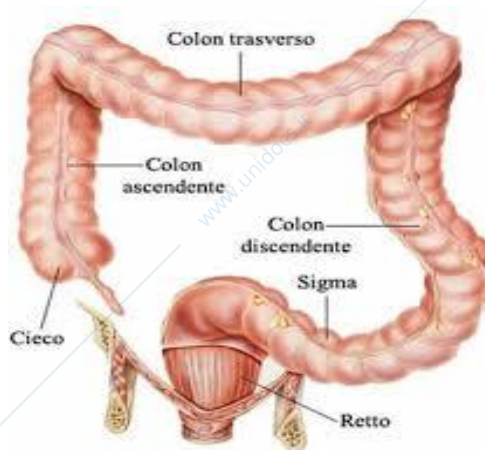
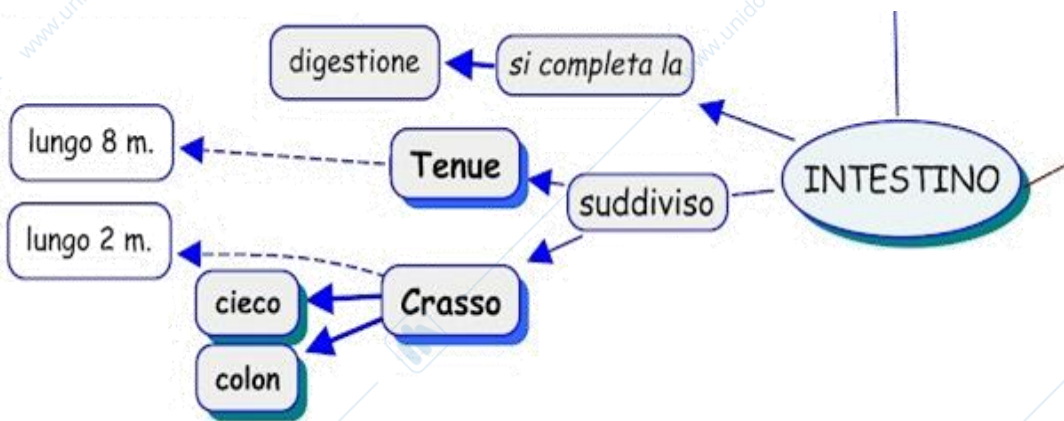


NUTRACEUTICI IN AMBITO GASTROINTESTINALE

L'apparato gastrointestinale ha quel compito della ingestione degli alimenti, della digestione degli stessi e del loro assorbimento. Il tratto gastrointestinale in realtà è come se fosse un lunghissimo tubo differente a tratta perché ogni tratto avrà la sua speciale funzione; ecco perché l'enorme tubo dell'apparato intestinale sarà diviso in varie sezioni ciascuna con delle proprie caratteristiche perché deputata a una funzione diversa. Generalmente lo stomaco è deputato alla digestione che però continua anche nell'intestino cioè il grosso della digestione si fa nello stomaco e questa può continuare in minor misura anche nell'intestino, ugual cosa vale per l'assorbimento, del passaggio dei nutrienti nel sangue avviene tipicamente nell'intestino ma può avvenire in piccole parti anche a livello dello stomaco. Ci ricordiamo che il tratto gastrointestinale parte dalla bocca per proseguire all'esofago per andare quindi nello stomaco e dallo stomaco poi l'intestino che è l'intestino tenue che si divide in duodeno, digiuno e ileo per continuare poi con l'intestino crasso che è il colon ascendente, il colon trasverso, il colon discendente e poi il retto che ha la funzione di conservare le feci praticamente formate nelle altre parti dell'intestino.

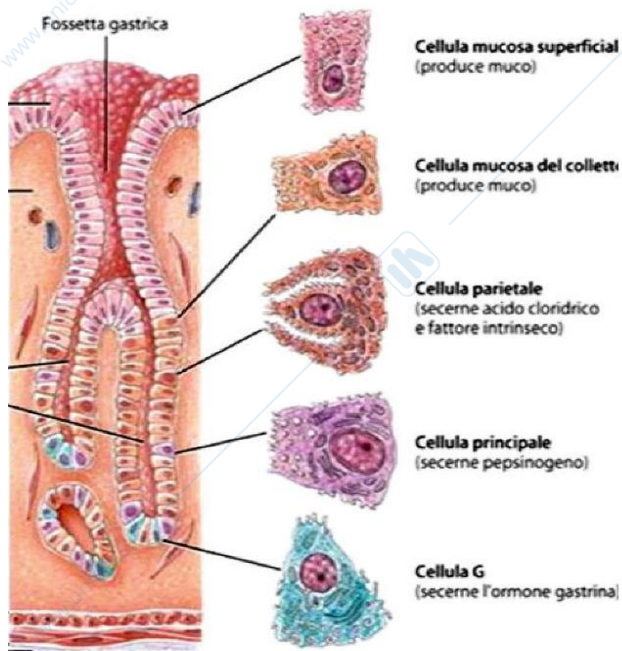


← In questa

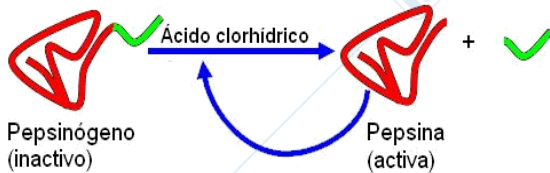
slide vediamo bene la storia dell'**intestino** che appunto si divide in **tenue e crasso** dove il crasso è fondamentalmente il colon ascendente, trasverso, discendente, il cieco, l'intestino cieco sempre fa parte del crasso ed è l'ultimissima parte del colon dove parte poi quest'appendice che vediamo in figura. L'intestino crasso, quindi il colon è lungo 2 metri mentre il tenue che vediamo molto aggrovigliato è lungo 8 metri quindi l'insieme dell'intestino tenue e crasso è lungo 10 metri. Ogni tratto ha la sua specifica funzione, la bocca ha la funzione di rompere il cibo, di riprodurre saliva che lubrifica il cibo e assiste anche nella rottura dello stesso poi si andrà nello stomaco dove abbiamo la pepsina che è l'ormone che regola la secrezione di acidi e di enzimi digestivi, quindi la pepsina che regola il processo della digestione, nello stomaco sarà rilasciato anche muco che invece ha una funzione protettiva dello stomaco. Sotto lo stomaco c'è il pancreas e che proprio la funzione che da una parte di regolare i livelli di glicemia ma dall'altra rilascia gli

amilasi, le lipasi pancreatici dove lipasi digeriscono lipidi e le amilasi digeriscono i polisaccaridi. Quindi questo nel pancreas aiuta quella che è la digestione degli alimenti. E poi abbiamo l'intestino che il colon è deputato al riassorbimento di acqua e ioni ed è la parte finale dell'intestino che ha anche il ruolo di formare le feci e la parte finale del retto è quella di conservare le feci. Nel piccolo intestino che sarebbe il tenue perché è sottile, il grande intestino è quello crasso; nel piccolo intestino che sarebbe il tenue si completa la digestione iniziata nello stomaco e anche qui si rilascerà un muco che protegge le pareti intestinali ma anche nel piccolo intestino abbiamo la presenza di peptidasi che sono enzimi che rompono il legame peptidico nelle proteine. Le proteine sono fatte da mattoncini che sono gli amminoacidi legati tra loro da legame peptidici che le peptidasi li vanno a rompere. Poi abbiamo le amilasi che rompono quelli che sono i polisaccaridi. Quindi ogni parte di quell'apparato gastrointestinale ha il suo ruolo (il fegato è stracolmo anche lui di enzimi e ha anche il compito di distruggere i veleni). Per cui questo tratto gastrointestinale ha numerosi funzioni dall'ingestione del cibo alla digestione dello stesso all'assorbimento fino ad arrivare all'eliminazione e nell'intestino vengono rilasciate ormoni endocrino, paracrini e non dimentichiamo che **l'intestino è proprio la sede delle difese immunitarie. L'intestino è sede del GALT** cioè del tessuto dove si manifesta la risposta immunitaria, la prima risposta immunitaria ha tutto ciò che noi ingeriamo dall'esterno. Quando questa risposta immunitaria funziona in maniera esagerata abbiamo le cosiddette allergie alimentari che sono dovute a uno squilibrio tra queste cellule del sistema immunitarie chiamate TH1 E TH2. Vediamo che in ogni tratto del sistema gastrointestinale avremo un ph diverso e allora nella bocca e nell'esofago abbiamo lo stesso ph 6-7 ma nello stomaco avremo un ph molto acido cioè da 1 a 3 perché ci deve essere la digestione, nel tenue noi abbiamo un ph da 3 a 6 e nel colon cioè l'intestino più ampio, il crasso avremo un ph che sale ancora cioè da 6 a 8; quindi il ph che parte basico diventa acido nello stomaco e in parte nel tenue e diventa di nuovo basico nel crasso. Abbiamo una serie di sistemi di difesa nel nostro sistema gastrointestinale, questo è ovvio perché noi con bocca andiamo a contatto di centinaia di sostanze esterne ad esempio il cibo contaminato da muffe, tossine, batteri cioè di tutto noi mettiamo nella bocca; quindi è ovvio che dobbiamo avere un **iniziale risposta immunitaria che starà proprio a opera del GALT**; anche **la saliva** è ricca di enzimi che aiutano a eliminare determinati batteri ma non solo perché i batteri possono attecchire devono formare colonie e perché possono formare colonie, i batteri devono poter agguantare quella che è la zona dove possono formare le colonie. Il solo **meccanismo dell'esistenza della peristalsi** evita che si possono formare colonie nell'esofago ma questo **in parte c'è anche nell'intestino ma nell'esofago è più presente**, tra l'altro anche la posizione completamente verticale dell'esofago aiuta il transito del bolo verso il passaggio nello stomaco e quindi questa peristalsi che è la contrazione dei muscoli locali a spingere la massa più avanti evita che i batteri possano formare grandi colonie e dare fastidio il che non vuol dire che nello stomaco non possono annidarsi i batteri cattivi quali l'*helicobacter pilori* però **questo meccanismo della peristalsi un minimo ci protegge**. La stessa cosa vale per l'intestino, **lo stomaco si auto protegge già da sé** attraverso questo **ph acido** infatti sono davvero pochi i batteri che resistono al ph acido e tra questi pochi c'è l'*helicobacter pilori* che tra l'altro è un batterio patogeno.

Poi anche la presenza del **MICROBIOTA INTESTINALE** che è un **mezzo di difesa** e che ci difende dall'attacco di batteri ma anche di virus patogeni perché a questo punto si crea una competizione tra i batteri buoni che noi possediamo nell'intestino e i batteri cattivi che noi possiamo ingerire dall'esterno; una competizione di spazio e una competizione di cibo e ci sarà gara tra i batteri a prendersi il cibo.

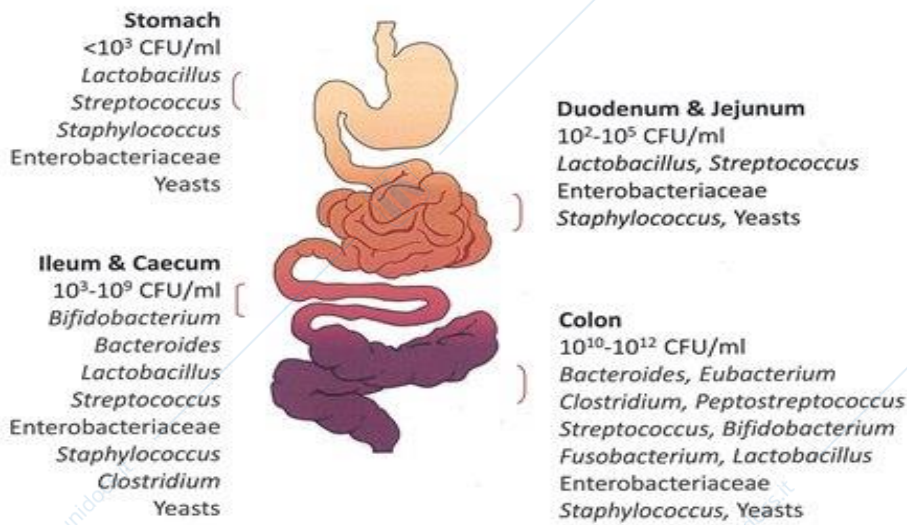


Il nostro stomaco è formato da **fossette gastriche**, è come se lo stomaco approfondisse, approfonda a formare delle rientranze più o meno lunghe; queste fossette gastriche sono formate da un certo numero di cellule diverse tra loro, allora abbiamo la **cellula mucosa superficiale** che è importantissima ed quella che produce muco che protegge lo stomaco; poi abbiamo la **cellula mucosa del collettore** che anche lei produce muco; poi abbiamo la **cellula parietale** che ha una funzione diversa perché la cellula parietale è quella che rilascia l'acido cloridrico, il quale acido cloridrico ha la funzione di **trasformare il pepsinogeno in pepsina**



e la pepsina è il principale enzima digestivo che noi abbiamo a livello dello stomaco, nel senso che la pepsina è una proteasi che comincerà a distruggere le proteine presenti nello stomaco. Poi abbiamo la **cellula principale** che rilascia il pepsinogeno e la **cellula G** che rilascia l'ormone gastrina. Quindi guardiamo che sistema complesso perché nello stomaco si hanno queste rientranze che sono le fossette gastriche e in queste rientranze abbiamo le cellule che rilasciano il pepsinogeno che è un precursore, poi accanto abbiamo la cellula parietale che rilascia l'acido cloridrico che trasforma il pepsinogeno in pepsina che è una proteasi, un enzima; e poi abbiamo le cellule G che hanno la funzione di rilasciare la gastrina che è l'ormone che decide quanto pepsinogeno rilasciare, quindi comanda la cellula principale ma comanda anche la cellula parietale e dirà quanto acido cloridrico rilasciare; quindi in sintesi la gastrina è quella che comanda le altre cellule a produrre pepsinogeno e acido cloridrico quindi regola questa cellula G il processo complesso della digestione; al rilascio di acido cloridrico e pepsinogeno si oppone quello del muco che è prodotto perché deve andare a coprire le pareti dello stomaco e far sì che questa acidità aggredisca il cibo ma non aggredisca troppo lo stomaco stesso altrimenti abbiamo la formazione delle ulcere.

→ Accenni del **MICROBIOTA**:



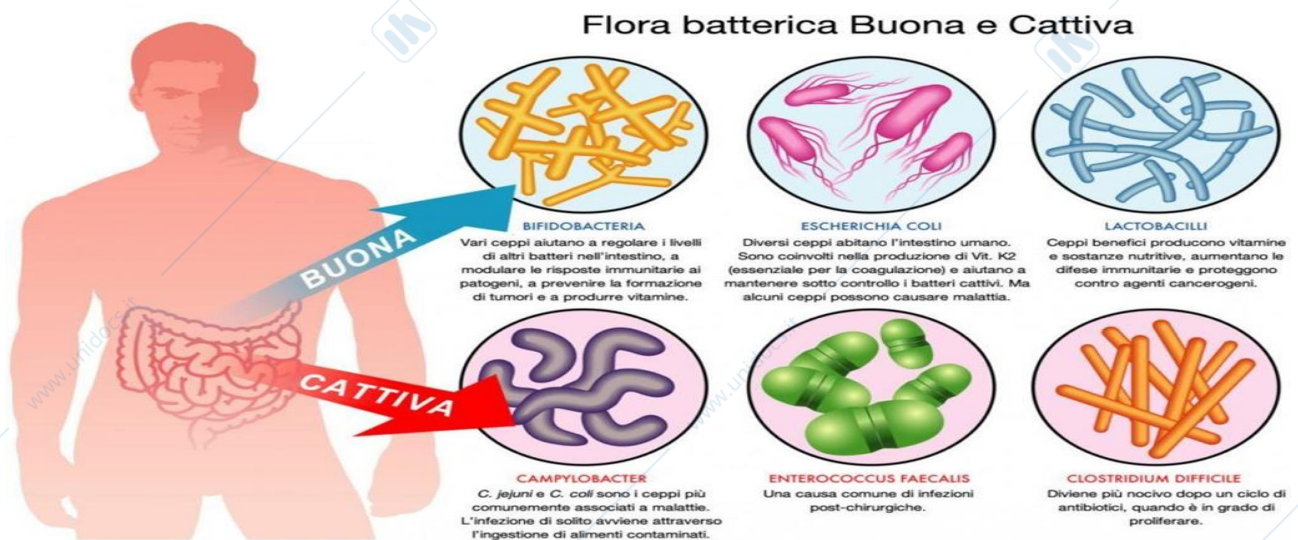
il microbiota non è altro che

un insieme di tutti i microorganismi che generalmente e pacificamente vivono in simbiosi nel nostro organismo e abbiamo tipi diversi di batteri che vivono in diversi tratti del nostro intestino abbiamo lattobacilli; stafilococchi e streptococchi che possono vivere nello stomaco anzi una volta si pensava che lo stomaco fosse sterile perché non si credeva che ci fossero batteri in grado di poter vivere nello stomaco, non sono molti le tipologie ma ci sono; poi abbiamo duodeno e ilio in cui abbiamo lattobacilli, streptococchi stafilococchi e tanti altri a cui poi si aggiungono i bacteroides, clostridium che stanno anche nell'ilio e ceco e poi nel colon abbiamo lattobacilli, bifido batteri, streptococchi, clostridi, batteri, funghi e così via. Quindi diciamo che la maggior parte dei batteri si trova nell'intestino ma si trovano in parte anche nello stomaco e



← questo microbiota ha delle funzioni molto importanti perché è la sede del GALT quindi coopera con il sistema immunitario in generale; il microbiota coadiuva la digestione di alcuni nutrienti che da soli non sapremmo digerire; ci aiuta a produrre alcune vitamine che da soli non potremmo produrre; genera energia che poi viene trasferita a tutti gli organi del nostro organismo; tra le vitamine che il microbiota ci aiuta a produrre abbiamo la vitamina B2, la vitamina K perciò quando facciamo gli antibiotici spesso si dà una compensazione del complesso vitaminico B perché andremo a distruggere i batteri che ci aiutavano a produrre vitamina B, il microbiota aiuta anche quella che

è l'integrità della mucosa intestinale infatti si è visto che i topolini cresciuti senza poter a che fare con i batteri quindi che erano completamente sterili nel loro intestino, hanno una mucosa molto più sottile, hanno una peristalsi molto meno pronunciata; quindi abbiamo capito che la presenza dei batteri aumenta la peristalsi cioè la protezione del nostro intestino, aumenta lo strato di mucosa e quindi la difesa del nostro intestino.



I batteri possono dividersi in batteri buoni e batteri cattivi, la stragrande maggioranza sono batteri buoni ma in particolare i bifidobatteri e i lattobacilli poi ci sono alcuni batteri che sono i batteri cattivi tipo il clostridium difficile, enterococcus faecaus, ci sono batteri che sono misti cioè sono in teoria batteri buoni che si trovano nell'intestino come l'escherichia coli ma se questi escherichia coli, che colonizzano l'intestino, si trovano nelle urine diventa un batterio patogeno e abbiamo le **infezioni urinarie che sono abbastanza comuni nelle donne** e il 90 % di queste infezioni urinarie sono da escherichia coli perché da dove escono le feci (quindi queste escherichia coli si trovano a livello dell'ano) facilmente possono salire lungo le vie urinarie della donna data la vicinanza dei due sfinteri. Mentre nell'uomo l'infezioni renali da escherichia coli è un po' più difficile. Quindi dette queste pochissime parole sul microbiota passiamo a quelle che sono le **PATOLOGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE**. Sicuramente famosa e comune è la gastrite, l'infezione da helicobacter pylori, l'ulcera gastrica, il reflusso gastroesofageo che porta di conseguenza l'esofagite e la famosissima colite. Quindi come vediamo sono tutte patologie estremamente comuni per le quali i nutraceutici hanno tentato di fare un loro spazio.

LA GASTRITE

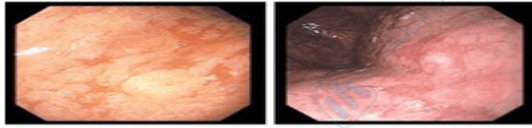
Introduciamo la gastrite. Tutte le parole che finisco in -ite sono sempre sinonimo di infiammazioni: Pancreatite infiammazione del pancreas; colite infiammazione del colon; gastrite infiammazione dello stomaco. In particolare è la mucosa interna dello stomaco la prima che si infiamma, si infiamma portando dolore, bruciore, dispepsia che sarebbe la difficoltà a digerire e un senso di pesantezza. Questa gastrite si può suddividere in **gastrite acuta e gastrite cronica**. **La gastrite acuta** è una forma momentanea che porta delle lesioni che sono superficiali, qualche volta possono sanguinare ed è una forma che si risolve spontaneamente da sola, basta rimuovere la causa dello stress psicofisico o stress fisico che ha portato alla gastrite. **La gastrite cronica** invece è qualcosa di molto più grave perché è una gastrite acuta che si è cronicizzata portando un'infiammazione cronica e che però può portare ulcerazioni che diventano profonde, si può avere perforazioni; quindi è oggettivamente una malattia molto più gravi di un gastrite occasionale. Ci sono una serie di farmaci che possono portare le gastriti e sono i FANS cioè antiinfiammatori non steroidei o anche i cortisonici e sia quello steroidei e sia quelli non steroidei portano gastriti. Sia che noi

li diamo per bocca e sia che noi li diamo per via intramuscolare portano lo stesso gastrite. È ovvio che se io do l'antiinfiammatorio per bocca ho sicuramente più gastrite perché lo do proprio in loco rispetto se io do l'antiinfiammatorio per via iniettiva però una terapia a lungo andare conviene fare la protezione gastrica anche quando faccio una terapia antiinfiammatoria per via iniettiva che però sia di una certa durata; perché questo? Perché sicuramente è l'azione locale che è l'azione più grave ma poi c'è anche un'azione sistemica generalizzata; che cosa succede? Che i FANS sono delle molecole organiche che vanno a bloccare le COX, in particolare la COX 1, si blocca la formulazione di prostaglandine della serie 2, in particolare si bloccano quelle della serie E2 che sono quelle che ci interessano e le prostaglandine della serie E2, PGE2 era quella che riduceva la secrezione acida gastrica; quindi nel momento in cui io blocco l'enzima non faccio formare più la PGE2, io avrò uno stomaco più acido e quindi sarò più soggetto a gastriti ecco perché quando faccio una terapia un po' più lunga di un cortisonico o faccio un antiinfiammatorio di una settimana dò quella che viene chiamata la protezione gastrica tipo l'antra; **ma cos'è l'altra?** È un inibitore della pompa protonica quella che mi rilasciava l'acido cloridrico nello stomaco, quindi in fondo io sto pensando la mancanza della prostaglandina E2. Questo è il motivo per cui **i FANS sono gastro lesivi. Perché i cortisonici sono gastro lesivi?** Perché non vanno i cortisonici ad agire a livello della COX 1 però vanno ad agire a monte sulla fosfolipasi A2. La fosfolipasi A2 era l'enzima che scindeva da fosfolipidi di membrana l'acido arachidonico che era poi il substrato della COX1 da una parte o era substrato anche della ciclo ossigenasi e ossigenava i leucotrieni che regolavano altre cose. I leucotrieni sono anche sostanze pro-infiammatorie. Quindi i cortisonici bloccando la fosfolipasi A2 di conseguenza bloccano anche l'azione della ciclo ossigenasi nel senso che non gli danno il suo substrato; in questo senso i cortisonici sono più potenti dei FANS però sono anche farmaci che hanno una serie di effetti collaterali anche abbastanza importanti; quindi sia cortisonici che FANS agendo sulla stessa cascata sono gastro lesivi per il motivo che bloccano la formulazione di prostaglandine E2 che era gastro protettiva ed era gastro protettiva perché riduceva la secrezione acida gastrica ma la prostaglandina era anche una sostanza che stimola la produzione di muco, stimola la produzione di bicarbonato, aumenta il flusso ematico locale svolgendo così una funzione protettiva delle cellule mucose e inoltre bloccando la ciclo ossigenasi, l'acido arachidonico è più disponibile per la 5-lipoossigenasi con formazione di leucotrieni che sono gastro lesivi perché sono pro-infiammatori della mucosa dello stomaco. Ecco che si ha, per tutti questi motivi, che i FANS sono gastro lesivi; i FANS sono abbastanza liposolubili, penetrano e attraversano le membrane cellulari delle cellule della mucosa e attraversando la membrana cellulare ne alterano anche un poco la permeabilità e così che gli ioni idrogeno che si trovano nello stomaco e nel lume dello stomaco ritornano indietro nelle cellule della mucosa danneggiandole e facendole funzionare meno bene. **Quindi questi sono tutti i meccanismi che si sommano tra loro e vanno a creare quelle che sono le infiammazioni dello stomaco quindi la gastrite acuta che poi si può cronicizzare in gastrite cronica.**

LE CAUSE della gastrite acuta possono essere sicuramente i FANS, la somministrazione orale di cortisonici, il fumo di sigaretta, farmaci chemioterapici, anche condizioni di stress in generale e in questi processi si ha sempre una riduzione di muco, un aumento della secrezione acida perché lo stomaco va in stress. **Vediamo che cosa succede?** Quando noi abbiamo la gastrite acuta, abbiamo un arrossamento locale della mucosa dello stomaco mentre quando abbiamo una gastrite cronica non abbiamo più una mucosa arrossata perché non è più un evento acuto però vediamo che non c'è più un'omogeneità di mucosa, la mucosa è alterata perché le cellule sono diventate metapastiche cioè sono diventate cellule alterate, diverse, molto sono state danneggiate e quindi queste cellule metaplastiche sono cellule pre-cancerose; è ovvio che una gastrite cronica predispone al tumore gastrico.



Gastrite acuta



Gastrite cronica con metaplasia intestinale

TERAPIA della GASTRITE ACUTA

Che cosa si può fare nelle terapie delle gastriti acute? Diciamo che i nutraceutici prendono piede e si inseriscono proprio nella storia delle gastriti acute perché per le croniche è tardi prendere nutraceutico nella gastrite cronica e il nutraceutico va preso nella fase iniziale che noi abbiamo la singola gastrite acuta; in genere guarisce spontaneamente con la rimozione dell'agente scatenante però se uno vuole aiutare questa risoluzione spontanea può **prendere nutraceutici** (es. sodio alginato) che agiscono generalmente in maniera fisica cioè danno uno strato di protezione alla mucosa dello stomaco; e poi ci sono una serie di altri rimedi come l'alluminio, l'idrossido di magnesio e bicarbonato che riducono l'acidità totale, ovviamente se è un caso più serio bisogna fare uno di farmaci, di inibitori di pompa protonica ecc.

Processi infiammatori dello stomaco: la gastrite se non è curata, la gastrite acuta si può cronicizzare e questo diventa una cosa difficile da gestire, **una gastrite cronica** può essere anche substrato di una facile **infezione da helicobacter pylori** e questa gastrite cronica quando non è curata può degenerare il metaplasia in displasia che sono alterazioni profonde delle cellule che poi finiscono in carcinoma cioè il tumore dello stomaco.

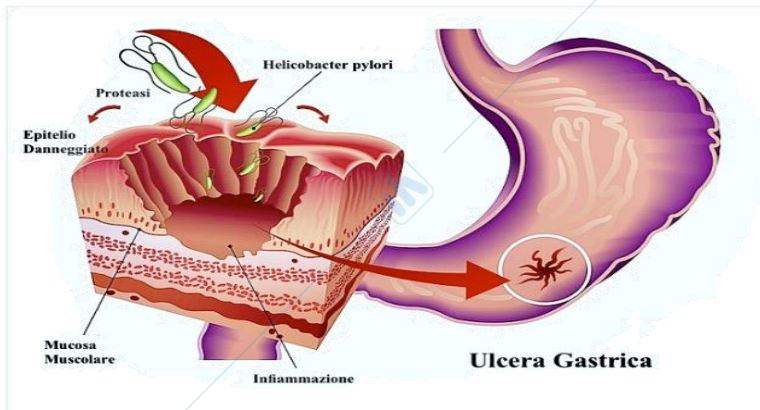


→ **L'infezione da helicobacter pylori:**

è un GRAM NEGATIVO che può

risiedere nello stomaco e inizialmente si pensava che lo stomaco fosse troppo acido per ospitare qualche batterio poi invece si trovò questo helicobacter pylori. Oggi sappiamo **che i pazienti che hanno helicobacter pylori sono molto più a rischio di tumori e ulcere** rispetto a quelli che non ce l'hanno, infatti abbiamo dei tester che si vendono in farmacia che rilevano proprio la presenza di questo batterio e **quali sono i sintomi di un'infezione da helicobacter pylori?** Sicuramente bruciori, dolori gastrici, vomito, Nausea e anche reflusso e quindi quando si fa una gastroscopia è sempre bene fare il prelievo biotico di un pezzettino dello stomaco per vedere se ci fosse l'helicobacter pylori perché spesso l'infezione di questo batterio è asintomatica quindi non a tutti porta questa sintomatologia e pare che sopra i 60 anni di età il 50 % sia affetto da helicobacter pylori perché sono contaminate le acque, sono contaminati i cibi e quindi attraverso cibi e acque contaminate anche noi siamo a rischio di helicobacter pylori.

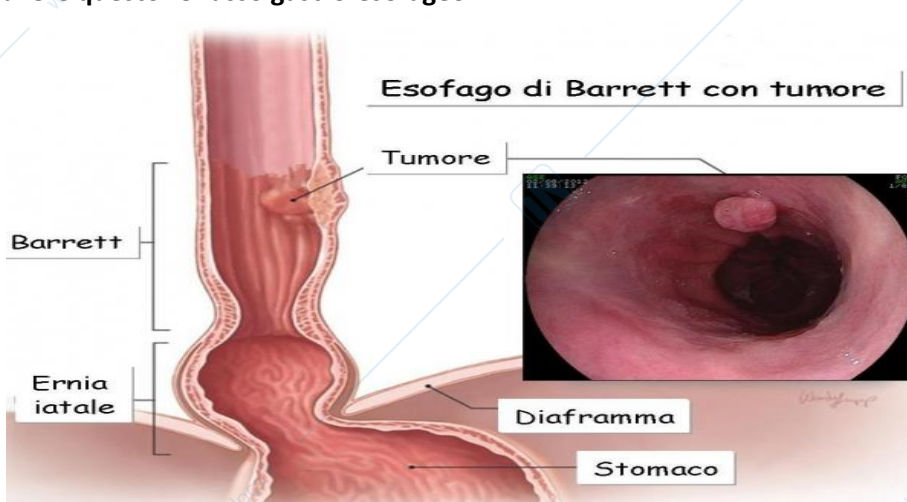
L'ULCERA GASTRICA



Tra le varie patologie che possiamo avere **l'ulcera** che può essere un'ulcera gastrica ma può essere anche un'ulcera del duodeno, dell'intestino e quindi in genere l'ulcera si ha quando si ha un'ipersecrezione acida perché c'è un aumento delle cellule che rilasciano l'acido cloridrico oppure c'è un aumento della risposta gastrica e quelli che sono gli stimoli alla secrezione oppure perché si rilascia troppo gastrina, oppure perché si fuma molto, oppure perché si consuma in maniera eccessiva alcool o l'abuso di antiinfiammatori. Ricordiamo che l'*Helicobacter pylori* è un batterio che creando danni crea infiammazioni e un'infiammazione a lungo andare può essere l'inizio di un'ulcera.

ESOFAGITE

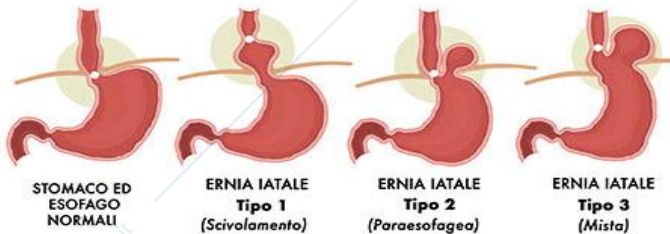
Tra le varie malattie che noi abbiamo anche **l'esofagite**. **L'ESOFAGITE** non è altro che l'infiammazione dell'esofago. **L'esofago di Barrett** è una malattia che consegue a un **reflusso gastro-esofageo** costante cioè **che cosa succede?** Che quando noi superiamo i 40 anni di età noi abbiamo una serie di meccanismi antireflusso tra cui la valvola del cardias che è una valvola che tiene chiuso e non fa risalire il contenuto dello stomaco attraverso l'esofago cioè non lo fa risalire su; dopo i 40 anni questo sfintere esofageo del cardias si va pian piano a perdere la tenuta e perdendo la tenuta a volte può capitare che abbiamo questo reflusso gastro-esofageo, il contenuto dello stomaco sale su e va a infiammare in maniera cronica l'esofago e questa è una cosa pericolosa e si può scatenare l'esofago di Barrett che è ormai un'infiammazione cronica pericolosissima dell'esofago che poi sfocia in tumore dell'esofago. **Ci sono altri motivi per cui possiamo avere questo reflusso gastro-esofageo**



questa è una slide che fa vedere un'esofago di Barrett con all'interno un tumore all'esofago che si è formato e ci sono altri motivi per i quali noi possiamo avere i reflussi gastro-esofagei che sono la presenza di ernia iatale.

REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (GERD): SINTOMI

I sintomi sono sicuramente la sensazione di avere la **gola chiusa**, **sentirsi la laringite**, **una tosse cronica**, a volte si possono avere anche problemi dentali, **lesione ai denti**, oppure **nausea**, **non riusciamo a deglutire bene**, **disturbi del sonno** come apnee notturne. Quindi questi sono tutti sintomi di un reflusso gastro-esofageo che avviene quando questo sfintere esofageo inferiore non è in grado di mantenere bene la tenuta.



che cos'è l'ernia iatale da un punto di vista

anatomico? Noi abbiamo l'esofago e si trova sotto un'apertura di quello che è il diaframma, nel diaframma c'è un'apertura attraverso la quale passa allo stomaco, lo stomaco si trova sotto quest'apertura del diaframma, quest'apertura si chiama iato esofageo; quando parte dello stomaco risale sopra ed esce dallo iato esofageo si può formare un'ernia che potrà essere di 3 tipi: ernia iatale tipo 1; ernia iatale tipo 2 e ernia iatale tipo 3. Questa ernia non fa più funzionare bene lo sfintere esofageo inferiore e quindi perdendo tenuta si ha maggiore reflusso, più sale succo gastrico che erode le pareti dell'esofago e maggiore sarà la problematica infiammatoria che può sconfinare in tumore. Ecco perché **il reflusso gastro-esofageo** va curato, **va tenuto a bada con l'uso di protettori gastrici** che, rendendo non tanto acido il succo dello stomaco, anche se questo risale fa meno danni.

SINDROME DEL COLON IRRITABILE : COLITE

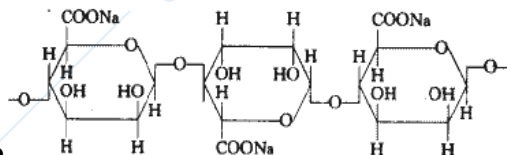
La sindrome del colon irritabile è un disturbo più frequente che noi abbiamo. Questa sindrome del colon irritabile da un'infiammazione del **colon e in parte del intestino tenue** e così si hanno **dolori**, una secrezione intestinale non sempre corretta, sono **alterate le funzioni motorie**, a volte abbiamo **diarrea** e a volte abbiamo **stipsi**, spesso è presente **gonfiore**, **meteorismo**, presenza di **muco nelle feci**. Il muco nelle feci è la prima sintomatologia di un'infiammazione del colon, quando noi vediamo delle feci mucose vuol dire che abbiamo il colon infiammato e questa sindrome del colon irritabile è un bel pasticcio nel senso che noi non abbiamo capito tanto bene perché alcuni di noi soffrono di colite, quindi **oggettivamente è una malattia difficile da approcciare perché non è chiaro** perché abbiamo queste alterazioni di funzionamento. Noi abbiamo il morbo di Chron dopo tanti anni le persone soffrivano non capivamo perché, pensavamo che fosse un problema mentale ma alla fine si è capito che esiste questa malattia che è una malattia autoimmune dove le cellule vengono attaccate creando danni enormi ma fino ad arrivare al morbo di Chron c'è tutto questo colon irritabile che è una patologia molto più sfumata in cui si ha una serie di sintomatologie non gravi ma non fastidiose. Ma non è facile capire come approcciare perché finché non abbiamo un'eziologia più chiara, finché non capiamo esattamente cosa avviene e perché avviene è difficile dare risposte concrete. Sicuramente nel caso della colite bisogna fare una colonoscopia per vedere di escludere cose importanti o cose che si poteva porre rimedio. Dopo questa introduzione in generale del sistema gastro intestinale e le sue principali patologie, **vediamo I NUTRACEUTICI**.

NUTRACEUTICI PER LE MALATTIE GASTROINTESTINALI

Il nutraceutico più importante, più venduto e più utilizzato, quello che ha dato un sollievo nei pazienti che hanno reflusso gastro-esofageo sono sicuramente **gli ALGINATI** in particolare il sodio alginato. ↓

GLI ALGINATI: IL SODIO ALGINATO

Da un punto di vista commerciale è il famoso **GAVISCON**. Questo sodio alginato è proprio il sale sodico



dell'**acido alginico**

che è molto utilizzato per il reflusso gastro

esofageo episodico o anche cronico. Questo è un polisaccaride che è formato da due zuccheri **l'acido D-mannuronico** e **l'acido L-glucuronico**, poi possono essere presenti in una percentuale un po' variabile ma dipende dal tipo di alga da cui lo estraiamo (laminaria, alga fucus, ce ne sono tante altre di alghe brune); quindi a seconda del tipo di alga bruna abbiamo un rapporto che è un po' diverso però tutto sommato l'efficacia del prodotto non cambia. **L'alginati** da sempre vengono utilizzati come addensanti nell'industria alimentare, **esistono salificati con il sodio, con il potassio, con l'ammonio, con il calcio, addirittura esiste propilenglicole alginato**. Quelli che però usiamo come anti reflusso sono il sale sodico e il sale di potassio ma principalmente viene utilizzato il sale sodico.

Come funziona questo **ALGINATO DI SODIO**? **L'alginato** non è una sostanza endogena che noi siamo in grado di produrre ma l'assumiamo dall'esterno; quindi i nostri enzimi digestivi non sono in grado a metabolizzare questo alginato. Che cosa succede? Che quando noi lo prendiamo l'acido alginico va a contatto con l'acqua nel nostro stomaco, gelifica cioè diventa un gel e si espande e questo gel in parte può aderire alla mucosa dello stomaco proteggendola ma il suo effetto più importante è che il sodio alginato agendo con l'acido gastrico libera l'acido alginico e questo gel che poi si mette a formare a contatto con l'acqua si va a porre sulla parte superiore dello stomaco bloccando la risalita del cibo. **L'effetto dell'acido alginico dura 4 ore.**



← Quest'immagine ci fa vedere come funziona l'acido alginico,

quello che però è importante che come vedete, questo perché si abbia un effetto antirisalita, l'acido alginico si deve mettere modello zattera sopra il cibo che noi abbiamo mangiato, sopra il contenuto dello stomaco e mettendosi sopra non lo fa risalire. **Quindi che cosa è stato fatto nei prodotti commerciali per far funzionare l'ALGINATO DI SODIO per il reflusso? Si è messo del bicarbonato nella preparazione perché il bicarbonato a contatto con l'acido cloridrico che si trova nello stomaco libera CO₂; quindi questa anidride carbonica che si troverà nel gel spingerà il gel verso l'alto e favorirà il galleggiamento del gel.** Quindi se noi oltre il sodio alginato mettiamo nella preparazione anche

bicarbonato avremo la liberazione di CO₂ che spingerà il gel verso l'alto; se noi invece facessimo una preparazione **senza** un qualcosa che ci libera, **anidride carbonica, che cosa succederebbe?** Che questo gel si mescolerà con il cibo e poi verrebbe eliminato con il cibo stesso nell'intestino. Quindi non avrebbe questa funzione di impedire che il cibo e il succo gastrico risalgono lungo l'esofago. Quindi **CHE COSA DOBBIAMO FARE? Dobbiamo prendere il prodotto dopo i pasti**, noi prima pranziamo o ceniamo e poi dopo i pasti prendiamo il prodotto, allora si che si metterà sopra mentre **che cosa succede se noi lo prendiamo prima dei pasti? se noi prendiamo il sodio alginato prima dei pasti, mezz'ora prima dei pasti, inizialmente l'alginato va al fondo dello stomaco ma poi andrà scendere pian piano e si concentrerà nell'antro cioè la zona bassa dello stomaco** e se noi teniamo il gel nella zona bassa e poi mangiamo sopra tutto il cibo con l'acidità dello stomaco risale su per il cardias nell'esofago. **Quindi che cosa abbiamo risolto?** Praticamente nulla. Quindi se noi prendiamo l'acido alginico a stomaco vuoto alla fine ce lo troveremo sulla parte bassa dello stomaco, sulla grande curvatura in basso nello stomaco, 3 minuti dopo verrà espulso nell'intestino, non avremo concluso niente. **QUINDI L'ACIDO ALGINICO VA PRESO DOPO I PASTI.** Si usa in genere per le gastriti occasionali o anche chi soffre di gastriti che può fare un ciclo di 15 giorni però non si può pensare di prendere l'acido alginico tutti i giorni a vita, per mesi e mesi perché non è possibile. In genere il trattamento dura 15 giorni e si possono fare dei cicli.

ALGINATO DI SODIO VS ALTRI RIMEDI ANTIREFLUSSO

Ci sono degli studi che avrebbero dimostrato che il sodio alginato sia addirittura più efficace di antiacidi a base di idrossido di alluminio e magnesio (la famosa magnesia). Hanno fatto degli studi che hanno paragonato pazienti trattati con questi due diversi rimedi e le persone trattate con il sodio alginato/ potassio e bicarbonato hanno avuto una regressione di sintomi nell'84% mentre i pazienti che prendevano magnesio o questi antiacidi a base di idrossido di alluminio e magnesio solo il 23% aveva un sollievo nei sintomi. Nel 75 % dei pazienti l'effetto dura 4 ore e poi pian piano va scemando.

→ **AVVERTENZE:** Quali sono **GLI EFFETTI COLLATERALI** degli alginati? Sono sicuramente le reazioni allergiche ma fondamentalmente gli alginati possono portare solo un po' di nausea e flatulenza. Non bisogna prendere gli alginati con altri farmaci in particolare: tetracicline; fluorochinoloni; sali di ferro; ormoni tiroidei; cloroquina e bifosfonati ed estramustina perché potrebbero interferire con il loro assorbimento.

In buona norma bisogna evitare gli alginati insieme ad altri farmaci, facciamo passare almeno 2 ore.

→ L'alginato di sodio è il famoso **GAVISCON**.

CURCUMA

La **curcuma** è la radice di quella che è la curcuma longa, un po' la regina delle **Zingiberacee**, una pianta originale dell'Asia sudorientale ed è utilizzatissima come **spezia** nella **cucina indiana** ed è **uno degli ingredienti del curry**, il curry non è solo curcuma e dà quel colore giallo intenso proprio del curry e quel sapore caratteristico. La curcuma è stata utilizzata già da tanti anni come colorante giallo/arancione quindi colorante ammesso.

COMPOSIZIONE: La curcuma ha una composizione abbastanza variopinta, ma sicuramente il più importante costituente della curcuma sono i **curcuminoidi** che rappresentano dal 3 al 5 % delle sostanze presenti in questa droga e sono la **CURCUMINA** di cui si parla tanto, **DEMETOSI CURCUMINA** (un anello non ha più

un metossi o un metile) e la **BIS- DEMETOSSI CURCUMINA** che non ha né il metossi su un anello e né il metossi sull'altro anello cioè perde tutti e due.

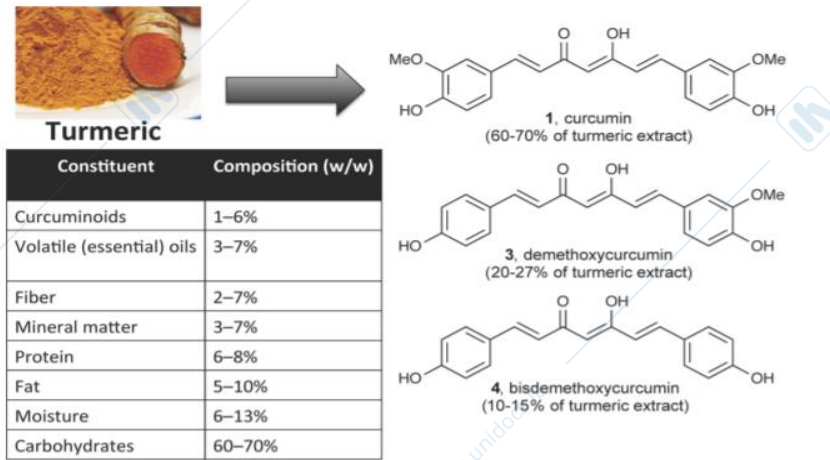
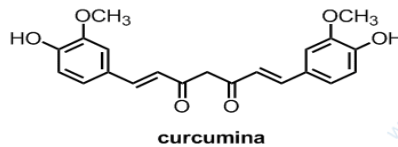


Figure 3. Major phytoconstituents of extracts of *Curcuma longa*. Compounds 1, 3, and 4, often grouped together as “curcuminoids”, generally make up approximately 1–6% of turmeric by weight.³³ Of a curcuminoid extract, 1 makes up 60–70% by weight, while 3 (20–27%) and 4 (10–15%) are more minor components. The major constituent of a curcuminoid extract, 1, and the properties important for its consideration as a lead compound for therapeutic development are the focus of this review.

c'è una frazione della radice che è una **frazione volatile** che rappresenta il **3-7%** che **contiene composti importanti, composti terpenici** come il **zingiberene** o il **curcumolo** o il **beta- turmerone**. Quindi di questa curcuma, di questa radice sono sicuramente importanti i **curcuminoidi** che rappresentano il 5 % della droga ma anche della frazione volatile che pure contiene il zingiberene che è una molecola che ha una sua importanza.

CURCUMA E CURCUMINA

La differenza tra curcuma e curcumina è spesso questa differenza fa confusione. **LA CURCUMA** è la radice,



è la droga mentre **LA CURCUMINA**

è il singolo principio attivo, la singola

molecola bene definita che può essere presente fino al 3% nella radice stessa.



Di curcuma se ne parla sempre

soprattutto in nutraceutica, per come dice internet **bisogna prendere curcuma per qualsiasi male**, per tutti

i mali per cui la curcuma negli anni è stata proposta nelle ulcere gastriche, nella psoriasi, nella lewy body disease simile all'Alzheimer, nell'ipertiroidismo, nelle disfunzioni renali, nel Parkinson, nelle fibrosi cistiche, nell'epilessia, nel diabete, nei problemi epatici, nei problemi polmonari, nelle artriti, nell'infarto del miocardio, nel cancro, nella malaria, nelle malattie infiammatorie dell'intestino, nella febbre, nelle pancreatiti, nelle allergie, nelle ferite, nelle cataratte, come antidepressivo, come antispasmodico; qualunque problema di salute abbiamo, per internet **si può curare tutto con la curcuma**. Sembra un po' impossibile che con una molecola si possa curare tutto nemmeno i farmaci riescono a fare tutto questo; quindi c'è qualche cosa che non va. È uscito un lavoro su questo **journal of medical chemistry**, questa è una rivista più importante dei chimici farmaceutici cioè delle persone che progettano e scoprono i farmaci; quindi è una rivista molto accreditata che almeno al momento ha un impact factor che è di circa 6 volte quello delle riviste di nutraceutica; **quindi è una rivista molto accreditata**. È un articolo che si è chiesto "ma è mai possibile che la curcuma sia la risoluzione di tutti i mali dell'essere umano, veramente la curcuma può fare tutto questo?", **ma cosa ci dice questa rivista?** Ci dice che la curcumina è stata classificata come PAINS (pan-assay interference compounds) come un composto che interferisce con tutti i saggi cioè **cosa vuol dire?** Che se uno fa un saggio su un enzima per trovare un inibitore, la curcumina funziona; cambi l'enzima, la curcumina funziona lo stesso. Quindi vuol dire che se un composto è un inibitore di tutti gli enzimi lui interferisce proprio con il saggio enzimatico, lui in realtà non è inibitore di niente e che è il saggio che non è attendibile. Quindi secondo questo lavoro molte delle azioni attribuite alla curcumina sono state attribuite perché gli esperimenti sono stati fatti da giovani senza esperienza che non avevano capito che la curcumina interferiva con il saggio, quindi non era inibitore di quel singolo enzima che loro hanno creduto, allora hanno pubblicato dati sbagliati. **Queste false attività trovate da questi ricercatori sprovveduti sono risultati in 120 trial clinici dei curcuminoidi contro le malattie però in questi 120 trial clinici non c'è mai un double-blinded, non c'è mai placebo controlled** clinical trial, quindi diciamo che nei test in cui hanno messo i gruppi placebo oppure double blinded ma **cosa significa double-blinded?** Vuol dire che non sa il paziente se sta assumendo una polvere inerte o se sta assumendo curcumina, quindi il paziente è cieco (blinded) ma non lo sa neanche il medico che glielo da, cioè non lo sa nessuno dei due allora loro dicono non c'è nessuno trial clinical fatto in maniera anambigua che dimostra l'efficacia della curcumina in qualche cosa. Loro dicono che la curcumina è instabile, reattiva, non è biodisponibile per bocca. Questi addirittura incalzano ancora di più perché non è solamente la curcumina che fa parte di queste **molecole** che vengono chiamate anche **IMPS** cioè **invalid metabolic panaceas & improbable Leads, sostanze che sono curatrici di tutti i mali ma in realtà non fanno nulla** perché questo lavoro mette nell'elenco oltre che la curcumina mette anche la berberina, le catechine, l'acido gallico, la genesteina, la quercitina e il resveratrolo. La verità sta nel mezzo cioè nel senso che queste molecole che fanno troppo in realtà veramente sono un po' pericolose, **FANNO TROPPO MA NON FANNO NIENTE**. Stessa cosa anche il resveratrolo, è vero che lo si sta proponendo contro il COVID ma siamo onesti, cosa può fare una sostanza naturale nei confronti di una malattia importante dove la gente veramente muore?. **Diciamo che questi sono sostanze naturali che possono avere una piccola efficacia ma non è che si può pensare che si può risolvere problemi seri e gravi con queste molecolette, quindi non possiamo pensare di curare tutte quelle malattie gravi tipo l'alzheimer con la curcuma**, è proprio il principio che è sbagliato. Quindi sicuramente questo articolo di cui abbiamo parlato prima apre un poco gli occhi alla gente.

Adesso studieremo un po' meglio anche il perché di questi problemi della curcuma, quanto c'è di vero in questa storia.

Qual è il problema della curcuma, perché questi scienziati che progettano farmaci sono stati così scettici, così severi nella curcuma; ma abbiamo trovato che la curcuma **si lega covalentemente a moltissime**

proteine, lega i metalli; modifica le reazioni redox; tende a dare aggregazione; dà interferenza con i segnali di fluorescenza; e poi perché la curcumina **non è stabile strutturalmente** cioè si decompone e quindi tutte **queste azioni che lei fa dà dei risultati veramente difficile da interpretare** e a questo punto non si capisce più se con tutte queste problematiche, il saggio ha ancora valore. Cominciamo a capirne un pò di più.

Questi professori che hanno complicato questo lavoro dove si parla della curcumina sono esperti di **metabolizzazione dei farmaci**, quindi in generale di metabolizzazione di sostanze organiche quindi hanno studiato **la metabolizzazione della curcumina**. Noi già abbiamo visto i Processi di metabolizzazione dei principi attivi e quindi adesso dovremmo essere in grado di capire che succede.

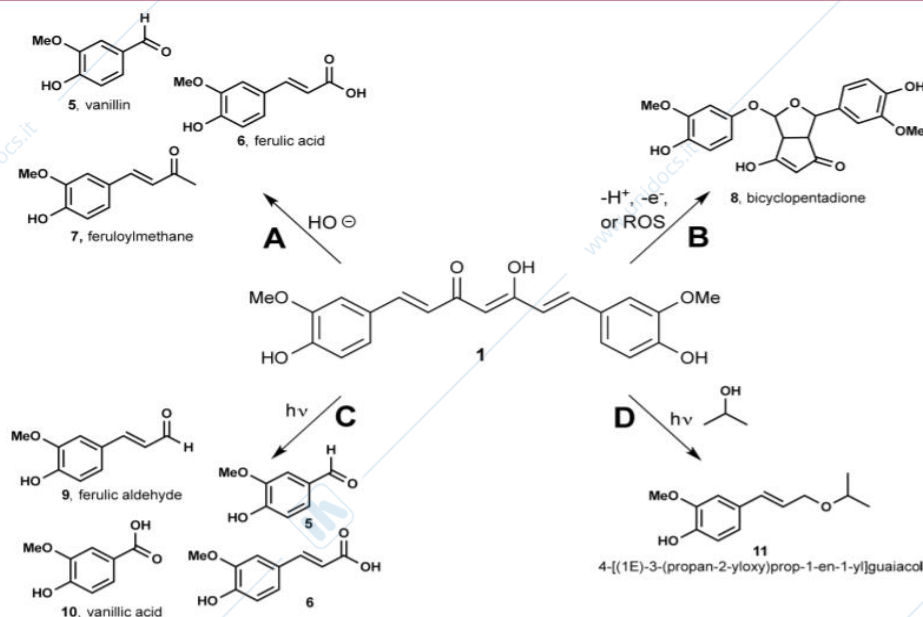


Figure 5. Major chemical degradation pathways of compound 1. (A) Solvolysis under alkaline pH in buffered aqueous solution rapidly leads to multiple fragmentation byproducts.²⁷ (B) Autoxidation in buffered medium creates a bicyclopentadione (8) that is the major degradation product in aqueous conditions.⁶⁰ (C) Photodegradation of 1 can occur when in crystalline form and dissolved in organic solvent.⁶⁸ (D) When dissolved in certain organic solvents (like isopropanol), photodegradation can include reaction with the solvent as a substrate.⁶⁹

←Questi

sono i principali patti di **degradazione della curcumina**, e questa degradazione dipende dal tipo di ambiente in cui si trova la curcumina allora se noi siamo in una sostanza biologica che abbia un ph alcalino ad esempio quello dell'intestino a questo punto **la curcumina non è stabile a ph basico, si frammenta in sostanze più piccole** e sono la **vanillina, l'acido ferulico e il ferulometano**. Le azioni che noi avremo a livello intestinale non saranno più dati dalla curcumina ma saranno date da altre cose; non troviamo più la curcumina. Invece se noi siamo nello stomaco e abbiamo un ambiente acido oppure ci troviamo in presenza dei ROS (B nell'immagine) oppure ci troviamo in presenza di qualcosa che sottragga un elettrone si crea addirittura un casino e questa catena si va a ciclizzare e si crea questa sostanza che è totalmente diversa con la curcumina. Quando noi abbiamo un effetto sul tessuto alto che è lo stomaco, **ma quest'effetto chi l'ha dato? La curcumina che non esisteva più o l'ha dato questo biciclopentadione?** Ancora quando noi esponiamo la curcumina alla luce si degrada in maniera ancora diversa dando roba ancora diversa. Quindi allora vuoi che questi effetti così diversi che troviamo, un effetto sullo stomaco, un effetto sulla cute, un effetto sull'intestino, troviamo effetti anche diversa della stessa molecola che è la curcumina in distretti diversi, allora vuoi che questi effetti diversi noi li abbiamo perché in distretti diversi **la curcumina viene degradata in roba diversa e quindi a quel punto l'azione non è più della curcumina ma dei suoi derivati** che sono diversi dalla molecola originaria e anche diversi tra loro. Ecco che la situazione si complica quindi a questo punto non ha neanche più senso parlare di azione della

curcumina, era veramente lei che agiva? **Quindi la situazione della curcumina è abbastanza complessa rispetto a quella degli antiossidanti** e di quella anche dei principi attivi. Tutti i principi attivi in parte vengono metabolizzati ma non così tanto e in alcuni casi sono Più stabili invece **LA CURCUMA è MOLTO INSTABILE** ed è per questo che si parla di **POLIFARMACOLOGIA DELLA CURCUMINA** perché gli effetti della curcumina sono la somma di tutti gli effetti dei suoi prodotti di degradazione che non sono i prodotti delle redox come gli antiossidanti; quindi c'è una grande **INSTABILITÀ CHIMICA** e che forse è questa la problematica responsabile di questi risultati che sono risultati che confondono. Ora vediamo quanta curcumina si trova veramente nel sangue e andiamo a vedere la **BIODISPONIBILITÀ DELLA CURCUMINA** ↓

ADME della curcumina

Se il principio attivo **non è biodisponibile** stiamo parlando del nulla, avrà solo un effetto a livello locale, nell'intestino, nello stomaco ma poi non ci sarà un altro effetto; allora tutti i studi clinici che sono stati esaminati, **gli studiosi hanno riportato che la curcumina non si ritrova nel sangue** anche se la diamo a 12 grammi al giorno di curcumina, che è tantissimo, facciamo un prelievo di sangue e dopo mezz'ora, 3 ore non troviamo nulla, non troviamo la curcumina nel sangue. Quindi pare che nei topi la curcumina abbia una biodisponibilità più bassa dell'1% cioè vuol dire che il 99% di curcumina viene eliminata nel sistema gastro intestinale cioè se ne va via con le feci. Quindi si è provato in mille modi a fare l'ispezione con i lipidi, nano particelle e si è migliorata un poco la biodisponibilità ma comunque **la stragrande maggioranza della dose data di curcumina va via con le feci**. Forse anche per questo **nella curcumina non esistono effetti collaterali** ed è ben tollerata nell'uomo, forse non ci sono effetti collaterali **perché nel sangue va talmente poco che non può avere nessun effetto collaterale**. ←Questo è un altro problema importante della curcumina. Recentemente uno studio cinese (Chen et al) ha trovato nel plasma dei pazienti una quantità che è 0,1 ng/mL dopo che aveva dato curcumina ai suoi volontari; quindi è una concentrazione molto bassa per poter dare un effetto sistemico cioè un effetto che va in tutto l'organismo. Quindi la maggior parte degli studiosi oggi lo sanno **l'effetto della curcumina** che è un effetto locale, diretto ma probabilmente **non è un effetto sistemico** che è un effetto che va in tutto l'organismo; quindi **è un effetto locale che può essere gastrointestinale**.

Monografie ESCOP

Vediamo cosa ci dice l'ESCOP, l'ESCOP è European Scientific Cooperative on Phytotherapy, quando emette delle monografie, queste hanno una valenza scientifica, hanno una valenza regolatoria. **Che cosa ci dice l'ESCOP?** Sulla curcumina l'escop è fatto da esperti di fitoterapia e la nutraceutica in parte è proprio al confine con la fitoterapia quanto meno per certi versi la sta inglobando e la stessa EMA (European Medicines Agency) che sarebbe l'agenzia europea per la valutazione dei farmaci dà valore e dà credito a ciò che dice l'ESCOP e l'ESCOP consiglia la curcumina solo per i trattamenti dei disturbi digestivi delle disfunzioni biliari e in generale di quelle che sono le problematiche del tratto gastro intestinale ma l'ESCOP non consiglia la curcumina per l'Alzheimer, per il Parkinson per la sclerosi, per la fibrosi cistica o per altri tipi di malattie riconoscendo che questa curcumina ha un'azione locale sul gastro intestinale.

→ Oggettivamente forse le azioni che sono state più dimostrate con un po' più di scientificità che riguarda la curcumina sono le azioni della curcumina ↓



→Le azioni più

importanti della curcumina, quelle che sono state un po' dimostrate sono : **l'azione antiossidante**

ma d'altra parte basta vedere la struttura della curcumina che è tipicamente una struttura antiossidante perché ha una serie di doppi legami, ha OH E CO che sono classici gruppi che servono nelle reazioni redox quindi LA STRUTTURA È TIPICAMENTE ANTIOSSIDANTE, e con questo do vero credito all'azione antiossidante e da questo punto di vista c'è quest'azione. Ci sono anche molti lavori che darebbero alla curcumina **un'azione antiinfiammatoria** proprio nella regolazione del rilascio delle chemochine, nell'inibizione delle COX-2, lipossigenasi; quindi secondo alcuni autori la curcumina sarebbe un antiinfiammatorio e avrebbe anche un'azione antiossidante perché oltre a essere lei un antiossidante sarebbe anche in grado di aumentare l'attività di una serie di enzimi antiossidanti. La curcumina ha una struttura chimica tipica degli antiossidanti e ci sono anche delle prove che avrebbe un certo ruolo antiinfiammatorio ma non è semplice da capire quale sia l'esatto meccanismo antiinfiammatorio perché ci sono tante ipotesi. **Secondo alcuni la curcumina potrebbe essere utilizzato anche come protettore** nei disordini gastrici perché oltre ad essere antiinfiammatorio, oltre ad essere antiossidante per le cellule nella mucosa gastrica avremmo **anche un azione coadiuvante nel trattamento dell'helicobacter pylori** di cui riuscirebbe a ridurre l'invasività e la proliferazione. In questo senso la **curcumina potrebbe essere utilizzata per i disordini gastrici**→hanno fatto uno studio di pazienti con IBS che è l'infiammazione dell'intestino, la colite, e si è visto che nei pazienti che hanno la sindrome del colon irritabile c'è un aumento dell'interlochina 6 che è una citochina infiammatoria, c'è un'attivazione immunitaria, un'infiammazione della mucosa e quindi si è visto che dare curcumina per bocca attenua la quantità di interlochina 6 che si ritrova. Poi la stessa cosa avviene con il resveratrolo che poi è lo stesso motivo per cui il prof. Novellino ha proposto il Taurisolo nel trattamento del COVID perché sono 3 antiossidanti che in qualche modo bloccano il rilascio di interlochina 6. **Perché e come quest'interlochina 6 non venga più tanto rilasciata non è chiaro?** Può darsi che sia anche lo stesso meccanismo antiossidante a fare questo ma non lo sappiamo; pare che l'interlochina riduca anche i livelli di questi 3 enzimi che sono 3 enzimi pro infiammatori ma anche questo non è chiaro se lo faccia davvero; pare che attivi il famoso iNOS che è l'enzima che sintetizza l'ossido nitrico e questo porterebbe a una vasodilatazione e quindi più nutrimento per le cellule e questo è inoltre anche un meccanismo attraverso il quale i macrofagi vengono stimolati a produrre radicali liberi contro i batteri, forse in questo modo **la curcumina avrebbe un azione anti helicobacter pylori nello stomaco. Quindi questa curcumina tra l'azione antiossidante e quella antiinfiammatoria è stata proposta per il trattamento di queste problematiche.**