

The Physiological Medical Letter

Vol. XVII

September 2022

N° 2

LE TERAPIE INFUSIONALI NELLA PREVENZIONE DELL'AGING

Maurizio Ceccarelli, Gaetano Cipriani

Premessa

Nell'agosto 2022, presso il Principato di Monaco, si è tenuto un importante convegno internazionale, organizzato dall'Ass. Monegasque of Lifestyle Medicine, intitolato: Le Giornate della Longevità - guadagnare futuro.

Nel convegno, in mondovisione live streaming, importanti professori italiani e statunitensi hanno parlato delle ultime possibilità utili ad allungare la durata della vita. In particolare, si è parlato del polimorfismo LAV (*longevity associated variant*) del gene BPIFB4, presente nei centenari e ponendo come nuova possibilità di durata di vita i 125 anni.

Da tempo il gruppo scientifico dell'Ae.Phy.Med. Centre si interessa di aging, più che per allungare la durata di vita, per migliorare le capacità psicofisiche dell'uomo, permettendo, non solo, una durata più lunga di vita, ma, principalmente, una migliore qualità di vita.

Nel 1996, nel Principato di Monaco, mettiamo a punto il T.I.R.P. (*Trattamento Individuale di Rin vigorimento Psicofisico*). Questo protocollo si completò, successivamente, nel Life Quality Medical Program, elaborato in collaborazione con l'Università degli Studi di Barcellona (Spagna).

Questi protocolli, basati sul miglioramento delle capacità psicofisiche del paziente, vista l'importanza sociale di consentire un'autonomia personale e lavorativa all'anziano, riducendo l'impegno economico dello stato, hanno avuto degli importanti riconoscimenti con l'attribuzione del titolo di Commendatore della Repubblica Italiana e il conferimento della Medaglia d'Argento del Presidente della Repubblica Italiana, a Maurizio Ceccarelli, per meriti scientifici.

Il Life Quality Medical Program

Attualmente, il Life Quality Medical Program prevede un' iniziale visita medica del paziente, basata su:

- Il Questionario Fisiologico
- La Valutazione Antropometrica
- La Depression Scale
- Il Test di Holmes
- La Valutazione della Memoria
- Il Formulario Adam

Dopo la valutazione medica si prescrivono delle Analisi Ematochimiche utili per valutare il livello funzionale de:

- Stato Metabolico
- Funzionalità del tessuto adiposo
- Funzione Anabolica
- Funzione Ormonale
- Danni da Glicazione
- Danni Ossidativi
- Danni Infiammatori
- Funzione immunitaria

Quindi si preleva della saliva da inviare ad un laboratorio di Genetica per evidenziare eventuali Polimorfismi Genetici che possano influenzare negativamente la:

- Funzione Alimentare
- Capacità Disintossicante
- Funzione Intestinale
- Necessità Integrative
- Difesa Danni Infiammatori
- Difesa Danni Ossidativi
- Capacità Mnesica
- Tendenza Depressione
- Funzionalità Ormonale
- Funzione Cutanea

Alla fine, sulla base dei risultati, si esprime un consuntivo sul livello di star bene del paziente.

In questo, si riprogrammano i comportamenti del paziente sul piano:

- alimentare
- motorio
- cosmetico
- psicologico
- comportamentale

oltre ad attuare i programmi di restituzione e/o correzione per:

- La funzione metabolica
- La funzione mnesica
- La funzione del sonno e dell'umore
- La funzione comportamentale in stress
- La funzione sessuale
- La funzione immunitaria
- I danni cardiovascolari
- I danni da radicali liberi
- I danni infiammatori
- I danni da glicazione
- L'aspetto estetico

Una parte importante, nella normalizzazione ed ottimizzazione delle funzioni biologiche descritte, viene svolta da delle innovative terapie infusionali.

Le Terapie Infusionali

La terapia infusionale consiste nella somministrazione di soluzioni e farmaci per via endovenosa allo scopo di migliorare le condizioni cliniche del paziente. Soluzioni e farmaci endovenosi contengono agenti attivi specifici per rispondere adeguatamente alla patologia diagnosticata.

La terapia infusionale nasce negli anni '30 ad opera del medico John Myer, di Baltimora, successivamente rielaborata da W.A. Shrader che la propose nella prevenzione e nel trattamento di malattie croniche o sindromi complesse.

Oggi, negli Stati Uniti e Canada (recentemente anche in Italia) vengono proposte per la somministrazione per via endovenosa di particolari cocktail di sostanze bioattive, al fine di riequilibrare rapidamente carenze vitaminiche o di minerali o per espletare direttamente effetti biologici rilevanti finalizzati alla ottimizzazione di un pieno benessere.

Da queste, abbiamo tratto delle nostre terapie infusionali, basate sull'Endomodulazione e sui principi di veicolazione dei farmaci.

I nostri cocktail non vengono somministrati a goccia per caduta, ma in piccoli boli non continui, ma introdotti con una particolare frequenza temporale.

Operiamo in questa maniera perché la *Legge di Fick* ci dice che il passaggio transmembrana della quantità di un principio attivo è direttamente proporzionale alla concentrazione del principio, presente all'esterno della membrana.

Cioè, maggiore è la concentrazione di principi attivi che si trova a contatto con la parete cellulare e maggiore è la quantità di questi che passano all'interno della cellula.

Utilizziamo perciò piccoli pacchetti iper-concentrati per consentire il passaggio di quantità metabolicamente utili alla funzione delle nostre cellule e dei nostri tessuti. Si riesce, così a consentire il passaggio di principi attivi anche oltre la barriera ematoencefalica.

L'introduzione dei piccoli boli iper-osmolari viene alternata con un tempo di fermo di 10-20 secondi, per consentire al sangue di "pulire" la parete endoteliale irritata dalla elevata concentrazione di principi attivi, evitando possibili rischi d'infiammazione endoteliale.

I principi attivi utilizzati sono principalmente costituiti da componenti delle normali reazioni enzimatiche del nostro corpo, utilizzati, secondo i principi dell'Endomodulazione, per ottimizzare e normalizzare dette reazioni.

La *Legge di Michelis e Menten* ci dice, infatti, che aumentando la concentrazione dei precursori delle reazioni enzimatiche, consentiamo l'ottimizzazione (non l'aumento) del prodotto finale di detta reazione.

Questo ci consente di ottimizzare le capacità biologiche dei tessuti dei nostri pazienti, prevenendo i danni conseguenti al processo d'invecchiamento.

Attualmente utilizziamo tre diverse formulazioni infusionali:

1. ENDOTELIO E.V., questo consente di migliorare ed aumentare la durata della vita, prevenendo gli accidenti cardiovascolari, prima causa di morte. Inoltre, migliora il metabolismo energetico del nostro corpo, la capacità di difesa immunitaria e mantiene la funzione dei tessuti erettogeni, sia nell'uomo che nella donna.
2. DETOX E.V., questo consente, la riduzione dei danni ossidativi (prodotti dai radicali liberi dell'ossigeno), il miglioramento dei processi di detossificazione (eliminazione delle sostanze tossiche), il miglioramento della formazione dei neurotrasmettitori cerebrali (in particolare

della serotonina, la caduta della quale induce depressione), lo stimolo anabolico, il miglioramento dell'ossigenazione e la regolazione delle funzioni immunitarie.

3. MEMO E.V., questo consente di migliorare ed ottimizzare il processo di attenzione e di memorizzazione.

ENDOTELIO E.V.

La formulazione Endotelio e.v. ha la funzione di ottimizzare la produzione di ossido nitrico (NO o più correttamente monossido di azoto) che è un mediatore endogeno di processi particolarmente importanti.

Nel nostro organismo la sintesi di questo composto è affidata ad un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia dell'ossido nitrico sintetasi (NOS), che utilizzano come substrato l'arginina.

La sintesi di ossido nitrico viene stimolata da diversi fattori come il cosiddetto "*shear stress*", un parametro che misura la forza esercitata dallo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi.

Quando la pressione arteriosa aumenta eccessivamente, l'organismo si difende sintetizzando ossido nitrico che, dilatando le pareti dei vasi, contribuisce all'abbassamento della pressione. Al contrario l'inibizione della sintesi di ossido nitrico determina un aumento delle resistenze periferiche ed un conseguente innalzamento della pressione arteriosa. È stato dimostrato, inoltre, che l'ossido nitrico inibisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica e stimola la disaggregazione degli aggregati piastrinici preformati.

L'emivita dell'ossido nitrico è brevissima, pari a circa 4 secondi.

Per quanto detto finora, l'ossido nitrico ha potenzialità terapeutiche a livello del microcircolo arterioso, per azione vasodilatatoria sull'endotelio vascolare sistemico, coronarico e renale. Ciò consente la riduzione della pressione arteriosa, la prevenzione di angina, ictus ed infarto e la cura della disfunzione erettile.

Questo ci fa comprendere la longevità dei portatori della variante genetica «LAV» che hanno livelli di proteina BPIFB4 più alti nel sangue (Prof. Carmine Vecchione, direttore dell'unità operativa complessa di cardiologia dell'ospedale Ruggi D'Aragona di Salerno). Questa proteina si esprime fenotipicamente con l'attivazione della via di segnalazione dell'ossido nitrico sintasi (eNOS) endoteliale, che porta a miglioramenti nella funzione endoteliale, reattività vascolare agli stimoli ipertensivi e capacità rigenerativa a seguito di insulti ischemici.

L'ossido nitrico viene anche prodotto da alcune cellule del sistema immunitario che lo utilizzano per difenderci dalle aggressioni di antigeni. In questo caso viene sfruttata la sua azione ossidante e la conseguente capacità di liberare radicali liberi in grado di distruggere la membrana plasmatica degli agenti microbici.

Infine, l'ossido nitrico, come la restrizione calorica e l'attività fisica, stimola la mitocondrio-genesi. La riduzione del numero dei mitocondri (senescenza, obesità) riduce la produzione di energia e, gli alimenti ingeriti, impossibilitati alla produzione di ATP, vengono utilizzati nella formazione dei depositi adiposi. La carenza di ATP, inoltre, aumenta la fame perché è recepita a livello del cervello come bisogno di cibo.

Con la formulazione Endotelio ev noi ottimizziamo, secondo i principi della Endomodulazione (Legge di Michelis-Menten), la reazione di formazione dell'ossido nitrico, normalizzando i livelli di questo importante mediatore.

La *colina*, quale precursore dell'acetilcolina, mima lo stimolo nervoso per l'attivazione della NO-sintetasi. L'*arginina* è il precursore dell'NO, mediante l'azione dell'enzima NO-sintetasi. La niacina è il precursore del NADH, sito attivo dell'NO-sintetasi. L'aminofillina, base xantina, blocca le fosfodiesterasi, allungando la vita dell'NO.

Aggiungiamo a questi principi attivi l'acido folico e l'acido ascorbico.

L'*acido folico* ottimizza la sintesi della Tetraidrobiopterina, necessaria a mantenere l'eNOS nella forma accoppiata, perché la forma disaccoppiata induce stress ossidativo per liberazione di radicali liberi. L'*acido ascorbico*, in ogni caso, protegge l'endotelio dal possibile stress ossidativo.

Endotelio ev ci consente di:

- migliorare ed aumentare la durata della vita, prevenendo gli accidenti cardiovascolari, prima causa di morte;
- migliorare il metabolismo energetico del nostro corpo ottimizzando la sintesi di ATP per mitocondriogenesi;
- migliorare la capacità di difesa immunitaria ottimizzando la funzione battericida dei leucociti;
- mantenere la funzione dei tessuti erettogeni, sia nell'uomo che nella donna, consentendo, nell'uomo, una normale erezione e, nella donna, la secrezione vaginale e l'orgasmo.

Endotelio ev viene somministrato con piccoli boli di 1 ml, questi, per l'alta concentrazione di principio attivo, consentono il passaggio dei principi attivi, dal sangue ai tessuti.

S'inietta un bolo ogni 10-20 secondi, per evitare l'azione irritativa dell'alta concentrazione sulla parete venosa.

Il trattamento si esegue a giorni alterni (meglio al mattino) per 10 sedute (3 a settimana) che vengono ripetute 3-4 volte l'anno.

DETOX E.V.

La formulazione Detox ev induce un effetto chiamato metabolotropico e disintossicante perché attiva i nostri metabolismi regolando le varie reazioni biochimiche necessarie al mantenimento funzionale del nostro corpo oltre ad attivare l'eliminazione delle sostanze tossiche da noi prodotte.

I principi attivi utilizzati sono:

1. il *fruttosio-1,6-difosfato*, questo consente un rapido ripristino delle concentrazioni fisiologiche di fosfato nel plasma. Il fosfato è implicato nella formazione dei legami ad alta energia (necessari per la sintesi di ATP, molecola fondamentale per l'anabolismo), nel trasporto di ossigeno ai tessuti (2,3- difosfoglicerato riduce l'affinità ossigeno emoglobina, migliorando l'ossigenazione), nella regolazione della glicolisi, nel mantenimento del pH plasmatico ed urinario.
2. L'*ornitina* è un importante elemento del ciclo di Krebs-Henseleit ciclo che consente la disintossicazione ammoniacale, inoltre, aumenta il tasso ematico degli aminoacidi ramificati, in particolare dell'arginina.
3. L'*arginina* stimola la sintesi del GH e la sintesi dell'NO. Il GH, attraverso la sintesi epatica dell'IGF-1, regola l'anabolismo di tutto il corpo e, direttamente, regola l'attività del sistema immunitario. L'NO ha un'azione azione vasodilatatoria sull'endotelio vascolare sistemico, coronarico e renale. Ciò consente la riduzione della pressione arteriosa, la prevenzione di angina, ictus ed infarto e la cura della disfunzione erettile.
4. la *S-Adenosil L-metionina* (Ademetionina), interviene nelle reazioni di transmetilazione. La Transmetilazione contribuisce alla fluidità delle membrane cellulari (sintesi colina, fosfolipidi), alla

formazione dei neurotrasmettitori (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e melatonina), interviene nella sintesi del Glutathione e riduce le concentrazioni di omocisteina. Presenta, infine, la capacità di metilare i geni infiammatori, riducendo l'infiammazione.

5. il *glutathione* (GSH), interviene in numerosi processi biologici e svolge un ruolo importante nelle reazioni di detossificazione (fase 2), proteggendo le cellule dall'azione nociva di agenti xenobiotici, di ossidanti ambientali e intracellulari (radicali liberi, intermedi reattivi dell'ossigeno) e dalle radiazioni.

Detox ev consente:

- la riduzione dei danni ossidativi (prodotti dai radicali liberi dell'ossigeno),
- il miglioramento dei processi di detossificazione (eliminazione delle sostanze tossiche),
- il miglioramento della formazione dei neurotrasmettitori cerebrali (in particolare della serotonina, la caduta della quale induce depressione),
- lo stimolo anabolico,
- il miglioramento dell'ossigenazione
- la regolazione delle funzioni immunitarie.

Detox ev viene somministrato con piccoli boli di 1 ml, questi, per l'alta concentrazione di principio attivo, consentono il passaggio dei principi attivi, dal sangue ai tessuti.

S'inietta un bolo ogni 10-20 secondi, per evitare l'azione irritativa dell'alta concentrazione sulla parete venosa.

Il trattamento si esegue a giorni alterni (meglio al mattino) per 10 sedute (3 a settimana) che vengono ripetute 3-4 volte l'anno.

MEMO E.V.

La formulazione Memo ev ottimizza e migliora il processo di attenzione e di memorizzazione.

La capacità di memorizzazione è uno dei primi processi cerebrali che diminuisce nell'invecchiamento. Questo porta ad una difficoltà nei rapporti con gli altri e nella normale attività lavorativa.

Il processo mnesico è caratterizzato da una serie di reazioni biochimiche che possono essere ottimizzate attraverso i principi dell'Endomodulazione (*Legge di Micheli-Menten*).

Il primo meccanismo biologico, importante per la memorizzazione, è la neosinaptogenesi (termine che indica l'aumento di connessioni sinaptiche tra i vari neuroni). Maggiore è il numero delle sinapsi e più facile è l'attivazione del processo di memorizzazione.

La neosinaptogenesi richiede due attività: lo stimolo dell'attenzione e la fluidità delle membrane.

L'attenzione è collegata alla produzione di dopamina a livello mesocorticale. La dopamina ha come precursore la *fenilalanina*. L'aumento di questo aminoacido ottimizza la sintesi di dopamina facilitando la formazione delle nuove sinapsi.

La creazione della nuova sinapsi richiede la fluidità della membrana neuronale per consentire il suo movimento di adesione ad un altro neurone. La fluidità di membrana è in rapporto alla concentrazione dei *fosfolipidi* della membrana.

Il processo biochimico della memorizzazione è stimolato dalla liberazione dell'*acido glutammico*, aminoacido eccitatorio che inizia la depolarizzazione del neurone ricevente ed i processi biochimici della memorizzazione.

La depolarizzazione è conseguente al passaggio di cariche positive (calcio, sodio) attraverso il recettore NMDA. Il flusso di queste cariche è rallentato dal *magnesio* contenuto nel recettore consentendo una lenta depolarizzazione, necessaria per la formazione del potenziale post-sinaptico a lungo termine, che porterà alla sintesi delle proteine della memoria.

L'*arginina* consente la formazione dell'ossido di azoto che, quale secondo mediatore, potenzia il processo di memorizzazione. L'*acetilcarnitina*, mimetico dell'acetilcolina, agisce come stimolo di rinforzo potenziando il processo.

Tutto questo processo consente la formazione delle proteine della memoria che contengono fisicamente l'immagazzinamento dell'informazione.

Memo ev viene somministrato con piccoli boli di 1 ml, questi, per l'alta concentrazione di principio attivo, consentono il passaggio dei principi attivi, dal sangue ai tessuti.

S'inietta un bolo ogni 10-20 secondi, per evitare l'azione irritativa dell'alta concentrazione sulla parete venosa.

Il trattamento si esegue a giorni alterni (meglio al mattino) per 10 sedute (3 a settimana) che vengono ripetute 3-4 volte l'anno.

BIBLIOGRAFIA

- Alan R Gaby, *Intravenous nutrient therapy: the "Myers' cocktail"*, *Altern Med Rev.* 2002 Oct;7(5):389-403.
- Benjamin Sprague, Naomi C. Chesler, PhD, and Ronald R. Magness, PhD, *Shear Stress Regulation of Nitric Oxide Production in Uterine and Placental Artery Endothelial Cells: Experimental studies and Hemodynamic Models of Shear Stress Forces on Endothelial Cells*, *Int J Dev Biol.* 2010; 54(2-3): 331–339.
- Chiara Carmela Spinelli, Albino Carrizzo, Anna Ferrario, Francesco Villa, Antonio Damato, Mariateresa Ambrosio, Michele Madonna, Giacomo Frati, Sergio Fucile, Miriam Sciaccaluga, Mario Capunzo, Gaetano Cali, Luciano Milanese, Anna Maciag, Annibale Alessandro Puca, and Carmine Vecchione, *LAV-BPIFB4 isoform modulates eNOS signalling through Ca²⁺/PKC-alpha-dependent mechanism*, *Cardiovasc Res.* 2017 Jun 1; 113(7): 795–804.
- Enzo Nisoli, Michele O Carruba, *Nitric oxide and mitochondrial biogenesis*, *J Cell Sci.* 2006 Jul 15;119(Pt 14):2855-62
- Christian Bogdan, *Nitric oxide and the immune response*, *Nature Immunology* volume 2, pages907–916 (2001)
- A L Burnett, *Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response*, *International Journal of Impotence Research* volume 16, pagesS15–S19 (2004)
- Flávio P Veras , Raphael S Peres , André L L Saraiva , Larissa G Pinto , Paulo Louzada-Junior, Thiago M Cunha, Jonas A R Paschoal, Fernando Q Cunha, José C Alves-Filho, *Fructose 1,6-bisphosphate, a high-energy intermediate of glycolysis, attenuates experimental arthritis by activating anti-inflammatory adenosinergic pathway*, *Sci Rep.* 2015 Oct 19;5:15171
- N A Noble, C A Jansen, P W Nathanielsz, K R Tanaka, *Mechanism of red cell 2,3-diphosphoglycerate increase in neonatal lambs*, *Blood.* 1983 May;61(5):920-4.
- K A Roubelakis 1, W M Kliewer, *Enzymes of Krebs-Henseleit Cycle in Vitis vinifera L: I. Ornithine Carbamoyltransferase: Isolation and Some Properties*, *Plant Physiol.* 1978 Sep;62(3):337-9.

- *S C F Olinto , M G Adrião, T Castro-Barbosa, F Goulart-Silva, M T Nunes, Arginine induces GH gene expression by activating NOS/NO signaling in rat isolated hemi-pituitaries, Braz J Med Biol Res. 2012 Nov;45(11):1066-73*
- *P Almasio, L Pagliaro, Ademetionine: the state of the art and future prospects, Ann Ital Med Int. 1993 Oct;8 Suppl:52S-55S.*
- *Joseph Pizzorno, Glutathione!, Integr Med (Encinitas). 2014 Feb; 13(1): 8–12.*
- *Mehmet Cansev, Synaptogenesis: Modulation by Availability of Membrane Phospholipid Precursors, Neuromolecular Med. 2016 Sep;18(3):426-40.*
- *G Chapouthier, The search for a biochemistry of memory, Arch Gerontol Geriatr Suppl. 1989;1:7-19.*