviluppo in modo sovrapposizionato di una o più specie: questo squilibrio viene detto **disbiosi**.

Nella diagnosi della disbiosi, un ruolo fondamentale è svolto dal pediatra che grazie alla sua formazione qualificata, alla sua abilità nel comprendere le analisi cliniche e alla sua conoscenza in ambito nutrizionale, dietetico, nutraceutico, fitoterapico. Ma soprattutto sulla base di quanto riportato dal paziente deve riuscire ad individuare tale disfunzione per prevenire future patologie intestinali e per aiutare i suoi piccoli pazienti a imparare a gestirla in modo che questi non si affidino a soluzioni fai da te, rimedi non adeguati o a persone non competenti.

3.1 sviluppo studio

Oggetto dello studio sono stati i pazienti in età pediatrica ed ha iniziato ad analizzare lo stile di vita degli stessi, così a individuare alcune caratteristiche quali:

- Costante adattamento allo stress
- Cattive abitudini alimentari
- Bassa densità nutrizionale
- Cibi "fast" e di bassa qualità
- Bioritmi alterati di assunzione

Tutto ciò induce al fenomeno della disbiosi che nel tempo si può trasformare in molte patologie croniche. Questo comporta che molti più pazienti afferiscono agli ambulatori, presentando patologie di difficile inquadramento diagnostico e di complicata gestione terapeutica.

I sintomi della disbiosi sono elevati:

- Cattiva digestione (la flora batterica produce enzimi digestivi)
- Stitichezza o diarree frequenti
- Meteorismo
- Colon irritabile
- Suscettibilità alle infezioni
- Diminuzione delle difese immunitarie (la flora batterica produce anticorpi)
- Aumentata probabilità di micosi nell'intestino (candidosi)
- Vaginiti, cistiti nella bambina adolescente

- Stanchezza (la flora batterica produce vitamina B)
- Disturbi di carattere generale: nervosismo, ansia, disturbi del sonno, cambiamenti dell'umore.

3.1 Pazienti

I pazienti sono bambini di età compresa tra i 2 e i 14 anni, giunti all'osservazione del pediatra curante per sintomatologia riconducibile a disbiosi.

3.4 metodo di analisi

La diagnosi viene effettuata da una valutazione clinica:

- Esame chimico-fisico feci
- Esame batteriologico, micologico, parassitologico feci
- Sangue occulto feci
- Calprotectina fecale

Può essere effettuata anche una valutazione anamnestica del paziente attraverso la ricerca di cataboliti delle diverse specie batteriche nelle urine. Tale metodo prevede che a tutti i bambini venga effettuato il dosaggio dei metaboliti urinari completo (M.O.U, profilo batterico e fungino) per una conferma diagnostica. Il prelievo urinario viene normalmente effettuato a domicilio con le prime urine del mattino, con un kit di raccolta; quest'ultimo è composto da un **flacone** per urine contenente un conservante in polvere, (il quale dovrà essere ben riempito e chiuso ermeticamente), che dovrà riportare nome, cognome, sesso e data del prelievo. Successivamente, il flacone sarà inserito all'interno del **sacchetto E3 cortex** che a sua volta verrà chiuso. Nella tasca esterna del sacchetto dovrà essere posta la **richiesta di analisi** correttamente compilata. Infine, il tutto viene posto nella **scatola di trasporto**, con il relativo documento di trasporto debitamente compilato per l'invio. I risultati del M.U.O verranno riportati in tabelle in base al substrato in cui si possono sviluppare i vari microrganismi:

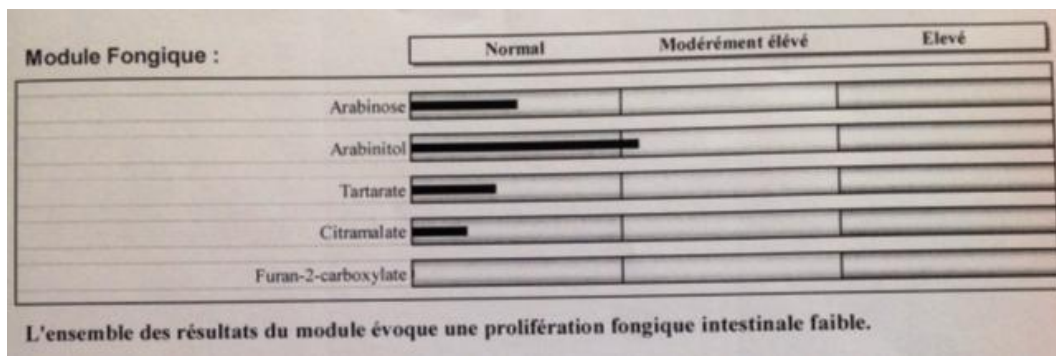


Tabella 1: Microrganismi Fungini

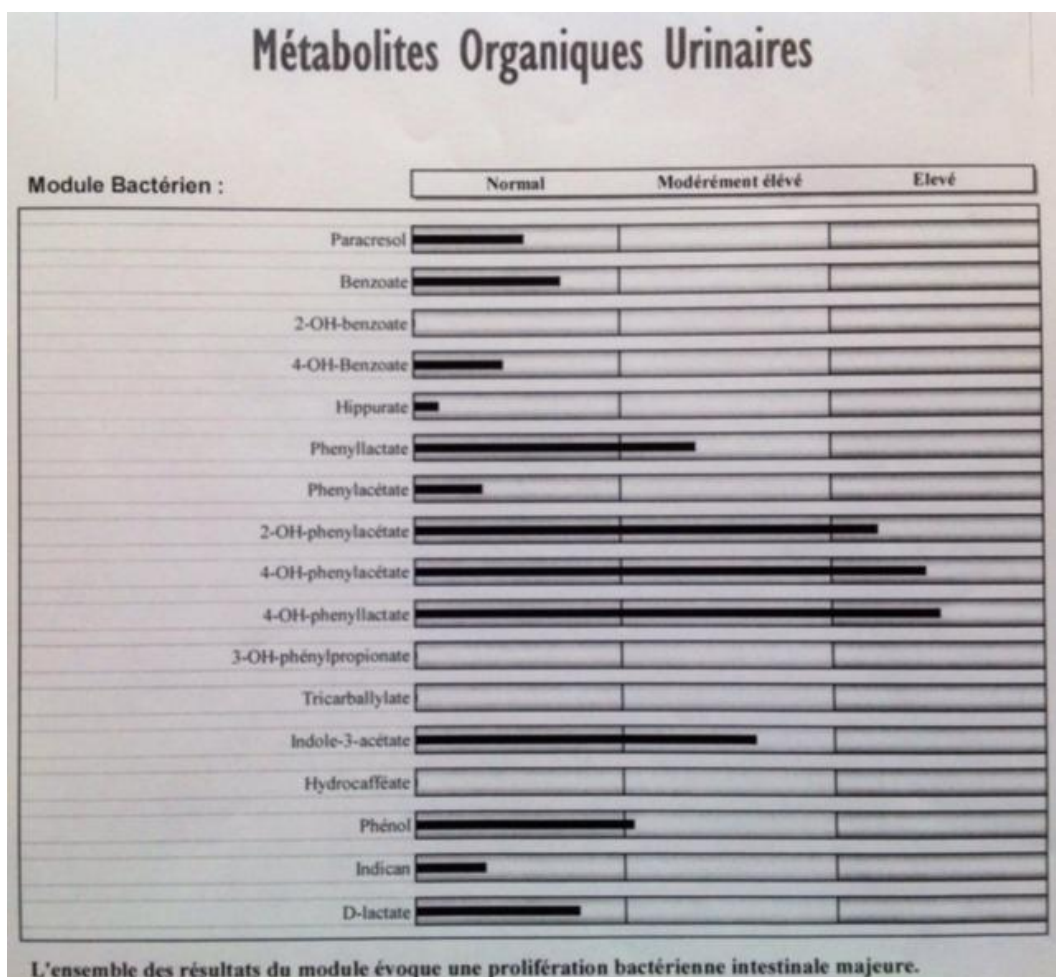


Tabella 2: Microrganismi Batterici

Nella tabella seguente viene riportata la correlazione tra il substrato e la specie di patogeno a cui corrispondono. Paragonandola alle tabelle sopra citate si può notare che in presenza di funghi non c'è proliferazione degna di nota, mentre elevati valori di microrganismi batterici identificano presenza di clostridi intestinali.

MICRORGANISMI FUNGINI

Arabinosa	<i>Candida (agudo)</i>
Arabinitol	<i>Candida (agudo)</i>
Tartrato	<i>Candida (crónico)</i>
Citramalato	<i>Sacharomyces</i>
Furan-2-carboxilato	<i>Aspergillus</i>

MICRORGANISMI BATTERICI

Para-cresol	Molto tossico
Benzoato	Disintossicato dalla fase II del fegato
2-OH-Benzoato	<i>Clostridium</i>
4-OH-Benzoato	<i>Clostridium</i>
Hipurato	Glycine coniugazione
Fenil lactato	<i>Clostridium</i>
Fenil acetato	<i>Clostridium</i>
2-OH-fenil acetato	<i>Clostridium</i>
4-OH-fenil acetato	<i>Clostridium</i>
4-OH-fenil lactato	<i>Clostridium</i>
3-OH-fenil propionato	<i>Clostridium</i>
Tricarbollato	Déficit de Mg
Indol-3-acetato	<i>Clostridium</i>
4-OH-hipurato	Metabolismo di aspartame
Fenol	<i>Clostridium</i>
Indol	<i>Clostridium</i>
D-lactato	Indicatore di fermentazione o putrefazione

Nel caso in cui la disbiosi venga diagnosticata il paziente verrà sottoposto a terapia che varierà da soggetto a soggetto, ma che comprenderà i seguenti passaggi:

1. Sospendere il carico tossico e/o allergico
2. Sopprimere la flora patogena
3. Stimolare la digestione enzimatica
4. Sanare le lesioni mucosali
5. Sviluppare flora flogistica
6. Sostenere l'evacuazione e la detossificazione

Oltre a tale dieta, potranno essere utilizzati i seguenti prodotti:

1. Colostro plus, cps apribili
2. Xeolint cp o EQ permax cp
3. Xeoderm polvere: zeolite attivata e colostro
4. Linusan, semi di lino
5. Regenerative sciroppo, erba orzo
6. Immunosol sciroppo
7. Desmodio liquido

Infine, possiamo dire che lo scopo definitivo dello studio è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità d'uso dei prodotti sopraelencati in soggetti di età pediatrica. Quindi verranno valutate le variazioni dei sintomi nel corso della terapia e al suo termine.

3.5 tre integratori: Colostro plus, Xeolint e Xeoderm polvere

Ora vediamo in dettaglio tre dei prodotti utilizzati in questo studio:

3.5.1 Colostrum plus



Colostro plus: integratore alimentare a base di colostro bovino.

3.5.2 Xeolint



composizione prevede che in ogni capsula sia presente 70mg di **colostro bovino**, *Lactobacillus acidophilus* 32.65 mg (gram +).

probiotici: *Lactobacillus rhamnosus* 6.70mg, *Lactococcus lactis* 9.55mg, *Bifidobacterium longum* 9.55 mg, *Bifidobacterium bifido* 3.85, *Bifidobacterium breve* 6.70mg,

amminoacidi: L- Glutamina 50 mg, L- Metionina 1 mg.

Infine presenta zeolite (clinoptilolite)150mg e gelatina come rivestimento della capsula. Non ha la presenza di eccipienti.

La **somministrazione** avviene in caso di patologie come:

- alterazione delle permeabilità intestinale,
- diarree di origine batterica,
- meteorismo,
- infezioni batteriche e micosi,
- intossicazioni da metalli pesanti,
- stabilizzazione e regolazione dell'attività dell'apparato digerente con eliminazione o recupero da alterazioni o sintomi quali pirosi e ulcere duodenali.

Può essere assunto per via orale ed indipendentemente dai pasti. Ma è consigliata la sua assunzione per avere una maggiore efficacia prima dei pasti.

Controindicazioni e interazioni con altri medicinali

La tossicità orale acuta, sub-cronica e cronica della zeolite è stata studiata nei topi e nei ratti. Lo studio si è svolto aggiungendo la zeolite nel cibo, gli animali sono stati monitorati:

- per un mese, per la tossicità acuta, 3 mesi per la tossicità sub cronica, per 6 mesi per la tossicità cronica.
- I parametri valutati: modificazione fenotipiche, cambi di comportamento, la sopravvivenza, variazioni di peso, consumo di acqua, parametri serico-ematologici (globuli rossi, leucociti, piastrine, amato critico,

emoglobulina, glucosio, fosfatasi alcalina, amino transferasi aspartato, e alanina, bilirubina, fosforo inorganico, calcio, dopo i 1-3-6 mesi).

- Nelle urine si valutarono: glucosio, proteine, urobilinogeno, bilirubina, nitriti eritrociti, leucociti, pH.
- Analisi istologica del fegato, milza, reni, cervello, polmoni, muscoli, miocardio, pancreas, timo, testicoli, ovaie, vasi linfatici, linfonodi, encefalo, stomaco, duodeno: non sono state osservate modificazioni significative.
- La carcinogenicità: ha avuto risultati negativi.
- Non ci sono interazioni farmacologiche tra la zeolite, tetracicline o il cloramfenicolo, antibiotici che sono usati normalmente in pazienti affetti da enterobatteri come Vibrio colera sierotipo 01.
- Può essere somministrata contemporaneamente con metronidazolo e sulfametossazolo, senza che si perdino gli effetti farmaceutici individuali.
- I test in vitro hanno rilevato bassi valori di assorbimento di aspirina, teofillina, propranololo e fenobarbital.
- Non esiste nessuna tossicità e teratogenicità della zeolite assunta durante la gravidanza e allattamento.

Effetti indesiderati

Nessuno conosciuto, neanche in sovradosaggio.

Informazioni tecniche sulla zeolite

La zeolite è un minerale di origine vulcanica, un idrato di alluminosilicato, comprendente: idrogeno, zolfo, alluminio e silice. Nel 1922 è stata la prima volta in cui la zeolite è stata usata nell'uomo in Giappone come additivo ai prodotti farmaceutici, cosmetici e alimentari. Grazie alla zeolite possono essere eliminate con l'assorbimento sostanze come l'ammoniaca, tossine batteriche e sostanze nocive che possono essere presenti durante il processo digestivo. Mentre dal punto di vista cosmetico la zeolite aiuta ad eliminare le tossine batteriche e le scorie attraverso i processi rigenerati dell'epidermide. Numerosi studi evidenziano come la zeolite assorbe le tossine, forma le basi di farmaci anti-diarroici. Ad esempio uno studio condotto in 432 pazienti con diarrea acuta, dovuta da intossicazione

alimentare sono stati trattati con zeolite e nel 75.6% dei pazienti ricoverati la diarrea si è risolta nelle prime 24 ore mentre il rimanente 24.5% in 12 ore.

La zeolite è nota per catturare le tossine e formare complessi molto stabili. Di micotossine si conoscono diverse famiglie (*Aspargillus*, *Fusarium* ecc...), ma le più conosciute sono le aflatossine. La capacità della zeolite di assorbire le aflatossine è stata valutata in studio condotto nella dieta di quaglie cinesi, si è notato che con l'aggiunta di zeolite nella dieta delle quaglie si è ridotto significativamente l'effetto della tossina sul consumo del cibo, guadagnando, così il peso e non si è verificata la mortalità.

Caratteristiche chimico-fisiche

Le piccole particelle delle zeolite penetrano nel tratto gastrointestinale e partecipano a:

- Spostamento del valore del pH (una diminuzione delle cellule tumorali con pH basso può avere effetti antitumorali); possibile inclusione di processi di ossidazione mitocondriale, effetto di Bohr (rilascio di molecole di ossigeno da parte dell'emoglobina, quando essa è influenzata dalla concentrazione di CO_2 e H_+)
- Trasferimento selettivo di amminoacidi, peptidi, nucleotidi
- Variazioni della pompa sodio-potassio dovute agli scambi ionici combinanti, per l'assorbimento delle particelle piccole di zeolite sulle membrane cellulari
- Interazioni di recettori cellulari, con influenze dei processi interni alle cellule
- Difesa antitumorale dell'organismo per blocco dei carbocationi e radicali liberi. È possibile che la zeolite partecipi al processo catalitico degli agenti cancerogeni.
- Trasferimento sinergico delle molecole bioattive

Caratteristiche antiossidanti

Uno studio condotto in 120 pazienti, in 14 mesi ha riportato:

- L'attività antiossidante della zeolite è già attiva dopo 3-5 mesi dall'assunzione
- Un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti, con un adeguata risposta alla terapia farmacologica

- Nelle infezioni virali, c'è stato un abbassamento della viremia, in pazienti affetti da epatite C si è riscontrata la rigenerazione degli epatociti e scomparsa del virus.

In conclusione, dagli studi effettuati si può concludere che la zeolite è un potente antiossidante, migliora l'efficacia della terapia ed riduce il periodo di recupero delle malattie gravi.

3.5.3 Xeoderm polvere



Composizione: zeolite (clinoptilolite) polvere 40 g,
Colostro Bovino polvere 10 g.

Somministrazione:

- azione lipolitica, aumenta il glicerolo
- azione antiossidante.

Modalità di utilizzo:

- Sulla cute e capelli per combattere le problematiche sovraesposte, nello specifico: per applicazioni su capelli per combattere dermatiti, combattere la forfora, rinforzare la fragilità di essi.
- Maschera per il viso e trattamento locale

3.5.4 IMMUCOL

Integratore alimentare composto:



- Colostro biologico, liofilizzato, delipidato
3,5 g
- Latte di giunta pastorizzato, liofilizzato 3 g
- Miele biologico 100g
- Acqua depurata
- Tisana vaniglia

Inoltre, nello studio che verrà riportato nel capitolo 5 sono presenti altri tre integratori alimentari, non contenenti colostro che grazie al loro contenuto permettono di aiutare le problematiche causate dalla disbiosi.

3.5.5 Linusan



Contiene semi di lino spaccati meccanicamente e conservati sotto gas inerte. I semi di lino provengono dalla pianta comunemente chiamata lino, dal nome botanico *Linum Usitatissimum L.*, famiglia: Linacee, le parti utilizzate: i semi. Vengono raccolti prima della loro maturità. Normalmente le piante di lino si trovano nelle zone con un clima temperato e tropicale.

I semi di lino contengono acido alfa-linolenico.

3.5.6 EQ Permax capsule



Composizione: L- glutammina 300mg, probiotici:

- *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*
- *Bifidobacterium breve*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactococcus lactis susp. Lactis*

Hordeum vulgare 30 mg, Aloe vera 18 mg, Zinco gluconato 5 mg.

3.5.7 Desmodio cps o liquido



Pianta medicinale utile nel coadiuvare la fisiologia funzionale epatica.

Composizione: saponosidi triterpenici (soja saponine 1 e 3), molecole derivate dalla chimoleina, betafeniletalanina, alcaloidi indolici, derivati sterolici.

Capitolo 4

Apparato digerente

4.1 gli organi dell'apparato digerente

La bocca e la faringe: nella cavità orale il cibo viene sottoposto al processo di masticazione. Grazie a questo processo il cibo viene ridotto in piccoli pezzi e mescolato con la saliva e fatto diventare bolo. La saliva prodotta dalla ghiandole salivari contiene un enzima (l'amilasi salivare) e una ghiandola lubrificata (mucina). È molto importante il compito svolto dalla saliva, perché ha la capacità di facilitare la digestione e la deglutizione, tenere umido il cavo orale, sciogliere le molecole che devono stimolare le papille gustative, mantenere puliti la bocca e i denti, facilitare i movimenti della lingua e delle labbra.

Tutto questo meccanismo da inizio ai processi digestivi. Tramite la deglutizione il cibo viene spinto nell'esofago.

L'esofago: è considerato il canale alimentare che permette il trasporto di liquidi e solidi dal cavo oro-faringeo allo stomaco, viene suddiviso in tre parti in base alle parti anatomiche incontrate nel suo decorso: cervicale, toracica e addominale.

L'esofago ha due funzioni:

1. Respinge il bolo alimentare grazie alla contrazione ordinata e coordinata della muscolatura liscia innescata sia dall'alto della deglutizione, sia dalla distensione delle pareti esofagee durante il passaggio del cibo.
2. Azione anti-reflusso.

Lo sfintere cardiaco, presente nella parte terminale dell'esofago, impedisce il passaggio del succo gastrico all'interno dell'esofago.

Nel neonato lo sfintere cardiaco non è ben sviluppato e questo spiega perché essi sono a maggior rischio di comparsa di reflusso gastro-esofageo.

Stomaco: è la parte del tubo gastroenterico che all'arrivo del cibo dà inizio ai processi digestivi. La mucosa gastrica produce acido cloridrico, muco, enzimi, i quali agendo sul cibo ingerito danno origine al chimo, composto in cui gli elementi possono essere assorbiti (amminoacidi, acidi grassi, glucosio). Inoltre un'altra sostanza prodotta della mucosa gastrica è il fattore intrinseco gastrico, una proteina indispensabile che permette l'assorbimento della vitamina B₁₂ a livello dell'intestino tenue.

Lo stomaco è suddiviso in cardias, fondo, corpo, antro e piloro.

Il cardias e il piloro, funzionano come due valvole impedendo il passaggio del cibo rispettivamente dallo stomaco all'esofago e dal duodeno allo stomaco. Se avviene una alterazione della valvola del cardias compare il reflusso gastro-esofageo, che può complicarsi e diventare esofagite, mentre un'alterazione della valvola del piloro può comportare un reflusso duodeno-gastrico con gastrite. L'ipertrofia della muscolatura dello sfintere pilorico è determinata nella stenosi ipertrofica del piloro, una patologia del neonato, dovuta all'impossibilità del chimo di raggiungere lo stomaco.

L'intestino tenue: è caratterizzato da tre parti: duodeno, digiuno e ileo. La sua funzione è quella di completare il processo digestivo iniziato nello stomaco e l'assorbimento dei principi nutritivi: amminoacidi, glucidi, acidi grassi, vitamine, sali minerali, acqua.

Il chimo proveniente dallo stomaco si mescola nel duodeno e nel tenue con la bile, il succo pancreatico e il secreto delle cellule della mucosa.

Gli enzimi digestivi vanno ad agire sui principi nutritivi dando così una progressiva liberazione di essi i quali successivamente verranno assorbiti. I processi di assorbimento avvengono tramite il trasferimento attivo dei principi attivi dal lume intestinale al torrente circolatorio grazie ai sistemi di trasporto presenti nelle cellule della mucosa digiuno-ileale.

L'intestino crasso: è suddiviso in: cieco, appendice, colon (a sua volta diviso in ascendente, trasverso, discendente, sigmoideo) e dal retto. Il compito dell'intestino crasso è quello di completare l'assorbimento dei liquidi presenti nel lume intestinale in modo da ridurre il volume fecale giornaliero. Ciò che rimane del chimo nell'ileo passa, tramite la valvola ileo-cecale, nell'intestino crasso. La valvola ileo-cecale si rilassa ad ogni contrazione e impedisce il reflusso del chimo nel ileo.

La mucosa del colon ha una grande capacità di assorbimento che non si limita solo all'assorbimento dell'acqua e sodio ma permette l'assorbimento anche di altre

molecole come ad esempio i farmaci. Per questo è considerata anche una modalità di somministrazione.

La mucosa dell'intestino crasso, produce solo muco che permette di facilitare il transito e l'espulsione delle feci.

Alla nascita l'intestino crasso è sterile; subito dopo viene colonizzato da una flora costituita da batteri aerobi, anaerobi e da miceti. Quest'ultimi instaurano un rapporto di simbiosi con l'organismo in quanto utilizzano i residui dei principi attivi (provenienti dal processo digestivo) e in cambio producono vitamine (vitamine K, acido folico e altre vitamine del gruppo B) utili all'organismo. Inoltre, i batteri sono responsabili delle caratteristiche delle feci: il colore bruno (per ossidazione dei pigmenti biliari), i gas del flatulenza e il pH acido (per fermentazione dei carboidrati), l'odore (per decomposizione degli aminoacidi).

Il transito del chimo rimanente nel colon da origine alle feci che si raccolgono nel retto. Le feci sono composte per il 75% da acqua e per il 25% da solidi come cellulosa ed altre fibre digeribili, sostanze inorganiche come calcio e fosfati, grassi, cellule di desquamazione della mucosa, muco ed enzimi digestivi. L'espulsione delle feci è controllata dall'attività dello sfintere anale il cui rilasciamento è determinato dalla distensione delle pareti rettali e da stimoli volontari.

Fegato e colecisti: è la ghiandola più grande dell'organismo e svolge molte funzioni, tra cui la produzione della bile, quest'ultima è costituita da acqua (97%) e da altre sostanze:

- pigmenti biliari: sono prodotti dalla scissione dell'emoglobina e sono responsabili del colore giallo-oro della bile.
- Sali biliari: vengono secreti dalla cellula epatica e hanno il compito di favorire la digestione dei grassi introdotti con il cibo e l'assorbimento degli acidi grassi e delle vitamine liposolubili.
- colesterolo,
- acidi grassi,
- fosfati alcalini

la bile è secreta dal fegato nei canalicoli e dotti intraepatici e passa tramite il coledoco nelle colecisti, che funziona da serbatoio e dove si concentra per il riassorbimento di acqua. Il coledoco comunica con il duodeno tramite lo sfintere di Oddi, normalmente è chiuso ma grazie alla presenza dell'ormone colecistochinina si rilascia quando il cibo arriva nel duodeno.

Un'altra funzione della colecistochinina è l'induzione alla contrazione della parete della colecisti.

Altre funzioni del fegato:

- Eliminazione di ormoni, di farmaci o altre sostanze tossiche presenti nel sangue
- La regolazione del metabolismo glucidico, proteico e lipidico
- Deposito di glicogeno
- Vitamine del gruppo B, D e oligominerali
- Sintesi di proteine nel sangue come: albumina, fibrinogeno, i fattori della coagulazione ed altre globuline.

Pancreas: è una ghiandola costituita da una testa a contatto con il duodeno, un corpo e una coda. È formata da due componenti, una è la componente a secrezione esocrina: produce degli enzimi fondamentali per i processi digestivi, mentre l'altra componente è a secrezione endocrina: produce l'insulina, ormone fondamentale per la regolazione del metabolismo glucidico. La parte esocrina forma delle strutture ad acino che vengono drenate da un sistema di dotti confluenti nel dotto pancreatico (o di Wirsung). Il tratto terminale di quest'ultimo si fonde con il coledoco a livello della parete duodenale. La parte endocrina è costituita da isolotti di cellule disseminate negli spazi interstiziali fra gli acini.

Il pancreas esocrino è stimolato da due ormoni (insulina, colecistochina-pancreozimina) rilasciati dalla mucosa duodenale durante il contatto con il chimo acido proveniente dallo stomaco, permettendo la produzione di elettroliti, bicarbonati ed enzimi digestivi (l'amilasi pancreatica, lipasi pancreatica, tripsina, chemio tripsina, elastasi e la carbossipeptidasi A e B). Gli enzimi proteolitici sono prodotti dal contatto con una enterochinasi dell'epitelio duodenale.

APPARATO DIGERENTE

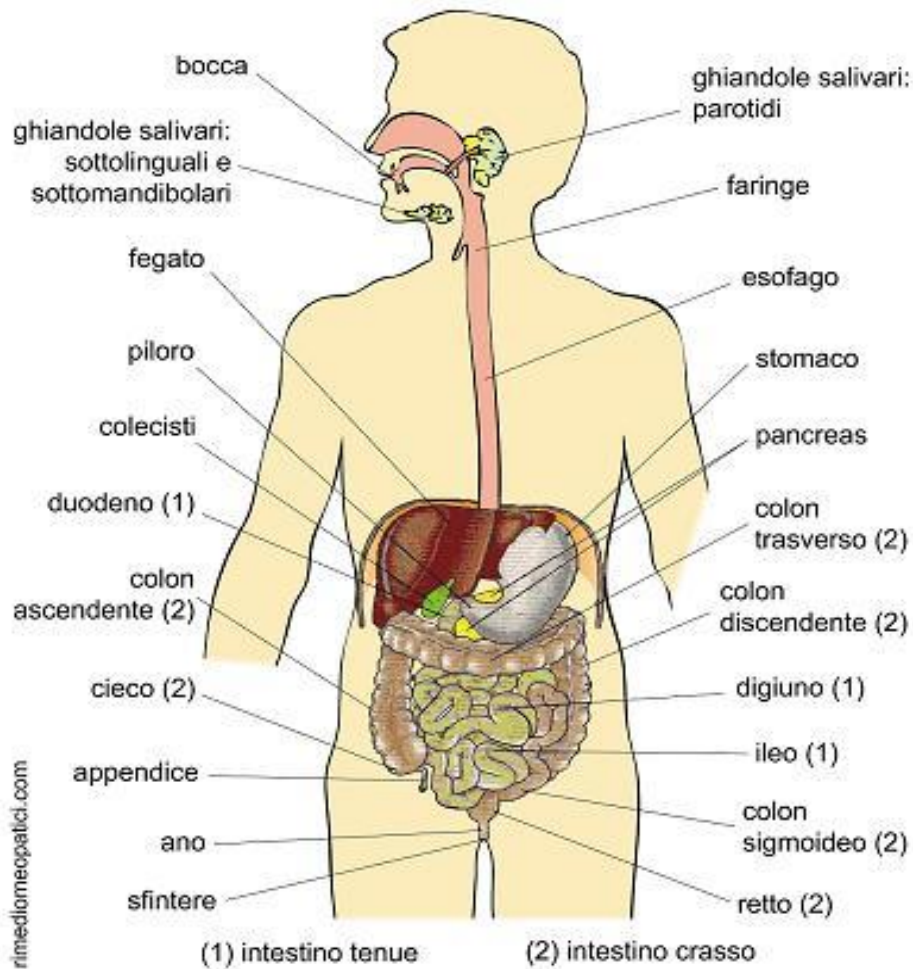


Figura 2: strutture anatomiche del tratto gastro intestinale

Come descritto sopra l'apparato digerente del neonato sembra molto simile a quello umano, in realtà presenta: un assorbimento variabile, dovuto a una ridotta secrezione acida gastrica (i valori del pH adulto vengono raggiunti intorno ai 3 anni), irregolarità della peristalsi gastrointestinale, rallentato svuotamento gastrico, modesta secrezione biliare e facili modificazioni della flora batterica intestinale.

La permeabilità della mucosa intestinale nel neonato è maggiore rispetto a quella dell'adulto e questo determina un maggiore assorbimento.

La distribuzione di sostanze nel neonato è più ampia rispetto all'adulto, questo è dovuto da una serie di fattori: scarsa affinità di legame delle

plasmaproteine per le sostanze e i livelli più bassi di albumina, la presenza di sostanze in circolo che competono per lo stesso sito di legame con le plasmaproteine.

L'eliminazione è ridotta rispetto all'adulto, in quanto viene ad esserci immaturità degli organi emuntori principali. Questi raggiungono maturità verso il 12° e 36° mese di vita.

4.2 la mucosa intestinale e il suo sistema immunitario

la microflora detta al giorno d'oggi microbiota intestinale, è un ecosistema che ospita una popolazione batterica formata da numerose specie e da innumerevoli quantità di ceppi. Nell'intestino inoltre, c'è la presenza di comunità virali, rappresentate da batteriofagi, che determinano una vera e propria virosi intestinale, formato a sua volta da 28.000 specie virali, con virus (che cambiano in base al tipo di dieta assunta dall'individuo) in grado di distruggere o proliferare i batteri intestinali. Anche la specie batterica dominante (detto enterotipo) di un individuo, varia a seconda delle abitudini alimentari e dalle caratteristiche geniche della persona. Tra i 6 e i 36 mesi, nel bambino avviene l'interazione con le varie popolazioni microbiche, che originano il cosiddetto core microbiota (microbiota di base), il quale rimarrà per tutta la vita all'interno dell'organismo dell'individuo, questo potrà anche subire una mutazione durante l'invecchiamento a seguito di modificazioni immunologiche e della barriera mucosale, processi causati dalla arteriosclerosi o dalla mancanza di ferro, calcio e folati(elementi sottratti dalle specie batteriche per la loro crescita).

Il microbiota avente una superficie pari a 250-400 m², si trova a contatto con la mucosa intestinale o interfaccia epiteliale, quest'ultima insieme al muco danno origine alla barriera mucosa, meccanismo di difesa nei confronti dei fattori potenzialmente immunogenici o patogeni presenti nel lume. La funzione della mucosa intestinale è quella di separare il lume, contenente il microbiota ed i residui dell'alimentazione e delle secrezioni organiche (salivari, gastriche, pancreatiche, biliari) dal sistema immunitario specifico associato alla mucosa (GALT).

In questo sistema immunitario si trovano diverse cellule concentrate in strutture linfatiche, il cui ruolo è quello di rispondere ad eventuali attacchi

da parte di patogeni. Il sistema GALT può essere diviso in tre componenti principali:

1. **Pre-epiteliale**: costituito da muco, peptide trifoglio e lipidi insieme danno origine ad un gel continuo in cui è prodotto un fluido ricco di bicarbonati che mantengono il pH neutro.
2. **Epiteliale**: costituito da cellule legate fra loro dalle tight junctions, queste giunzioni impediscono il passaggio di materiale fra cellula e cellula, permettono così, la corretta struttura dello strato epiteliale della mucosa intestinale.

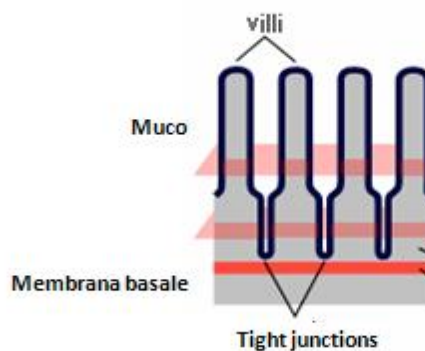


Figura 3: Tight Junctions

3. **Post-epiteliale** : formato dai costituenti della lamina propria.

I microrganismi di cui è costituito il microbiota nell'apparato digerente sono i seguenti:

Sede	Cellule batteriche per g di contenuto intestinale	Note
Stomaco, duodeno	$<10^3$	<i>Lattobacilli</i> , <i>Streptococchi</i> , HCl, Bile e peristalsi inibiscono l'adesione dei batteri e ne ostacolano la colonizzazione
Digiuno, ileo, ileo distale	10^2-10^3 10^4-10^7	Scarse informazioni: probabile attività di

		fermentazione dei carboidrati
Intestino grasso	10^{10} - 10^{12} (prevalenza di anaerobi)	Sede della maggior parte delle attività del microbiota

La funzione più importante del microbiota è quella di una “educazione immunologica” del bambino creando il cosiddetto sistema immunitario innato. Se l’individuo presenterà un buon e sano stile di vita, i batteri presenti nell’intestino saranno una via di comunicazione e coordinazione del sistema immunitario, chiamato cross-talk. Esso, non è limitato nei primi mesi, ma durerà tutta la vita. Un’altra funzione svolta dai batteri intestinali è quella metabolico-trofica, chiamata in causa in determinate patologie (obesità, insulino-resistenza, diabete, malnutrizione) dando origine al “metaboloma intestinale” organo ad attività metabolica.

Infine, il microbiota è implicato in un complesso chiamato nutrient sensor pathway, il quale mette in comunicazione intestino, pancreas, fegato e cervello che permette la regolazione dell’assorbimento dei nutrienti durante il pasto.

Altre funzioni fisiologiche del microbiota sono:

- Partecipa alla formazione della barriera intestinale
- Resistenza alla colonizzazione
- Produzione di acidi grassi a catena corta: i metaboliti finali dei processi fermentativi svolgono funzioni importanti nell’organismo umano (per esempio: l’acido acetico per i muscoli, il cuore ed il cervello; l’acido propionico per la gluconeogenesi; l’acido butirico per la nutrizione degli enterociti)
- Produzione di vitamine, soprattutto del gruppo B.
- Degradazione di xenobiotici: grazie alla presenza di geni che hanno la capacità di sintetizzare enzimi ad attività catabolica verso questi composti.

L’interazione tra microbiota e ospite produce per entrambi degli effetti vantaggiosi.

La relazione che avviene tra essi può essere di tipo commensale o simbiotico. Nel primo caso solamente una specie ricava benefici

dall'altra, mentre nel secondo caso entrambe le specie ricavano benefici dall'altra.

I batteri del microbiota hanno una fondamentale importanza perché permettono di facilitare l'assorbimento degli alimenti e nel prevenire la colonizzazione intestinale da parte di microrganismi patogeni, quindi la loro penetrazione nell'organismo. È importante che il sistema GALT riconosca i componenti del microbiota e stabilisca con essi un rapporto di tolleranza. Quest'ultima viene mediata da meccanismi complementari:

- I batteri del microbiota non presentano fattori di virulenza.
- Batteri commensali sono in grado di sopprimere processi flogistici (per esempio tramite la "down regulation" delle attività di NF-kb).

4.3 probiotici e prebiotici

Dal 2002, la direttiva comunitaria 2002/46/CE sugli integratori alimentari ha allargato il suo campo di applicazione a particolari integratori alimentari contenenti sostanze ad "effetto fisiologico", riconoscendo legalmente i probiotici come prodotti utili a ottenere tale effetto.

Possiamo quindi, dire che solo i prodotti che in etichetta riportano la dicitura di " probiotico " o " prebiotico" possono essere utilizzati per ripristinare la flora intestinale.

Gli integratori alimentari contenenti **microrganismi probiotici** per essere considerati tali devono soddisfare i seguenti requisiti: essere tradizionalmente usati per integrare la microflora intestinale dell'uomo, essere attivi a livello intestinale in quantità tale da moltiplicarsi nell'intestino, ed infine, essere considerati sicuri per l'impiego nell'essere umano (un utile riferimento è rappresentato dai criteri definiti dall'ELFA sullo status di "QPS"). Inoltre a questi criteri i microrganismi usati per la produzione di alimenti non devono essere portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmessa. È importante l'identificazione del probiotico, che va a riconoscere batteri che possono arrivare vivi ed attivi fino all'intestino senza perdere vitalità e capacità d'azione. Quindi il probiotico deve essere identificato mediante frammentazione del DNA, tramite l'elettroforesi in campo pulsato (PFGE), mentre la specie del probiotico è riconosciuta mediante la loro sequenza nucleotidica del DNA che codifica il 16S RNA. Per la temporanea colonizzazione dell'intestino la

quantità minima da introdurre nell'organismo del probiotico al giorno è pari a 10^9 di cellule vive. La quantità di cellule vive deve essere riportata nell'etichetta per ogni probiotico e deve essere garantita, alle modalità di conservazione suggerite, fino alla data di scadenza riportata nel prodotto. L'uso di un nuovo probiotico, richiede la valutazione della sicurezza con l'identificazione tassonomica a livello del probiotico e del battere, ed anche una valutazione del profilo antibiotico-resistente (antibatteriche o antimicotiche a seconda dei casi). Quindi possiamo dire che l'impiego del probiotico nell'uomo permette di migliorare gli aspetti funzionali dell'intestino o di altre specifiche patologie andando ad attenuare la sintomatologia oggettiva e soggettiva.

Recenti studi hanno permesso di chiarire, tramite l'utilizzo di specifici ceppi probiotici, alcuni meccanismi della risposta immune a livello intestinale.

A livello della lamina propria dell'intestino si trovano le cellule B che si dividono in plasmacellule e rilasciano gli anticorpi IgA dimerici, i quali a livello della superficie baso-laterale delle cellule epiteliali intestinali, si vengono a legare ad un recettore specifico, che a sua volta le trasporta alla superficie apicale, dalla quale vengono liberate nel lume intestinale. Gli anticorpi IgA sono importanti nel sistema immunitario mucosale, perché partecipano alla protezione dell'ospite legando un'ampia varietà di antigeni dietetici, batterici, virali e fungini.

I processi appena descritti sono stati oggetto di alcuni studi sui bambini che hanno dimostrato come possono andare a modificare alcuni parametri immuni, dando così un effetto benefico su patologie umane:

1. Modulano e stabilizzano la composizione del microbiota, possono quindi svolgere effetti immunomodulatori
2. Sono in grado di inibire la risposta infiammatoria del sistema immune intestinale, grazie all'inibizione dell'attivazione NF- κ B.
3. Sono in grado di aumentare l'attività delle cellule Natural Killer, prime cellule sulla linea di difesa dell'organismo perché svolgono un'attività citotossica indipendentemente da una precedente sensibilizzazione all'antigene.
4. Aumentano la secrezione del muco

5. Hanno un' azione immunomodulatoria diretta, cioè vengo catturati a livello delle placche di Peyer, andando così ad indurre l'eliminazione di citochine.
6. L'utilizzo di particolari probiotici porta ad una risposta di tipo immunostimolante sia sulla componente linfocitaria di tipo B (aumento dell'immunità umorale) e T (aumento immunità cellulo-mediata), anche un aumento della componente fagocitaria, in particolare delle cellule polimorfo nucleate. Queste risposte sono utili in diversi campi clinici, per esempio nel periodo invernale si può fare un immunoprofilassi delle infezioni a livello delle vie respiratorie o in aggiunta alla vaccinazione anti-influenzale per aumentare la risposta anticorpale al vaccino o più in generale per aumentare la vigilanza immunitaria aspecifica dei patogeni di varia natura.

Gli integratori alimentari di **prebiotici**, sono costituiti da cellule non vive, non digeribili, utili perché permettono la crescita dei probiotici conferendo comunque un beneficio all'organismo tramite la modulazione del microbiota.

I requisiti che devono soddisfare i prebiotici sono i seguenti:

1. Essere sicuri per l'uomo sulla base di un uso tradizionale, in modo che al loro impiego non risulti applicabile il Regolamento (CE) 258/97 sui novel food.
2. Essere presenti sulle quantità di assunzione giornaliera in quantità plausibili per svolgere un effetto "prebiotico" (per sostenere la crescita di batteri già presenti nell'intestino o assunti attraverso i probiotici).

4.3 Malattie intestinali pediatriche

Quindi, il sistema immune neonatale deve: rispondere attivamente agli antigeni dei batteri patogeni e tollerare gli antigeni dei batteri non patogeni. Questo sistema permette di mantenere buona la salute del neonato; nel momento in cui viene meno si possono manifestare infezioni ricorrenti, malattie infiammatorie ed autoimmuni e ad allergie.

L'educazione del sistema immunitario avviene nei primi mesi di vita. Gli antigeni più importanti da educare sono quelli presenti nella flora

batterica, che il neonato acquisisce dalla madre e che colonizza l'intestino già dopo 48 ore di vita (*E. coli* e *Streptococchi*). Inoltre, la dieta influisce sulla flora batterica del neonato. Difatti si può notare che i neonati allattati al seno presentano una flora batterica ricca di *Bifidobatteri*, *E.coli* e *Streptococchi*, mentre quelli allattati con il latte formulato presentano *Bifidobatteri*, *Bacterioidi*, *Clostridi* ed altri *Enterobatteri*. La formazione di una flora caratterizzata da miliardi di microbi fin dalle prime ore di vita permette di modulare la risposta immunitaria, la quale a sua volta permette una maggiore tolleranza orale.

La produzione di IgA secretorie è un meccanismo immunologico che soprattutto nei primi mesi di vita permette la stabilizzazione della tolleranza orale e la protezione da agenti patogeni. Nel latte materno queste sono già contenute, mentre nel latte formulato possono essere acquisite grazie alla presenza dei batteri probiotici (considerata una presenza sicura, perché vengono utilizzati microrganismi identici a quelli presenti nella flora vaginale e nel tratto gastrointestinale) che permettono la produzione di questa immunoglobulina.

La composizione del microbiota si altera a causa di malattia o terapie con antibiotici o inibitori di pompa protonica, arrivando alla cosiddetta **"disbiosi intestinale"**. Questa patologia viene descritta da sintomi precisi tra cui: cattiva digestione dovuta ad una alimentazione inadeguata o contaminata, la quale a sua volta provoca gonfiore, stitichezza, dissenteria, cambiamenti dell'umore, disturbi del sonno, candida (fungo che cresce nel momento in cui la flora batterica perde il proprio ruolo di barriera protettiva dell'organismo), irritazione della mucosa intestinale e male assorbimento ecc...

Questi vengono causati solitamente da:

1. una dieta poco equilibrata, motivo di una alimentazione scorretta comportando uno stile di vita irregolare che altera il ritmo sonno-veglia andando ad danneggiare l'intestino, impedendo così, all'organismo di ottenere il giusto apporto calorico e nutritivo.

2. Ritmi lavorati stressanti che non permettono di svolgere attività fisica, questo comporta un accumulo di affaticamento e nervosismo nell'organismo.
3. Assunzione di farmaci, principalmente vaccini ed antibiotici, ma anche antinfiammatori, antinfluenzali, antidepressivi, anticoncezionali che vanno ad agire sulla patologia per cui vengono prescritti dal medico ma anche nella flora batterica, danneggiandola.

Il meccanismo della disbiosi comporta la modificazione delle tight junctions, portando ad un aumento della permeabilità della mucosa. Di conseguenza, gli antigeni entrano nello spazio intracellulare, attivando il tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT), il quale a sua volta attiva la cascata infiammatoria (leucociti, citochine, come ad esempio il TNF-alfa).

I sintomi della disbiosi, come già detto, possono essere la diarrea, la stipsi e candidosi intestinale.

Nel dettaglio la **diarrea** è un disturbo della defecazione che comporta un'eliminazione troppo rapida di feci con un elevato contenuto di acqua, avente una frequenza superiore alla norma (tre o sei volte al giorno). La diarrea è considerata un'infezione dell'intestino crasso, parte dell'intestino che ha il compito di riassorbire l'acqua dal chimo ingerito, comunque la diarrea è un meccanismo di difesa dell'organismo da parte di agenti esterni, difatti le cause scatenanti tale patologia sono: di natura infettiva (virus, batteri, parassiti), di natura extraintestinale (farmaci, antibiotici), dovuta da problemi chirurgici, motivi di tipo alimentari, ecc...

La diarrea si classifica in base alla osmolarità che presenta:

1. Normale: 288 mosm/kg (millimolare su chilogrammo)
2. Osmotica: 380 mosm/kg, comporta un richiamo di acqua nell'intestino a causa di un'alterazione di peristalsi iniziale, determinata dal patogeno. Di solito è dovuta dalla presenza di batteri invasivi che impediscono di digerire in maniera completa il materiale.
3. Secretoria: osmolarità normale, dovuta da una alterazione secretoria a livello intestinale per effetto di tossine. Comporta un squilibrio di Na^+ e K^+ che deve essere bilanciato.

4. Iperperistalsi: non c'è una grande variazione dell'osmolarità complessiva, dovuta da una disfunzione neurovegetativa da colon irritabile.

La **stipsi** è, l'opposto della diarrea e causa un rallentato svuotamento fecale, considerato come un temporaneo arresto dell'intestino crasso. Non è una malattia, ma un sintomo che qualora sottovalutato può creare complicanze. Le cause anche in questo caso sono: l'alimentazione che deve comprendere cibi ricchi di fibre, soprattutto verdura e frutta; una temporanea sostituzione di pane e pasta raffinati, con cereali integrali. Sì, consiglia di non consumare i pasti in fretta ed a intervalli regolari, evitare di saltare la colazione ma farla in maniera abbondante e con tranquillità. Praticare attività fisica, in quanto è dimostrato che coloro che fanno attività fisica vanno di corpo maggiormente rispetto a coloro che non la esercitano. Controllo dello stato psicologico, perché stress, ansia, stimoli emozionali, paura e aggressività comportano una alterata motilità gastrica.

La stipsi si classifica in:

1. Atomica: perdita di elasticità del colon, troppa o poca dilatazione comporta una minor perdita di feci. Questa tipologia può essere causata da una vita sedentaria, alimentazione priva di fibre, anche da un blocco volontario dello stimolo ad evacuare dovuto da motivi personali e sociali.
2. Spastica: dipende dagli alimenti consumati ma anche da un aspetto psicosomatico, come ad esempio l'ansia. Questo comporta l'insorgenza di emorroidi o la sensazione di incompleto svuotamento dell'ultimo tratto del retro.

L'ultimo sintomo da analizzare è la candidosi intestinale caratterizzato dal fungo chiamato **Candida Albicans** responsabile di numerose patologie che appunto vanno sotto il nome di candidosi. E' un ospite normale del nostro sistema digestivo, presente in piccole quantità.

Le cause sono dovute da un alimentazione ricca di: zuccheri raffinati, frutti zuccherati, carne, grassi saturi. Ma può anche essere causata da un'assunzione di antibiotici, dalla pillola anticoncezionale, antiacido per lo stomaco. La sintomatologia è determinata da gonfiori, gas, flatulenze,

crampi intestinali, disturbi del transito piroso, rigurgiti acidi, attrazione per gli zuccheri.

La candidosi produce acetaldeide che agisce sulla dopamina, neurotrasmettitore cerebrale, provocando dei sintomi nervosi di tipo emozionale come: depressione, ansia, paura, irritabilità, cambiamenti di umore, disturbi di memoria, mancanza di concentrazione. Inoltre, causa un'elevata permeabilità della mucosa intestinale, questo comporta il passaggio delle proteine non digerite nei vasi sanguigni e linfatici causando le allergie alimentari. Un trattamento per guarire dalle candidosi croniche deve essere seguito per diversi mesi, per ottenere dei buoni risultati. Prevede una dieta equilibrata, evitando un elevato utilizzo di zuccheri e introducendo l'acido undecilenico, grasso naturale antifungino indicato per il trattamento delle candidosi croniche.

Capitolo 5

Dopo aver esaminato nel capitolo precedente le problematiche che possono sorgere a livello intestinale in fase infantile, in questo capitolo analizzerò alcune problematiche patologiche di bambini in età compresa tra i due e i sei anni, aventi problemi alla microflora intestinale, disbiosi e infiammazione causate dall'assunzione di trattamenti antibiotici che sono stati monitorati ~~presi~~ in terapia dalla Dott.ssa Lorenzetti e sono stati oggetto della sua ricerca.

5.1 la storia di Andrea

Andrea ha 4 anni e 6 mesi, nato a 35 settimane con taglio cesario. Tramite un esame prenatale gli è stato diagnosticato una idronefrosi gigante bilaterale, una dilatazione renale dovuto da un ristagno di urina con modesto distress respiratorio, cioè mancanza di una miscela protettiva chiamata surfacente polmonare, composta da fosfolipidi e da 3 lipoteine. Miscela eliminata tramite pneumociti di tipo 2, normalmente permettono lo scambio gassoso nei polmoni, consentendo a questi di gonfiarsi con l'aria per evitare il collasso degli alveoli.

Dopo la nascita Andrea ha subito diverse operazioni:

- A due giorni dalla nascita: nefrotomia percutanea bilaterale; penetrazione delle cavità renali attraverso la cute della regione lombare e posizionamento del catetere per la raccolta delle urine.
- A un mese: plastica del giunto pielo - ureterale bilaterale sec Anderson- Hynes, tecnica che si svolge tramite intervento chirurgico condotto in laparoscopia, permette di correggere una malformazione nel giunto pielo-ureterale con il metodo di Anderson-Hynes, il più utilizzato. Tale metodo consiste nell'asportazione di un piccolo tratto del giunto pielo-ureterale, con rimodellamento delle pelvi renali, sutura della pelvi e dell'uretere con la creazione di un nuovo giunto pielo-ureterale. Alla fine dell'intervento verrà posizionato un tubo flessibile, dal nome *stent doppio j*, di materiale plastico inserito nell'uretere per facilitare il deflusso dell'urina dal rene alla vescica. Le estremità del tubicino sono arrotolate e comportano la formazione di una struttura a ricciolo da cui il nome

j. Questa forma permette di mantenere una corretta posizione e non risalire nell' uretre o scendere nella vescica.

- A due mesi posizionamento del catetere venoso centrale più posizionamento a cielo aperto di drenaggio di Mourican: il catetere viene inserito per accedere al sistema venoso in terapie lunghe. Permette di far ricevere al paziente la terapia o le sostanze nutritive direttamente in vena.
- A tre mesi Andrea subisce una seconda nefrotomia percutanea nel lato destro.
- A sei mesi viene sottoposto a una revisione chirurgica plastica del giunto pieloureterale destro con posizionamento di stent.

In ospedale, al primo ricovero ad Andrea viene somministrato: *emazie concentrate*, prodotto ricavato dal sangue intero, con eliminazione di plasma, buffy coat, con aggiunta di soluzione attiva.

Gentamicina, antibiotico utilizzato per patologie topiche.

Ampicillina, antibiotico del gruppo delle penicilline appartenente alla classe dei β -lattamici.

Cefaclor, antibiotico appartenente alla classe delle cefalosporine, utilizzato per il trattamento contro le infezioni tra Gram + e alcuni negativi.

Alle dimissioni gli viene prescritto di assumere *Cefaclor*.

Al secondo ricovero ad Andrea vengono somministrati: *Emazie concentrate*, *Amikacina* (antibiotico), *Ceftazidime* è una soluzione iniettabile intramuscolare per pazienti affetti da infezioni batteriche gravi di certa o presunta origine da Gram- difficili o flora mista con presenza di Gram- resistenti ai più comuni antibiotici.

Meropenem, antibiotico contro le infezioni respiratorie, urinarie, addominali.

Infine, *Cefaclor*.

Alle dimissioni prescrizione di *Cefaclor*.

Al terzo ricovero gli viene somministrato: *Ceftazidime* e *Cefaclor* e alle dimissioni gli viene prescritto nuovamente il *Cefaclor*.

Andrea, al termine della terapia ha un buon miglioramento:

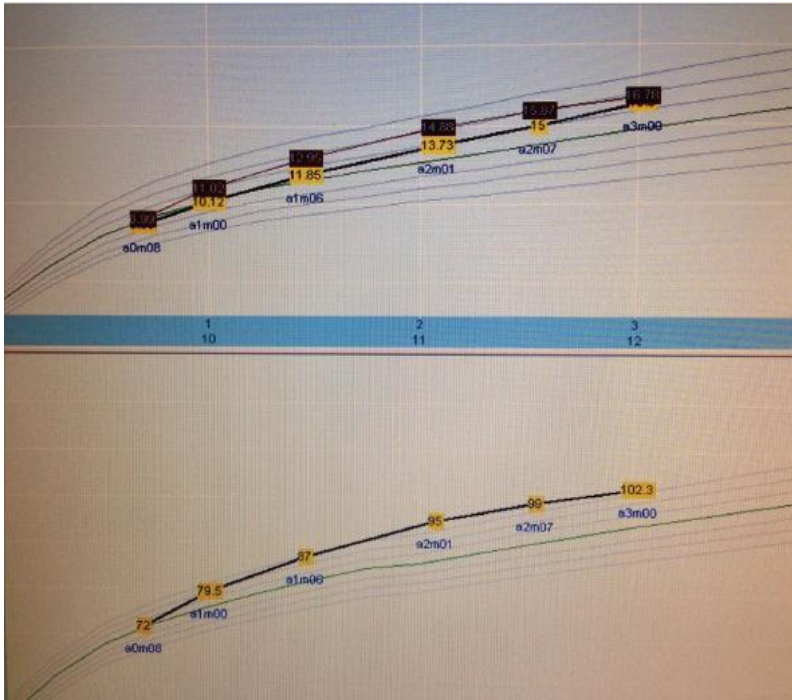


Figura 4: Miglioramento dello stato di salute di Andrea dopo la terapia

ma con l'insorgenza di due episodi di infezioni respiratorie e un episodio di rinosinusite febbrile, tali episodi vengono trattati con *Amox* (antibiotico) e *Clavulanato* inibitore della β -lattamasi.

Finita anche questa terapia Andrea sta bene, ma a tre anni inizia a presentare dopo una giornata di benessere, vomiti alimentari giornalieri verso le ore 18.00 preceduti da nausea. I medici da cui è stato seguito precedentemente decidono di sottoporlo ad alcuni esami tra quelli ematochimici di routine, utili per la diagnosi differenziale con altre malattie. Sierologia per celiachia, esame che prevede la ricerca della patologia. Esami feci (chimico-fisico, parassitologico, ricerca HP) ed urine: da tali esame è risultata la presenza di un eosinofilia 9%, quindi la diagnosi riporta uno stato allergico e infiammatorio. Andrea viene sottoposto ai Prick test (esami cutanei per la valutazione di allergie alimentari, respiratorie o verso altri allergeni) ed i risultati sono stati negativi per gli inalati ma positivi alla pesca, arachide, nocciola, mandorla. I medici decidono di sottoporlo ad una dieta alimentare per un anno, al termine del quale Andrea presenta vomiti giornalieri più frequenti, anche postprandiali, biliari con nausea costante. Nuovamente, viene sottoposto

ad esami più specifici tra cui vis allergologia con immunocap, un esame molto importante per la valutazione della gravità di allergia. Il risultato ottenuto in Andrea ha confermato allergia alla pesca, nocciola e lattice. Viene sottoposto ad altri esami ematochimici, urinici e fecali (a cui viene aggiunta la ricerca della proteina calprotectina fecale). Tale ricerca permette di individuare se Andrea presenta infiammazione a livello del tubo digerente, nel momento in cui la proteina è presente in valori elevati: il test è positivo. Andrea, risulta nella norma al test EsefogaGastroDuedenoScopia e presenta valori negativi al test per allergia al lattosio e HP (batterio che sopravvive all'ambiente acido dello stomaco), ma risulta positivo al test IgG per intolleranze alimentari con una percentuale del 80%.

Dopo tutti i test e trattamenti con medicina chimica a cui Andrea è stato sottoposto avendo per la maggior parte risultati negativi, i suoi genitori decisero di affidarlo ad una terapia/studio della Dott.ssa Lorenzetti, come visto nel capitolo 3 essa proponeva un test M.U.O e terapia con prodotti naturali a base di colostro e probiotici.

Dal test metaboliti organici urinari, a cui Andrea è stato sottoposto risulta che per i funghi non c'è proliferazione degna di nota:

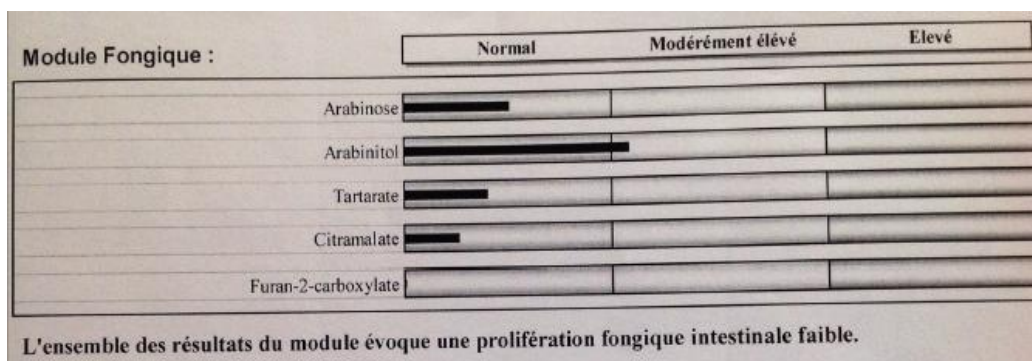


Figura 5: Microrganismi Fungini prima della terapia

mentre per quanto riguarda la crescita batterica sono elevati solo i fattori che riguardano la presenza di clostridi intestinali.

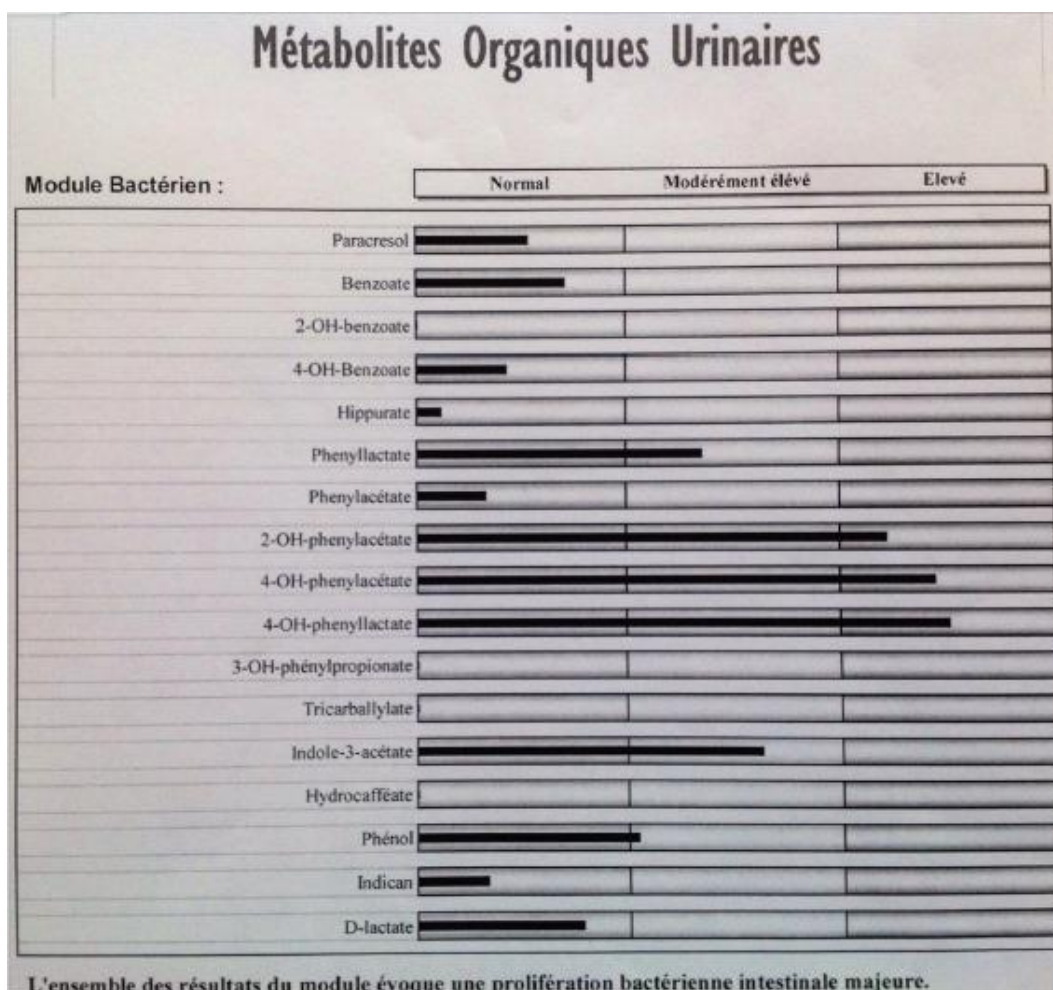


Figura 6: Microrganismi batterici prima della terapia

Una volta ottenuti i risultati del test M.U.O la Dott.ssa Lorenzetti, prescrisse una prima terapia ad Andrea nel periodo di Novembre 2013, prevedeva:

- Demodio liquido 1 cucchiaino per 3/die per 3 mesi
- Xeoderm polvere 1 cucchiaino/die sciolto in acqua per un mese
- EQ Permax 1capsula per 3/die per 2 mesi

Dopo un primo controllo dello stato di salute di Andrea la Dott.ssa decise di modificare la terapia è prescrivere prodotti sempre a base naturale ma non contenenti colostro:

- Dieta priva di glutine, uovo, latte vaccino e derivati
- Miscela di acqua oligominerale con mucosa compositu, ubichinon, Nux vomica (comunemente detta noce vomica), ventriculus suis.
- Lactopenta cps, BFRXCR₁ cps
- Linusan 3 cucchiaini/die

Come possiamo vedere sono tutti prodotti che agiscono a livello epatico, gastrico-digestivo e nella mucosa del tratto digerente.

Un'ulteriore visita di Andrea porta la Dott.ssa Lorenzetti a cambiare nuovamente la terapia, introducendo principalmente prodotti con colostro e probiotici come prescritto nella prima terapia:

- Dieta a rotazione per glutine(2settimane), assunzione di latticini di capra e pecora con eliminazione di frutta secca e pesca.
- EQ permax per 3/ die con l'uso di Linusan
- Immucol 5ml per 2/die più colostro plus 2 capsule al giorno
- Nux vomica

Tale terapia viene valutata dopo un mese e Andrea riferisce: nessun sintomo di vomito e nausea saltuaria, con qualche episodio di dermatite orticarioide mattutina presente nella zona del collo, orecchie, mani e braccia con risoluzione in poche ore. Dopo due mesi, Andrea non presenta nausea e nessun episodio di orticaria.

5.2 la storia di Mark

Mark ha due anni e sei mesi, nato a termine con parto spontaneo, allattato con latte materno fino ai sei mesi. Successivamente alimentato con una alimentazione solida e selettiva, a diciotto mesi i medici iniziano a fare valutazioni della sua psicomotricità a livello celebrale per sospetto di autismo. In realtà si scopre che Mark soffre di stitichezza e di rare infezioni alle alte vie respiratorie. Dai medici viene prescritta una cura a base di antibiotici per faringotonsillite con *Amoxicillina*. Con tale trattamento a Mark, la sindrome non passa. I genitori decidono di sottoporlo alle cure naturali della dott.ssa Lorenzetti, colei che propone sempre un test (M.U.O) molto importante che le permette di fare valutazioni per assegnare la terapia. Anche nel caso di Mark si nota che non c'è proliferazione nota nei funghi.

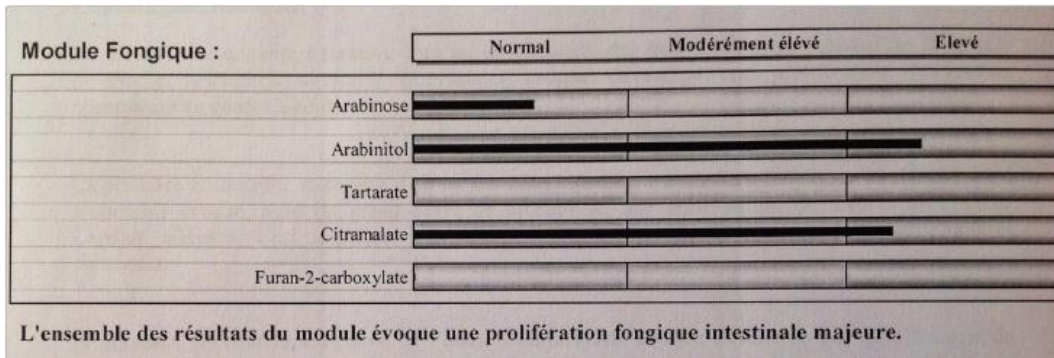


Figura 7: Microrganismi fungini prima della terapia

Anche in questo caso nella crescita batterica sono elevati i fattori che riguardano la presenza di clostridi intestinali.

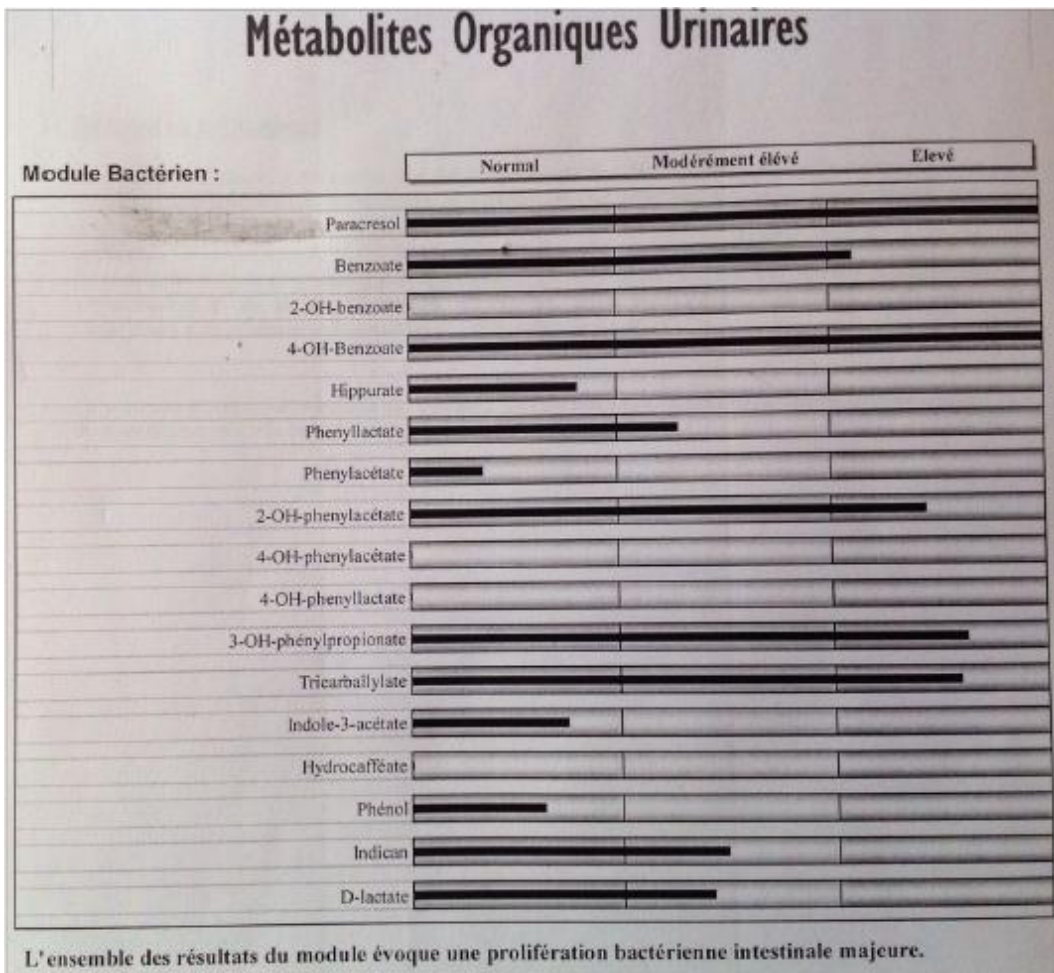


Figura 8: Microrganismi batterici prima della terapia

Dopo il test, è stato prescritto a Mark una dieta con eliminazione di glutine, latte vaccino, uovo e derivati per due mesi e poi la introduzione di tali alimenti a rotazione. L'assunzione di:

- Xeoderm 1 cucchiaino/ die,
- Desmodio liquido 1 cucchiaino per 3/die,
- Linusan 3 cucchiaini/ die.

la terapia doveva durare per due mesi.

Successivamente a Mark venne prescritta questa terapia:

- EQ Permax 1 capsula per 3/die
- colostrum plus 1 capsula.

La terapia doveva proseguire per altri 2 mesi.

Al termine della terapia si ha avuto una risposta non completamente positiva in quanto c'è stata una regolarizzazione dell'alvo, ma dopo quindici giorni dall'inizio della terapia è comparso un episodio di orticaria di natura da terminare e una gengivite e alitosi importanti dopo trenta giorni.

Di seguito vengono illustrati altri brevi casi dove vengono dimostrati gli effetti positivi del trattamento effettuato dalla Dott.ssa Lorenzetti con prodotti naturali sempre a base di colostro e probiotici sono:

5.3 la storia di Giada e Noemi

Sono due gemelle di 6 anni e 5 mesi, nate a 36 settimane con taglio cesareo. Allattate artificialmente. Viene diagnosticato infezioni respiratorie ricorrenti, candidosi vaginale, cefalea dopo il pranzo, eccesso ponderale, meteorismo, iperemia vulvare. La prima prescrizione della Dott.ssa Lorenzetti prevede l'assunzione di:

- colostrum plus una capsula al di
- Immunucol 5 ml mattina e sera

La durata della terapia è prevista per due mesi, al termine della quale le bimbe dovevano sottoporsi all'esame MUO e Gut Screen, per determinare l'intossicazione dell'intestino, punto di partenza per l'entrata in circolo delle sostanze tossiche. Quindi, la Dott.ssa Lorenzetti preferisce che Giada e Noemi siano sottoposte anche a coprocultura alla ricerca di E.coli in Giada e Campylobacter in Noemi con risultato negativo per la candida. Successivamente sono stati eseguiti gli esami parassitologici, del sangue

occulto e calprotectina fecale con esiti negativi. Alla fine viene eseguito l'esame M.U.O con il quale è stato diagnosticato disbiosi mista di grado medio in Giada e squilibrio leggero in Noemi.

L'assunzione dei prodotti scritti nella prima terapia comportano un miglioramento delle infezioni respiratorie ricorrenti, cefalea e vulvo-vaginiti, ma, come vediamo anche dall'esame M.U.O, persiste il meteorismo e avviene un aumento dell'eccesso ponderale. Per cui la Dott.ssa Lorenzetti prescrive una seconda terapia che prevede l'assunzione di Xeoderm 1 cucchiaino al dì per 1 mese, EQ Permax una capsula per tre volte al dì per due mesi e un'eliminazione dei seguenti alimenti glutine, proteine del latte, albume d'uovo per due mesi.

L'assunzione di tale terapia comporta in Giada e Noemi la scomparsa dei sintomi.

5.4 la storia di Anita, Camilla, Leila

Viene diagnosticata addominalgia a frequenza plurisettimanale dopo il pranzo, iperemia vulvare e leucorrea frequenti. Le tre bimbe vengono sottoposte ad esami medici ematochimici e culturali, prick test alimentari e inalati i quali danno esiti negativi, ma all'esame IgG Panel risultano positive e quindi allergiche a prodotti caseari, frutta secca, album d'uovo e cereali. Camilla, Anita e Leila si sottopongono all'esame M.U.O della Dott.ssa Lorenzetti e risultano con un profilo fungino leggermente alterato, profilo batterico fortemente elevato per metaboliti da clostridium. Quindi, la terapia prescritta dalla Dott.ssa prevede eliminazione di glutine, latte vaccino, uovo e derivati per due mesi con successiva integrazione a rotazione. Assunzione di Xoderm 1 cucchiaino/die, Linusan 3 cucchiaini al dì per un mese. Successivamente continuare la terapia con assunzione di EQ Permax una capsula per tre/die e colostrum plus 1 capsula per due mesi. Risultati alla fine del trattamento positivi.

CAPITOLO 6

Nei capitoli precedenti ho analizzato in modo dettagliato una particolare categoria di prodotti erboristici.

In questo ultimo capitolo vorrei, invece, spiegare quali sono le normative da rispettare per poter immettere sul mercato un nuovo prodotto naturale.

Innanzitutto la produzione ed il confezionamento di prodotti naturali deve avvenire, secondo le disposizioni stabilite dal Dg.Lvo n. 111/92, in stabilimenti autorizzati dal Ministero della Salute, che garantiscano caratteristiche per assicurare una buona qualità e conservabilità del prodotto, e sotto la responsabilità di un RESPONSABILE QUALITA' che elabora ed aggiorna i piani di autocontrollo, vigila sulla produzione ed il confezionamento, definisce le procedure e comunica con il Ministero e l'Asl.

La richiesta di autorizzazione presentata al Ministero della Salute deve contenere quanto indicato nella circolare n.3 del 18 Luglio 2002:

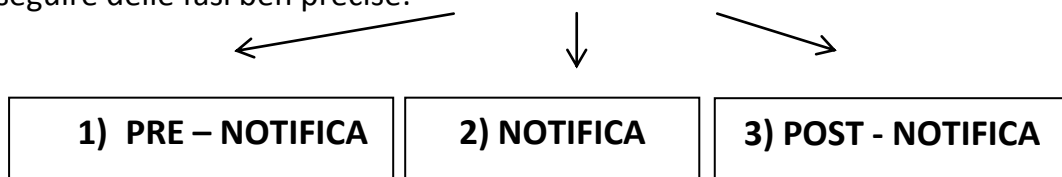
- Nome o ragione sociale e sede dello stabilimento
- Planimetria della stabilimento
- Relazione sulle caratteristiche tecnico-costruttive ed igienico-sanitarie dello stabilimento
- Indicazione di disponibilità di un proprio laboratorio di analisi
- Dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte del responsabile del controllo qualità con l'indicazione della qualifica professionale
- Copia dell'autorizzazione del sindaco del comune interessato allo smaltimento rifiuti ed indicazione delle modalità di smaltimento
- Copia dell'autorizzazione dell'asl competente

L'autorizzazione alla produzione ed al confezionamento viene rilasciata a seguito di un accertamento tecnico-scientifico (ispezione) da parte di funzionari del Ministero della Salute in collaborazione con quelli dell'Istituto Superiore di Sanità.

Dopo che uno stabilimento/azienda ha ottenuto l'autorizzazione per poter produrre prodotti erboristici, per immetterli nel mercato deve rispettare quanto stabilito dal D.l.vo 169/2004 che subordina la commercializzazione ad una PROCEDURA DI NOTIFICA da parte del Ministero della Salute.

La creazione di un nuovo integratore alimentare solitamente nasce dall'esigenza dell'azienda produttrice, dello Stato e/o di ricerche universitarie, di realizzare un prodotto innovativo in grado di rispondere alle richieste del mercato.

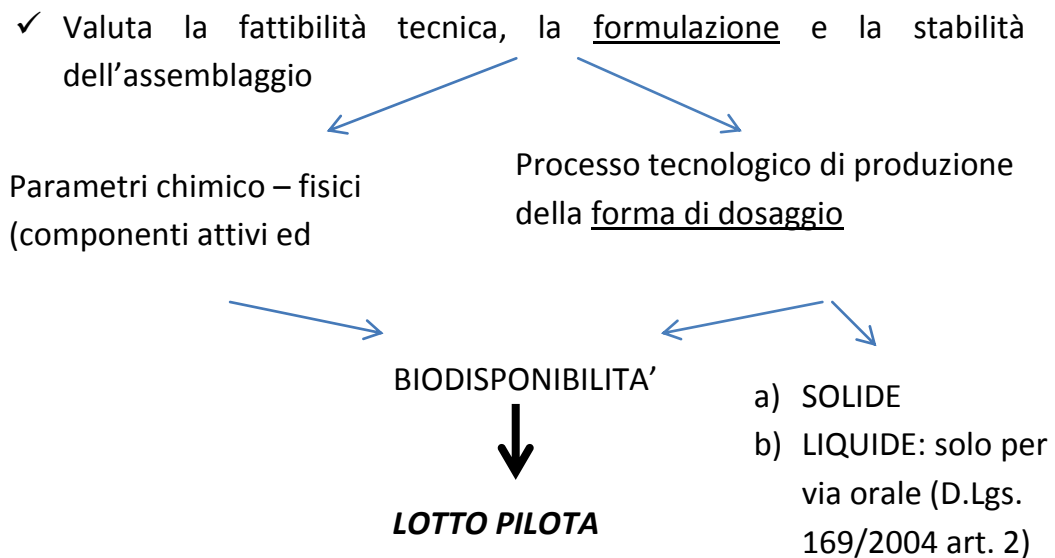
Per la corretta immisione di un nuovo prodotto sul mercato bisogna seguire delle fasi ben precise:



La fase della **PRE NOTIFICA** consiste in una serie di studi ed analisi preliminari del settore di appartenenza del potenziale integratore e di studi scientifici a supporto di sicurezza ed efficacia dei singoli componenti attivi e del prodotto finale.

Nello specifico, in questa fase si:

- ✓ Analizzano i bisogni della potenziale clientela a cui ci si vorrebbe rivolgere il prodotto naturale
- ✓ Analizzano i prodotti concorrenziali per capire se c'è spazio per un nuovo prodotto o se quel determinato settore è già saturo
- ✓ Definiscono i principi attivi (piante) che si vorrebbero inserire all'interno dell'integratore alimentare



- ✓ Si richiede idonea documentazione tecnico–scientifica per un'adeguata valutazione scientifica del progetto escludendo prodotti che non hanno documentazione scientifica adeguata; si inizia a predisporre il materiale destinato alla formazione del personale che si dovrà occupare dell'informazione medico – scientifica del prodotto nel momento in cui questo verrà immesso nel mercato

Una volta terminata la ricerca tecnico – scientifica si passa a valutare la potenzialità del mercato a cui si vorrebbe rivolgere il prodotto perché non ha senso procedere nello sviluppo di idee che non trovano un sufficiente mercato (si permette di risparmiare risorse all'impresa).

Si crea un team composto da persone eterogenee che effettuino ricerche di mercato per riuscire ad avere un feedback dai possibili consumatori: è necessario valutare sia il processo di acquisto sia le caratteristiche che potrebbero attirare maggiormente l'attenzione del consumatore finale (prezzo, qualità, dimensioni, packaging...).

Una volta ottenuto un riscontro positivo in termini di formulazione del prodotto e collocazione nel mercato, si passa da un'idea ad un vero e proprio prodotto. È il momento in cui tutti i settori aziendali coinvolti nel processo non possono lavorare separatamente: quanto più elevata sarà la

sinergia professionale tra i vari settori coinvolti tanto più efficace sarà il risultato finale.

È arrivato il momento del TEST SUL POSSIBILE GIUDIZIO DEL PUBBLICO, momento che è necessario alla valutazione del possibile risultato del lancio del prodotto sul mercato in condizioni limitate e controllate. Si devono testare i prodotti, le campagne pubblicitarie, le modalità produttive ecc...

La fase della **NOTIFICA** è il momento in cui si chiede l'autorizzazione al Ministero della Salute propedeutica per poter inserire nel mercato il nuovo prodotto.

Ogni notifica viene effettuata con nota di trasmissione riferita ad ogni singolo prodotto e bisogna allegare:

- ✓ Copia dell' **ETICHETTA CONFORME** a quella che verrà utilizzata per la commercializzazione



Secondo quanto disposto dall'art. 3 D.L.vo 109/92 deve contenere:

- Nome delle categorie di sostanze nutritive o delle altre sostanze che caratterizzano il prodotto o una indicazione relativa alla natura di tali sostanze;
- La dose raccomandata per la dose giornaliera;
- Avvertenza a non eccedere le dosi raccomandate;
- L'indicazione che gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata;
- L'indicazione che i prodotti devono essere tenuti fuori dalla porta dei bambini;
- L'effetto nutritivo o fisiologico attribuito al prodotto sulla base dei suoi costituenti in modo idoneo ad orientare correttamente le scelte del consumatore,

- ✓ ATTESTATO DI VERSAMENTO dei diritti spettanti al Ministero della Salute



Se il Ministero della Salute valuta positivamente la documentazione presentata ed il prodotto nel suo complesso, questo può essere commercializzato e inserito nel registro degli integratori alimentari (D.Lgs. 169/2004 art. 10)

A questo punto sono necessari ulteriori test e validazioni sul prodotto finito per poter elaborare la definizione del PIANO DI LANCIO



FASE DEL **POST - NOTIFICA**



È la fase della produzione industriale e del lancio vero e proprio sul mercato del nuovo prodotto



PRODUZIONE: è necessario organizzare tutte le risorse per la produzione su larga scala, e far pervenire i lotti sul mercato in confezioni contenenti una precisa quantità di prodotto e le relative informazioni.	LOGISTICA E MARKETING Consiste nella gestione fisica del prodotto in modo che sia reso disponibile presso i distributori ; il marketing, invece, si occuperà di creare una conoscenza del prodotto sia tra i consumatori intermedi (medici, ospedali, farmacisti ecc..) sia tra i consumatori finali
---	--

Conclusioni

Il colostro rappresenta un importante fonte di sostanze nutritive e biologicamente attive che hanno la capacità di preparare l'apparato digerente del neonato e di fornire ad esso difese immunitarie per una buona crescita.

Le proprietà del colostro possono diventare attive nel momento in cui esso raggiunge intatto l'intestino, organo che possiede una fondamentale importanza nella funzione immunitaria ma è anche sede in cui i patogeni iniziano ad esercitare la loro azione negativa.

Il colostro può essere utilizzato come integratore alimentare per il trattamento di alcuni disturbi gastrointestinali, infatti la Dott.ssa Lorenzetti nel suo studio riporta casi molto gravi di fanciulli sottoposti a cure mediche chimiche, tra cui antibiotici, i quali hanno causato disturbi all'apparato intestinale dei bambini come l'alterazione della flora batterica, la stipsi, diarrea e grazie alle cure proposte dalla Dott.ssa con integratori alimentari a base di colostro e probiotici i bambini sono riusciti a guarire e a tornare ad una vita sana.

Una particolare attenzione nella somministrazione del colostro va posta nel caso in cui si abbia a che fare con pazienti intolleranti o allergici al lattosio, in quanto il colostro ne contiene una minima parte, come indicato nel certificato d'analisi del produttore,

In questo caso bisogna accertarsi se si tratta di vera e propria allergia o più semplicemente di intolleranza; se ci si trova davanti ad un paziente allergico bisognerà evitare l'utilizzo di colostro (perché basta un quantità infinitesimale di lattosio per provocare gravi disturbi) e preferire altri prodotti a base di amminoacidi. Se, invece, ci si trova a trattare un paziente intollerante è a sua discrezione scegliere se assumere colostro oppure no.

Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato mi preme ringraziare alcune persone che mi hanno sostenuta e aiutata in questo percorso:

- La professoressa Mirella Dott.ssa Zancato, per avermi dato la possibilità di portare a compimento la tesi in modo autonomo e per avermi aspettata pazientemente e incoraggiandomi nonostante le mie ultime difficoltà incontrate nel periodo conclusivo del mio percorso di studi.
- Alla azienda Nova Salus Fitolab, in particolare alla Dott.ssa Serena Lazzaro, per avermi proposto di affrontare questo studio, per avermi dimostrato piena disponibilità a fornirmi materiale e delucidazioni ogni qualvolta ne avevo bisogno e per avermi fatto conoscere lo studio della Dott.ssa Lorenzetti.
- La Dott.ssa Lorenzetti per aver condotto lo studio: *“microflora intestinale, disbiosi e infiammazione cronica dell’intestino: quali le possibilità terapeutiche in età pediatrica”*. Per essersi dimostrata generosa nel fornirmi parte della documentazione e aver risposto in modo esaustivo alle mie domande.
- A Chiara per avermi sostenuto e incoraggiata durante questo percorso di studi, dandomi una gran mano nella preparazione degli ultimi esami e della tesi; per aver sostenuto e sopportato durante i miei “scleri” e ansie.
- Ad Andrea, Giulia, Michela ed Emanuele per aver passato questi anni universitari assieme tra studio, sorrisi, scherzi, serate e disgrazie universitarie.
- A Vale, nonché mia sorella, per aver contribuito in modo sostanzioso al compimento della tesi.
- A mamma e papà per avermi sostenuto e aver fatto il “tifo” per me durante gli anni universitari, lasciandomi libertà nelle decisioni.
- Alle nonne Angela e Rosa per voler a tutti i costi vedere un altro Dottore in famiglia.
- Paoletta, Silvia, Arianna, Ferrà, Giulia, Jack, Ale, Sere, Anna, Beba per avermi aiutata in un periodo per me molto particolare e aver creduto in me durante questa ultima fase della carriera

universitaria, dandomi la possibilità di passare serate scherzose tra amici.

Bibliografia

- (1)-(3)-(4) Nature's intelligence – Colostrum Technologies
- (2)-(5)-(6)-(8)-(9)-(14)-(16)-(18)-(21) Colostro bovino – il primo latte materno; un aiuto naturale per il sistema immunitario - Claudio valla- Giuseppe Campus – [www. Lesionicutaneecroniche.it](http://www.Lesionicutaneecroniche.it)
- (7)-(9) Elementi di patologia generale - per i corsi di Laurea in Professioni Sanitarie - II Edizione - G.M. Pontieri - Piccin
- (10)-(12)-(13)-(15)-(22) Il colostro: caratteristiche bio-nutrizionali e potenziale utilizzazione in dietetica umana, Dietologia, Riv. It. Biol. Med, 22,46-53,2002 - B.Palmieri - E.Pedrin
- (11) Colostrum & Lactoferrin; www.pubmed.it
- (17)-(19) Il colostro nello sport - a cura del dott. Stefano Stefani
- (20) Director of the Neurological University Clinic; PL-85-094; Prof.Dr.med. Roman Mazur Heinrich Ollendiek - Poland
- (23) Colostro umano – Biopharm
- (24) Human Milk composition: Nutrients and Bioactive Factors
- (25) Appunti riguardanti lo studio condotto dalla Dott.ssa Lorenzetti, forniti da lei stessa e dalla Dott.ssa Lazzaro Serena.

- (26) Manuale di Nursing Pediatrico - pag. 396 a 398 - edizione 2006;Pierluigi Badon e Simone Cesaro

- (27) Probiotici e Salute Umana - 2013: lo stato dell'arte basato sulle evidenze - a cura di Paolo Aureli, Giuseppe Bandrali, Lucio Capurso, Anna Maria Castellazzi, Mario Clerici, Marcello Giovannini, Lorenzo Morelli, Andrea Poli, Fabrizio Pregliasco, Mariangela Rondanelli, Filippo Salvini, Gian Vincenzo Zuccotti. Con la collaborazione di Claudio Cricelli, Silvio Danese, Gianfranco Delle Fave, Giuseppe Fatati, Walter Marrocco. Con il coordinamento di Nutrition Foundation of Italy

- (28) Ministero della Salute: linee guida su probiotici e prebiotici - revisione maggio 2013

- (29) Lezioni di Farmacologia - droghe vegetali tenute dal Professore Eugenio Ragazzi.

- (30)-(32)-(33) Appunti consegnati al convegno sostenuto nel mese di Marzo 2014, al riguardo dei vari studi sostenuti da medici con prodotti a base naturale della dita Phytoitalia.

- (31) Slide datemi dalla Dott.ssa Lorenzetti

Sitografia

- www.mednat.org
- www.pubmed.gov
- www.salute.gov.it
- www.sapere.it
- www.mallaz.com
- www.phytoitalia.it