

3 – CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE MCS III

Osservare oggi la situazione etico-politico-scientifica della condizione clinica propria della sindrome dell'MCS potrebbe rimandarci indietro nel tempo di circa una ventina di secoli. Infatti, essa potrebbe apparire come una mappa del mondo classico in cui i cartografi dell'antica Roma descrivevano le zone inesplorate con la locuzione *hic sunt leones*, che significava che non si sapeva cosa si trovasse in quelle terre sconosciute, a parte il fatto che fossero abitate da belve feroci. Questa espressione è stata poi usata anche da cartografi recenziatori con riferimento alle regioni inesplorate dell'Africa e dell'Asia, fino agli esploratori del XIX secolo, come: Brazzà, Livingstone e Stanley. Attualmente, grazie al progresso tecnologico, le mappe sono complete e dettagliate, da un punto di vista prettamente geografico.

Però, se si considerano gli aspetti propri della salute pubblica, in relazione con lo sviluppo del progresso, le notizie e le considerazioni di Gunnar Heuser e di Alison Johnson (monografia MCS I), insieme con la successiva trattazione della sindrome dell'MCS (monografia MCS II), l'odierna mappa mondiale riferita a questa affezione che è legata al progresso ed è considerata una delle malattie più devastanti, non è poi molto dissimile alle cartografie dell'antica Roma.

I rischi legati al progresso sono più intensi nei paesi più sviluppati, poi, tra questi, diversi hanno manifestato un comportamento virtuoso, tentando di compensare parzialmente le *vittime del progresso* (Alison Johnson) con il riconoscimento giuridico della condizione clinica, altri invece sono pervicaci nell'evitare di compiere questo passo di civiltà. I governanti di queste ultime lande odierne potrebbero equivalere alla locuzione cartografica classica *hic sunt leones*.

Tuttavia, come ho riferito nell'introduzione di questo lavoro, sebbene generalmente la condizione clinica dell'MCS, ai livelli più avanzati, risulti irreversibile, sono certo che rimanga pur sempre un prezioso margine di prevenzione secondaria della perdita di tolleranza per gli agenti nocivi presenti nell'ambiente di vita o di lavoro. Come sempre, in quello studio della patologia ambientale che prelude alla salute ambientale, la consapevolezza è l'ingrediente principale ed insostituibile per il successo di questa battaglia, sanitaria e sociale.

Ho elaborato questa monografia (MCS III) esclusivamente con lo scopo di aiutare tanta gente ignara a conoscere meglio – *consapevolezza* - il significato delle spie rosse d'allarme accese dalle esposizioni, surretizie o palesi, agli agenti nocivi dell'ambiente proprio del progresso attuale. Per realizzare questo programma, ho fatto ricorso alle storie cliniche di soggetti incontrati casualmente che, in qualità di quei preziosi *canarini della miniera* di Alison Johnson, mi hanno insegnato molto a proposito del rapporto eziologico causa-effetto, quindi sulle prospettive di prevenzione della ipersensibilità. Pertanto, ritengo conveniente che l'esperienza di queste *cavie* sia comunicata alle tante persone che attualmente sono ignare, senza togliere loro la libertà tra imparare ad evitare le esposizioni nocive, e il contrario.

Una delle prime cose che ho imparato da queste storie cliniche, italiane, è che sia i soggetti già malati sia quelli che hanno manifestazioni cliniche in fieri, nel loro complesso, sono un gruppo tanto disomogeneo da poter rappresentare un vero e proprio *campione di biodiversità*, quella variabilità biologica che dipende dal genoma, dall'habitat, e dall'ecosistema in cui si trovano a vivere i membri del gruppo suddetto. Ovviamente, in questo caso, non si applica la dipendenza dalla specie, dal momento che si tratta esclusivamente dell'uomo, l'oggetto di osservazione clinica. Del resto, sotto questo punto di vista, anche le anamnesi dei *canarini della miniera* riportate da Alison Johnson non appaiono differenti, per la

loro variabilità, da quelle giunte alla mia osservazione. Questa considerazione poggia sul fatto che le risposte sintomatologiche tra gli individui esposti al medesimo agente nocivo sono estremamente variabili da caso a caso: si passa da una risposta assente o quasi impercettibile, ad una reazione estremamente grave, capace di mettere in pericolo la vita stessa. Per esempio, qualche soggetto che manifesta già altre reazioni di ipersensibilità può tollerare tranquillamente il fumo di tabacco, fumando diverse sigarette al giorno, mentre altri hanno reazioni di assoluta intolleranza, oltre che la sensazione di iperosmia verso il medesimo agente patogeno: si dà il caso di individui che avvertono l'odore del fumo che passa attraverso una serie di porte chiuse, oppure negli interstizi minimi delle condutture dei fili dell'impianto elettrico. Altrettanto si può dire a proposito dell'intolleranza a componenti degli alimenti o a determinati additivi alimentari, quali i conservanti oppure il lievito di birra impiegato nella panificazione. Analogamente, determinati aromi, come quelli della liquerizia e del tartufo colpiscono a macchia di leopardo alcuni malati oppure individui con la condizione clinica *in fieri*. Così capita anche per il profumo della mimosa, che è legato ad una molecola naturale, non di sintesi. A prima vista, questo fatto potrebbe sembrare inattendibile, ma bisogna tener conto che è pur sempre uno xenobiotico, cioè uno di quei composti che, una volta entrati nell'organismo, vanno incontro a trasformazioni metaboliche operate dagli enzimi delle cellule del fegato. Questi sono destinati dalla natura a detossicare i veleni esogeni, tuttavia talora possono causare effetti avversi, come nel caso dei VOC rappresentati da molecole organiche alogenate, come: trielina, alotano, tetracloruro di carbonio. Nell'organismo di un malato di MCS o di un soggetto predisposto a perdere la tolleranza, può avvenire ogni tipo di reazione metabolica, oppure il contrario di essa, in modo imprevedibile e variabile, ma sempre in dipendenza dagli effetti di sinergismo e di potenziamento tossicologico. Da tutto ciò – difetti di consapevolezza, più estrema variabilità delle risposte sintomatologiche, più multifattorialità eziologica, più impercettibilità degli indicatori biologici di esposizione o di danno, più carenza di un *marker* specifico – derivano quelle zone d'ombra nella moderna mappa mondiale della diffusione accertata e riconosciuta dell'MCS, gli equivalenti della locuzione *hic sunt leones* delle cartografie antiche. Va da sé che tali lacune dipendono esclusivamente da carenze biomediche, del tutto spiegabili, senza tener conto che esse possono essere aggravate dalla cosiddetta *congiura del silenzio* globalizzata, a livello planetario, per nulla giustificabile.

Oltre a questi deficit, le società moderne albergano macchie *hic sunt leones* di caratura etica, perché dolose. La pubblicazione di I. F. Purchase (Toxicology, 202, 1-20, 2004) e la nota di Paolo De Bernardi (Vaccinazioni di massa, Google, 2009) la dicono lunga su questi gravissimi problemi che incombono oggi sulle teste nostre e su quelle dei nostri nipoti e che non potranno mai essere risolti dal *vacuum cleaner* della bioetica, né che sia di destra, né che sia di sinistra.

Contro questa peste del XX-XXI secolo, non mi sento attrezzato per combattere. Viceversa, ritengo di poter dare un utile contributo alle società moderne, oltre che ai nostri discendenti, aiutando il lettore a raccogliere le idee attorno al processo della perdita della tolleranza che conduce all'MCS, sia che la patologia in oggetto lo interessi di persona, come paziente, sia che lo incuriosisca come fatto culturale o professionale, come sanitario. Per raggiungere questo scopo, ho pensato bene di elaborare appositi schemi [3.A] che forniscano un quadro generale dell'intolleranza ai cibi e ai più comuni agenti patogeni ambientali, con la corrispondenza delle diverse sintomatologie personali – avendo come punto di riferimento le esperienze dell'A.S.E.H.A. australiana. Sempre nell'ambito delle lacune biomedico-sanitarie da rammendare, desidero proporre al lettore un'ultima

nota che riporta le risultanze da una letteratura scientifica recente che dimostrano le responsabilità della terapia marziale nello spostamento dell'equilibrio della bilancia perossidativa dei tessuti dell'organismo in senso pro-ossidante [3.B]. Tale fenomeno, indubbiamente iatrogeno, potrebbe rivestire un'importanza tanto insospettata quanto deleteria, riguardo allo sviluppo della ipersensibilità del malato di MCS. Infatti, recentemente, Martin Pall ha affermato che alla base della patogenesi della perdita della tolleranza propria dell'MCS si trova il ciclo detto NO/ONOO, il quale dipende essenzialmente da una catena di fenomeni perossidativi. Per questa ragione una terapia marziale contro l'anemia, prassi molto frequente nell'esercizio sanitario, potrebbe risultare dannosa o pericolosa per la gente predisposta a questa condizione clinica, dal momento che, mediante uno stress ossidativo, accompagnato da una miriade di specie reattive dell'ossigeno (ROS), potrebbe privarla delle difese organiche contro gli agenti ambientali patogeni dell'MCS, i numerosissimi cancerogeni compresi.

Concludo garantendo l'eventuale lettore di queste note che gli schemi allegati [3.A] e [3.B] non vogliono essere una specie di album segnaletico come quelli che la P.S. (Polizia di Stato) mostra ad eventuali testimoni per far riconoscere i colpevoli di azioni delittuose, oppure quale tribuna di condanna delle carenze conoscitive che interessano l'attuale arte sanitaria. Al contrario, essi hanno lo scopo di facilitare l'identificazione, mediante il riferimento a possibili "precedenti", dei rapporti eziologici tra le esposizioni rischiose ai veleni ambientali ed i primi sintomi prodromici della perdita della tolleranza che prelude alla sindrome dell'MCS. Tutto ciò potrebbe essere utile oggi, quando il progresso delle nostre società è ancora accompagnato da troppe segnalazioni "*hic sunt leones*" per quanto concerne la salute della collettività. Infatti, la conseguente consapevolezza dei rischi, raggiunta contemporaneamente e con spirito di collaborazione sia dalla gente predisposta alla condizione clinica sia dei relativi sanitari potrà in futuro ridurre o contenere nella popolazione generale il numero delle "*vittime del progresso*" – in accordo con la definizione di Alison Johnson – che, in un prossimo futuro, in Italia, potrebbero essere 5.900.000 cittadini.

I numeri della prima riga delle tabelle corrispondono alle storie cliniche della seconda sezione di questa monografia.

DIDASCALIA di 3.A	
n	Non consuma da tempo
	COMPLETA INTOLLERANZA
	MODESTA INTOLLERANZA
	TOLLERANZA COMPLETA
?	Non ha esperienze di scelta

3. A INTOLLERANZE da MCS per CIBI

CEREALI																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Germe grano															n					?
Farina integrale																n				
Farina tipo 0															n					
Pasta all'uovo															n					
Farina mais															n					
Fette biscottate															n					
Riso brillato															n					
Tapioca	n	?			n	?		n	?		?				n	?			?	?
Lievito di birra																				
LEGUMI FRESCI																				
Fagiolini																				
Fave	n	?														n				
Piselli																				
Fagioli																				
LEGUMI SECCHI																				
Soia																				
Ceci																				
Fagioli																				
Lenticchie																				
Piselli																				
Fave		?														n				
VERDURE - ORTAGGI																				
Basilico																				
Finocchi																				
Zucchine																				
Radicchio					n															
Cicoria					n	?														?
Cardi	n				n	?									n	n				?
Cetrioli		n																		
Ravanelli	n					?					n									
Sedano	n														n					
Carciofi											n									
Melanzane																				
Cavolo cappuccio		n																		
Cavolfiore																				
Spinaci																				
Bieta																				
Germogli di soia	n	?			n			n							n	n				
Lattuga																				
Broccoletti		n									n									
Asparagi																				?
Zucca gialla											n				n					
Pomodori																				
Rape		n				?			?						n					?
Barbabietole		n				?		n	?		n				n					
Peperoni dolci																				
Porri	n					?									n					?
Cipolle																				
Carote																				
Aglio																				
Cipolline					n										n					
Patate																				
FRUTTA FRESCA																				
Limoni																				
Cocomero											n									
Fragole											n									
Noci																				
Nespole		n				?			?		n				n	n				

Pesche					?				n										
Pompelmo	n								n									n	
Mele cotogne		n							n								n	n	?
Lamponi	n								n									n	
Albicocche									n										?
Melone									n										
Arancia									n										
Ciliege									n										
Pere									n										
Ananas	n								n										
Amarene	n								n										
Kiwi									n										
Mele									n										
Caki		n							n										
Fichi									n										
Fichi d'India		n							n										
Banane	n								n										
Uva									n										
Melograni		n							n										
Mandarini									n										
Castagne									n										
FRUTTA SECCA																			
Olive nere									n										
Olive verdi									n										
Nocciole									n										
Mandorle									n										
Pinoli									n										
Noci									n										
Arachidi tost.									n										
Prugne									n										
Fichi secchi									n										
Datteri	n								n										
Uvetta									n										
CARNI																			
Agnello		n							n										
Anatra	n	n							n										
Bovino									n										
Tripa	n	n							n										
Suino									n										
PESCATO																			
Carpa	n								n										
Cefalo	n								n										
LATTICINI																			
Yogurth									n										
Capra	n	n							n										
Vacca									n										
Pecora	n	n							n										
Latte in polvere	n	n							n										
Latte evaporato	n	n							n										
Mascarpone	n								n										
Fior di latte		n							n										
Fontina									n										
Caciott. rom.		n							n										
Dolce Verde	n	n							n										
Emmenthal									n										
Grana									n										
Mozzarella									n										
Gorgonzola	n								n										
Scamorza									n										
UOVA																			
Gallina									n										

OLI e GRASSI														
Lardo	n	n					n					n		?
Olio oliva														
Olio semi								n				n		
Margarina												n	n	
Pancetta		n										n		
Burro												n		
DOLCI e PREPARAZIONI ALIMENTARI														
Dadi x brodo	n	?										n		
Hamburger		n										n	n	
Cacao amaro														
Babà	n	n										n	n	
Cioccolato latte												n	n	
Cioccolato fondente														
Caramelle mou	n	n										n		?
Canditi												n		
Edulcoranti	n	n					n					n		
BEVANDE ± ALCOLICHE														
Brandy	n											n	n	
Birra	n												n	
Vermouth	n											n	n	
Coca cola	n	n					n					n		
Aranciata	n											n		
Succo di frutta	n											n		
Vino	n													
Aceto		?						n						

N.B. non e' stato possibile eseguire il sondaggio sulle intolleranze alimentari presso i pazienti autori delle storie cliniche n. 3, 7, 10, 12, 13, 14, 17.

Il paziente autore della storia clinica n. 4 tollera unicamente il farro, tra i cereali, sogliola lessa e pollo lessa, tra le carni, e beve un'acqua minerale naturale del commercio.

INTOLLERANZE da MCS per AGENTI PATOGENI

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ACROLEINA	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
ASFALTO	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
CEM	■	■			■	?		■	■		■				■	■			■	■
COMPUTER	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
DETERS.DISINF.	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
INDUM. NUOVI	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
FARMACI	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
BRACIERI	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
MOT. SCOPPIO	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
TABACCO	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
IMPIANTI HgAg	■	■			■	■		■	?		■				n	?			■	■
PESTIC. ERBIC.	■	■			■	■		■	?		■				■	■			■	■
PROFUMI ecc.	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
SOLV. PIGMEN.	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■
VACCINI	■	?			n	?		n	■		■				n	■			?	■
VOC	■	■			■	■		■	■		■				■	■			■	■

7 – ALCUNI DEI PIÙ COMUNI AGENTI PATOGENI DELL'MCS [ELENCO]

ACROLEINA DA FRITTURA DI OLI
 ASFALTO
 CEM
 DETERSIVI E DISINFETTANTI
 EMISSIONI DI INDUMENTI NUOVI
 FARMACI
 FUMO DA BRACIERI
 FUMO DA MOTORI A SCOPPIO
 FUMO DI TABACCO
 IMPIANTI MEDICO-CHIRURGICI e AMALGAMA DENTARIA (Hg)
 PESTICIDI, ERBICIDI
 PROFUMI, FRAGRANZE, AROMI
 SOLVENTI, PIGMENTI, TONER DI STAMPANTI
 VACCINI
 VOC DOMICILIARI E DI AMBIENTI CONFINATI

da Monografia MCS II – sito www.grippa.org - [DIVULGAZIONE]

SINTOMATOLOGIA da MCS dopo ESPOSIZIONE ad AGENTI PATOGENI

COMPARTIMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
SNC/NERVOSO	■	■			■	■		■								■			■	■
NEUROMUSCOLARE	■	■			■	■		■								■			■	■
SENSORIALE	■	■			■	■		■								■			■	■
CUTANEO	■	■			■	■		■								■			■	■
MUCOSE / FLOGOSI	■	■			■	■		■								■			■	■
RESPIRATORIO	■	■			■	■		■	■							■			■	■
GASTROENTERICO	■	■			■	■		■	■							■			■	■
SCHEL. ARTICOLAZ.	■	■			■	■		■								■			■	■
DIST. METABOLICI	■	■			■	■		■								■			■	■
GENITOURINARIO	■	■			■	■		■	■							■			■	■
CARDIOCIRCOLAT.	■	■			■	■		■								■			■	■
ENDOCRINO	■	■			■	■		■								■			■	■

Tabella 3. Sintomi dell'MCS rilevati dagli intervistati in un workshop dell'ASEHA, giugno 1995 (Bowes, D. M., 1997)

COMPARTIMENTO DELL'ORGANISMO	SINTOMI
SNC / NERVOSO	Emicrania; Cefalea; confusione mentale; calo di memoria; labilità' emozionale; sonnolenza; affaticabilità' improvvisa-acuta; affaticabilità' cronica; vertigini; perdita dell'equilibrio; scarso coordinamento; scarsa concentrazione; disturbi della parola; depressione; insonnia; iperreattività'; disturbi dell'attenzione; disturbi nell'apprendimento; nevralgia; blocco della mandibola
NEUROMUSCOLARE	Tic; crisi convulsive; tremori; crampi muscolari; spasmi muscolari;
SENSORIALE	Orecchio: Acufeni; prurito all'orecchio;otalgia; sordità'; Occhi: Sectchezza oculare; prurito oculare; dolore oculare; occhi lacri-mosi; occhi infiammati; grumi agli occhi; Visus: disturbi di vista; visione confusa; Olfatto: iperosmia;
CUTANEO	Eruzioni; irritazione della pelle; cerchi scuri sotto gli occhi; ecchimosi spontanee;
MUCOSE / FLOGOSI	Rigonfiamento della gola; laringite; gola secca ed irritata; ulcerazioni in bocca; rigonfiamento della lingua; macchie di sangue oculari; rigonfiamento gengivale;
RESPIRATORIO	Starnuti; tosse; asma; sibilo inspiratorio; dispnea; difficoltà' respiratoria; irritazione respiratoria; rinite; sinusite;
GASTROENTERICO	Crampi allo stomaco; costipazione; diarrea; incontinenza anale; vomito; nausea; diminuzione della funzionalità' epatica; ittero; epatomegalia; splenomegalia;
SCHELETRO & ARTICOLAZIONI	Dolori alle giunture; artrite reattiva;
DISTURBI METABOLICI	Acidità' da composti nocivi; intolleranza a cibi; dipendenza cronica a cibi; intolleranza a farmaci; insofferenza al caldo e al freddo; reazioni contro tutto;
GENITOURINARIO	Incontinenza; dolore ai reni; frequente minzione; bisogno urgente di mingere; stranguria; nicturia; enuresi notturna;
CARDIOCIRCOLATORIO	Shock da composti nocivi; prolasso della valvola mitrale; palpitazioni; dolori toracici criptogenetici; shock anafilattico; rigonfiamenti circoscritti;
ENDOCRINO	Squilibrio tiroideo; sintomi di tachicardia mediata da pacemaker;

da Monografia MCS II – sito www.grippa.org

[3.B]

SPICCIOLI di FERRO

62/321 Eaton J. W., Qian M. (2002).

I tessuti a rischio - cuore, fegato, e cellule beta del pancreas- hanno tutti mitocondri molto attivi, i quali incidentalmente generano specie reattive dell'ossigeno capaci di provocare tossicità sinergistica con il ferro intracellulare. Ciò suggerisce il concetto generale che il ferro possa essere preferenzialmente tossico per le cellule provviste di un'elevata attività mitocondriale. Almeno parte della tossicità a lungo termine può implicare un danno ossidativo sul genoma mitocondriale con un accumulo di fenomeni mutazionali che conducono ad una disfunzione mitocondriale.

29/321 Kaplan J. (2002).

Per acquisire il ferro, tutte le specie hanno dovuto superare i problemi dell'insolubilità e della tossicità del ferro

26/321 Srai S. K., Bomford A., McArdle H. J. (2002).

Il ferro è un elemento essenziale che svolge un ruolo vitale in numerosi processi cellulari. Queste necessità sono complicate dal fatto che il ferro ambientale è invariabilmente presente come Fe³⁺ insolubile, causa di scarsa biodisponibilità e di tossicità, poiché anche basse concentrazioni di ferro catalizzano la produzione di dannose specie reattive dell'ossigeno.

15/321 Goswami T., Rolfs A., Hediger M.A. (2002).

Nella scena della vita della cellula, il ferro svolge un ruolo ambiguo ed ancora indubbiamente prioritario. La sua utilità biologica dipende dalla sua capacità di accettare prontamente o di donare elettroni, tramutandosi tra le due forme ferrica (Fe³⁺) e ferrosa (Fe²⁺). Al contrario di questi aspetti beneficiari, il ferro libero può assumere un aspetto dannoso catalizzando la formazione di composti altamente reattivi come i radicali idrossilici citotossici che provocano un danno ai componenti macromolecolari delle cellule, compresi il DNA e le proteine, e quindi la distruzione cellulare.

10/321 Rao R., Georgieff M. K. (2002).

Il ferro è piuttosto critico per lo sviluppo del feto e dei sistemi tissutali del neonato.

162/321 Daram S.R., Hayashi P.H. (2005).

La grande maggioranza dei casi di tossicità acuta da ferro si verifica nei bambini con età inferiori a 5 anni. Inoltre, il danno epatico clinico è poco comune con la maggior parte dei sintomi che derivano dall'apparato intestinale (p.e. nausea, vomito, diarrea). Pertanto, i medici, soprattutto quelli che non trattano comunemente pazienti pediatrici, spesso non sono abituati ad incontrare l'epatotossicità correlata con un'overdose di ferro.

101/321 Kang J.O. (2001).

Il contenuto di ferro nell'organismo è regolato soprattutto dall'assorbimento, dal momento che gli esseri umani non possiedono alcun meccanismo fisiologico con cui il ferro eccedente sia escreto.

55/321 Powell L.W. (2002).

L'emocromatosi ereditaria è una malattia ereditaria del metabolismo del ferro che colpisce circa 1 su 200 - 300 soggetti nell'origine Nord Europea. L'insorgenza insidiosa e l'alta frequenza di sintomi non specifici nelle fasi più precoci della malattia richiede al medico di avere un alto indice di sospetto clinico per questa malattia. Ciò è particolarmente importante perché il trattamento prima che si verifichi un danno tessutale permanente può ribaltare la tossicità e ripristinare l'attesa di vita rispetto ai limiti normali.

259/321 Brittenham G.M. (2003).

La chelazione del ferro può offrire nuovi approcci per il trattamento e la prevenzione dell'epatopatia alcolica. Quando sono in eccesso, o il ferro o l'alcol da soli possono individualmente danneggiare il fegato e altri organi. In combinazione, ciascuno di loro esagera gli effetti nocivi dell'altro.

200/321 Kontoghiorghes G.J., Pattichis K., Neocleous K., Kolnagou A. (2004).

Il ferro è essenziale per tutte le cellule umane normali così come le cellule neoplastiche ed i microbi invasivi.

157/321 Bergeron R.J., Wiegand J., Weimar W.R., Lindstrom T.C., Fan-nin T.L., Ratliff-Thompson K. (2004).

Roditori e cani sono frequentemente impiegati per determinazioni tossicologiche pre-cliniche di chelanti del ferro in prova. Questo è in accordo con l'idea che la cautela deve essere esercitata quando si eseguono valutazioni pre-cliniche di tossicità di un chelante nel cane senza prima misurare l'efficienza del farmaco nella liberazione del ferro in questa specie.

87/321 Jeppsen R. B. (2001).

Il ferro è stimato essere carente nella dieta di un quinto della popolazione mondiale. Il ferro viene procurato comunemente come nutriente integrante nei paesi industrializzati per impieghi a scelta. In altri paesi del mondo, esso può essere richiesto come un'aggiunta palese alla dieta per prevenire la carenza di ferro. Questo scopo può essere raggiunto mediante l'integrazione di un cibo comune. Come micronutriente, il ferro ha un margine di sicurezza relativamente ristretto – se dato come un supplemento o integratore, esso dovrebbe essere in dose sufficientemente elevata per essere assorbito in modo apprezzabile, ma sufficientemente bassa per evitare tossicità.

18/321 Britton R. S., Leicester K. L., Bacon B. R. (2002).

Il ferro è un minerale essenziale alla fisiologia cellulare normale, ma un eccesso può comportare un danno cellulare. Il ferro, nelle forme di basso peso molecolare, può svolgere un ruolo catalitico nell'innescare le reazioni radicaliche. Gli ossidoradicali risultanti hanno la possibilità di danneggiare i lipidi cellulari, gli acidi nucleinici, le proteine, ed i carboidrati; il risultato sta in una vasta menomazione della funzione e dell'integrità della cellula. C'è un'evidenza sostanziale che il sovraccarico di ferro negli animali sperimentali può portare al danno ossidativo dei lipidi in vivo, una volta che la concentrazione del ferro ecceda il livello soglia. Il DNA è stato riferito come bersaglio del danno causato dal ferro, e ciò può avere conseguenze rispetto alla trasformazione maligna. Si sta accumulando evidenza sperimentale che la produzione di radicali liberi è aumentata in pazienti con sovraccarico di ferro.

230/321 Weijl N.I., Elsendoorn T.J., Moison R.M., Lentjes E.G., Brand R., Berger H.M., Osanto S. (2004).

Il ferro non legato alle proteine (NPBI) è capace di catalizzare reazioni ossidative, causando danno a strutture vitali.

145/321 Mandel S.A., Avramovich-Tirosh Y., Reznichenko L., Zheng H., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B. (2005).

Diverse linee di evidenza suggeriscono che lo stress ossidativo che segue la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la flogosi svolgono un ruolo cardine nel declino cognitivo collegato con l'età e la perdita di neuroni nelle malattie neurodegenerative compreso il morbo di Alzheimer (AD), il morbo di Parkinson (PD) e il morbo di Huntington. Una patologia chimica fondamentale osservata in questi disturbi è l'accumulo di ferro nelle sedi dove i neuroni muoiono.

106/321 Emerit J., Beaumont C., Trivin F. (2001).

Il ferro ha la capacità di accettare e di donare prontamente elettroni. Questa capacità lo rende fisiologicamente essenziale, quale componente comune dei citocromi e delle molecole che legano l'ossigeno. Tuttavia, il ferro è anche biochimicamente dannoso; esso può danneggiare i tessuti catalizzando la conversione di perossido di idrogeno a ioni radicali liberi che attaccano le membrane cellulari, le proteine e il DNA. Questo attentato è ridotto nello stato di salute in cui, per la fine regolazione del metabolismo del ferro, non c'è mai un'apprezzabile concentrazione di "ferro libero".

49/321 Crichton R. R., Wilmet S., Leggsyer R., Ward R.J. (2002).

Il ferro è un metallo essenziale per quasi tutti gli organismi viventi per il suo coinvolgimento in un gran numero di enzimi e di proteine contenenti ferro, ma esso è anche tossico. I meccanismi implicati nell'assorbimento del ferro attraverso l'apparato gastroenterico, il suo trasporto nel siero, il rilascio verso le cellule e l'immagazzinamento del ferro dentro alle cellule è brevemente passato in rassegna.

37/321 Scalbert A., Morand C., Manach C., Remesy C. (2002).

I polifenoli sono gli antiossidanti più abbondanti nella dieta umana. Essi manifestano una considerevole diversità di struttura, la quale influenza ampiamente la loro biodisponibilità.

274/321 Kim H.S., Lee S.S., Hwangbo Y., Ahn K.D., Lee B.K. (2003).

OBIETTIVO: Questo studio ha stabilito lo status del ferro di lavoratori Koreani maschi nel settore piombo misurando l'apporto alimentare di ferro e gli indici biochimici, ed ha saggiato l'ipotesi che un elevato livello di piombo ematico sia associato con un'alterazione della funzione del ferro, che comporta una maggior prevalenza di deficienza di ferro quando la via di esposizione non è l'apparato gastroenterico.

210/321 Tavill A.S., Qadri A.M. (2004).

Il ferro nelle sue forme ferroso e ferrico può servire come un regolatore fisiologico di normali funzioni intracellulari ma può essere anche una spada a due tagli quando è legato a vie metaboliche della tossicità cellulare. In particolare, la citotossicità mediata dallo stress ossidativo e che porta sia alla necrosi sia all'apoptosi (cosiddetta necrapoptosi) può essere favorita dall'aumento del contenuto intracellulare di ferro libero. In questo ambito, il ferro in eccesso

nel danno epatico prodotto dall'alcol e l'eccesso di alcol nella malattia da sovraccarico di ferro, sono potenti cocktail che promuovono danni alle particelle subcellulari che conducono alla morte cellulare ed alla fibrogenesi.

95/321 Caro A. A., Cederbaum A. I. (2001).

Innescando il fegato per un danno causato da etanolo, da parte di nutrienti come lipidi poliinsaturi e ferro, svolge un ruolo chiave nella malattia epatica da alcol.Gli epatociti da ratti trattati con pirazolo, con elevati livelli di CYP2E1, erano più sensibili alla tossicità da Fe + AA di quanto erano gli epatociti controllo con soluzione fisiologica. I risultati illustrati suggeriscono che basse concentrazioni di Fe e di AA possono agire come fattori di innesco o di sensibilizzazione per il danno indotto dal CYP2E1 nelle cellule HepG2, e tali interazioni possono svolgere un ruolo nel danno epatico da alcol.

301/321 Jenner P. (2003).

Lo stress ossidativo contribuisce alla cascata che conduce alla degenerazione delle cellule dopaminergiche nel morbo di Parkinson (PD). Tuttavia, lo stress ossidativo è legato intimamente ad altre componenti del processo degenerativo, come la disfunzione mitocondriale, l'eccitotossicità, la tossicità da ossido d'azoto, e l'infiammazione.

270/321 Bishop G.M., Robinson S.R. (2003).

Le placche senili, le principali lesioni neuropatologiche del morbo di Alzheimer (AD), sono composte principalmente dal peptide amiloide (Abeta) e contengono alte concentrazioni di ferro (1,0 mM). Noi abbiamo dimostrato in precedenza che iniezioni intracorticali di ferro 1,0 mM in ratti adulti producono una perdita di neuroni significativamente maggiore che iniezioni di controllo con veicolo di soluzione fisiologica, quando iniezioni di Abeta non lo fanno. Poiché il ferro è stato dimostrato capace di aumentare la tossicità in vitro dell'Abeta, questa ricerca fu eseguita per determinare se il ferro può rendere l'Abeta neurotossica in vivo.

252/321 Zheng W., Aschner M., Gherzi-Egea J.F. (2003).

Il concetto delle barriere cerebrali o di un sistema di barriere cerebrali abbraccia l'interfaccia sangue-cervello, riferito come barriera emato-encefalica, ed l'interfaccia sangue-liquido cerebro spinale (CSF), riferita come barriera sangue-CSF. Queste barriere cerebrali proteggono il CNS contro gli insulti chimici, con differenti meccanismi complementari. Le molecole di metalli nocivi possono o cortocircuitare questi meccanismi oppure essere sequestrate dentro e pertanto essere deleterie per le barriere cerebrali. Evidenza di supporto suggerisce che il danno alle interfacce sangue-cervello può portare a neurotossicità causata da composti chimici. Questa pubblicazione-rassegna esamina la struttura unica, la specializzazione, e la funzione del sistema delle barriere cerebrali, con particolare riguardo per le implicazioni tossicologiche. Esempi tipici di trasporto e di tossicità di metalli alle barriere, come il piombo (Pb), il mercurio (Hg), il ferro (Fe), e il manganese (Mn), sono discussi in dettaglio con speciale attenzione per la rilevanza delle loro conseguenze neurotossicologiche.

229/320 Huang X., Moir R.D., Tanzi R.E. m Bush A.I. m Rogers J.T. (2004).

..... le placche dell'amiloide insolubile nei cervelli post-mortem di AD sono arricchite in modo abnorme di Cu, Fe e Zn. Al contrario, i chelanti dei metalli sciolgono questi depositi proteinacei dal tessuto cerebrale di AD post-mortem ed

attenuano il carico di amiloide Abeta cerebrale in modelli di topi APP transgenici di AD.

228/321 Bartzokis G. Tishler T.A., Shin I.S., Lu P.H., Cummings J.L. (2004).

Il ferro tissutale può favorire il danno ossidativo. Il ferro del cervello aumenta con l'età ed è elevato in modo abnorme precocemente nei processi morbosi in numerosi disturbi neurodegenerativi, compresi il morbo di Alzheimer (AD) e il morbo di Parkinson (PD).

208/321 Zecca L., Youdim M.B., Riederer P., Connor J.R., Crichton R.R. (2004).

C'è un'evidenza in crescendo che il ferro è implicato nei meccanismi che stanno alla base di parecchie malattie neurodegenerative.

188/321 Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y. (2004).

La somministrazione di ferro parenterale è un punto di forza del trattamento dell'anemia nei pazienti nefropatici. Tuttavia, persistono preoccupazioni per il potenziale di tossicità del ferro.

139/321 Edwin Shackelford R., Manuszak R.P., Heard S.C., Link C.J., Wang S. (2005).

Il morbo di Parkinson (PD) è una delle maggiori cause di morbidità e di mortalità tra gli individui più anziani. Sebbene le cause del morbo di Parkinson siano multifattoriali, una considerevole evidenza indica che un aumento del ferro labile nella substantia nigra pars compacta svolga un ruolo importante nel produrre ossiradicali che successivamente danneggiano i neuroni nigro-striatali.

135/321 Rotkamp C.A., Raina A.K., Zhu X., Gaier E., Bush A.I., Atwood C.S., Chevion M., Perry G., Smith M.A. (2001).

Mentre la tossicità della beta-amiloide è mediata dallo stress ossidativo e può essere attenuata dagli anti-ossidanti, il vero meccanismo biochimico che sta alla base della neurotossicità rimane ancora da essere stabilito. Tuttavia, dal momento che amiloide-beta aggregata può interagire con metalli di transizione, come il ferro, sia in vitro sia in vivo, noi abbiamo sospettato che il ferro legato potrebbe essere il mediatore della tossicità e che olo- ed apo-amiloide potrebbero avere effetti differenziali sulla vitalità cellulare.

129/321 Obata T. Yamanaka Y. (2001).

.....L'effetto inibitorio sulla suscettibilità dell'ossidazione delle LDL può ridurre la generazione di .OH. Questi farmaci possono essere applicati come agenti antiparkinsoniani.

94/321 Barzilai A., Melamed E., Shirvan A. (2001).

Il morbo di Parkinson è una malattia neurologica provocata da una degenerazione piuttosto selettiva dei neuroni dopaminergici della substantia nigra. Nonostante la ricerca intensiva, l'eziologia di questa perdita di substantia nigra è ancora indeterminata e la terapia è essenzialmente sintomatica. La più importante ipotesi del momento è che la morte dei neuroni della nigra nel PD sia dovuta ad un eccessivo stress ossidativo generato da ossidazione spontanea o enzimatica del neurotrasmettitore dopamina (DA), la formazione di neuromelanina (NM) e la presenza di un'elevata concentrazione di ferro.

89/321 Volpe J. J. (2001).

Il danno cerebrale nei bambini nati prematuri è un problema di enorme importanza

88/321 Berg D., Gerlach M., Youdim M. B., Double K. L., Zecca L., Riederer P., Becker G. (2001).

Per parecchi anni è stato discusso il ruolo centrale del ferro nella patogenesi del morbo di Parkinson (PD), a causa dell'aumento di neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta e di microglia reattiva, e della sua capacità di incrementare la produzione di radicali reattivi tossici dell'ossigeno.Poiché molte affezioni neurodegenerative mostrano un accumulo di ferro, si ritiene che il mantenimento dell'omeostasi del ferro cellulare sia cruciale per la vitalità dei neuroni.

23/321 Drake S. K., Bourdon E., Wehr N. B., Levine R. L., Backlund P. S., Yergey A. L., Rouault T. A. (2002).

..... Dal momento che il sovraccarico di ferro è un fattore comune di molte malattie neurologiche umane, un'ulteriore caratterizzazione del processo di degradazione delle proteine ossidate in dipendenza dal ferro può produrre nuove conoscenze sui meccanismi della malattia nell'uomo.

22/321 Bishop G. M., Robinson S. R., Liu Q., Perry G., Atwood C. S., Smith M. A. (2002).

Uno dei primi fenomeni nell'AD è la generazione di stress ossidativo, che può essere collegato con la produzione di radicali liberi stimolata dall'eccesso di ferro ed è osservata nella malattia. E' stato anche dimostrato che il ferro media la tossicità in vitro del peptide beta-amiloide, e la presenza di ferro nella maggior parte dei sistemi in vitro potrebbe stare alla base della tossicità che normalmente viene attribuita all'amiloide-beta in questi studi

122/321 Aljandali A., Pollack H., Yeldandi A., Li Y., Weitzman S.A., Kamp D.W. (2001).

L'asbesto provoca asbestosi e tumori maligni con meccanismi che non sono del tutto conosciuti. Il danno alle cellule epiteliali alveolari (AEC) da specie reattive dell'ossigeno (ROS) derivate dal ferro è un meccanismo importante.

48/321 Fernandez-Real J. M., Lopez-Bermejo A., Ricart W. (2002).

Un'evidenza scientifica emergente ha scoperto insospettite influenze tra il metabolismo del ferro ed il diabete di tipo 2. La relazione è bidirezionale – il ferro influenza il metabolismo del glucosio, e il metabolismo del glucosio ha ripercussioni su parecchie vie metaboliche del ferro. Lo stress ossidativo e le citochine flogistiche influenzano queste relazioni, amplificando e potenziando i fenomeni una volta che sono innescati.

119/321 Gutteridge J.M., Quinlan G. J. Evans T. W. (2001).

..... Sulla base di queste osservazioni cliniche e dei nostri recenti dati di laboratorio, noi proponiamo che i polmoni accumulino attivamente forme reattive di ferro per l'impiego nella crescita e nella proliferazione cellulare, e per la distruzione ossidativa di microrganismi, mentre il cuore risponde in un modo opposto rimuovendo attivamente il ferro che esso trova estremamente tossico.

212/321 Zodi B., Sargazi M., Zeiner M., Roberts N.B., Steffan I., Marktl W., Ekmekcioglu C. (2004).

Scopo di questa ricerca fu di studiare se il ferro, il quale è implicato nella formazione dei radicali liberi in vitro, possa innescare il danno cellulare nelle cellule intestinali umane. In conclusione, noi suggeriamo che il ferro eserciti i suoi effetti tossici all'interno della cellula specialmente nelle cellule Caco-2 preconfluenti, mentre solo alte dosi di ferro sono capaci di alterare la vitalità delle cellule simil-enterocitarie che si stanno differenziando.

82/321 Kicic A., Chua A. C., Baker E. (2001).

..... Ricerche recenti suggeriscono che il DFO ed altri chelanti possono avere un potenziale effetto nel trattamento del cancro.

Gli effetti avversi del ferro nei confronti della salute della gente predisposta a sviluppare l'ipersensibilità per agenti patogeni esogeni possono essere definiti anche attraverso il loro reciproco, dato dalle azioni favorevoli del glutathione ridotto come sono riassunte da Ziem: *“L'uso corretto del glutathione può ridurre significativamente la gravità delle esacerbazioni dei sintomi. Il glutathione è il più importante antiossidante intracellulare nell'organismo. Esso è anche un importante agente di disintossicazione nella fase II di questo processo difensivo. Non è ben assorbito per via orale. L'uso quotidiano di glutathione ridotto nebulizzato riduce gradualmente la gravità delle riacutizzazioni. Una forma nebulizzata per via nasale sembra contribuire a ridurre i sintomi che coinvolgono il tratto respiratorio prossimale e/o il cervello e sembra svolgere questa azione in circa mezz'ora. La pronta riduzione dei sintomi cognitivi ottenuta col glutathione ridotto dato per nebulizzazione nasale è legata alla probabile mancanza di una barriera emato-encefalica tra il naso e il cervello, come discusso in altra sede”*.

Il grafico allegato illustra le linee generali dell'interazione di diverse reazioni che implicano la perossidazione dei lipidi insaturi, stimolata sia dai metaboliti dei composti organici alogenati sia dal ferro bivalente (Fe^{2+}), e inibita direttamente da un'ampia serie di antiossidanti, tra cui il glutathione ridotto soprariferito.

È doveroso segnalare un fenomeno paradossale, secondo cui alcuni agenti riducenti, tra cui il GSH, trasformando il ferro da tri- a bi-valente, indirettamente esaltano la degradazione perossidativa degli acidi grassi insaturi. Questa, a sua volta, è stimolata dai radicali liberi prodotti dal metabolismo degli alogenocomposti. Va da sé la considerazione che la compresenza delle molecole organiche alogenate e di un eccesso di ferro – eventualmente iatrogeno - nei tessuti parenchimali costituisca una pericolosa condizione di sinergismo patogeno.

Il grafico riporta anche i principali test di rivelazione sperimentale della perossidazione lipidica [in azzurro] che erano a disposizione del ricercatore al tempo della compilazione (G.U., 1966) e che sono applicabili ancora oggi. Il più importante metodo di determinazione della perossidazione a livello molecolare messo a punto in tempi recenti si avvale dell'e.p.r. (*electron paramagnetic resonance*), un fenomeno fisico scoperto da Y. Zavoyskiy nel 1944.

FERRO

Situazioni sperimentali e patologiche del ferro descritte dalla bibliografia scientifica [2001-2005]

#	ARGOMENTO	#
1	Fe nell'AMBIENTE	146-112-34-32
2	DETERMINAZIONI del Fe	320-263-149
3	METABOLISMO del Fe	198-180-175-148-62-29-26-15-10
4	SOVRACCARICO NATURALE e IATROGENO del Fe	277-269-254-246-233-214-207-206-204-182-177-162-154-153-138-137-108-101-90-73-55-53-52-28-25-11
5	CHELAZIONE del Fe	299-293-259-200-172-157-136-99-87-76-72-63-41-24-18-16-6-4-3-2
6	AZIONE PRO- & ANTI-OSSIDANTE del Fe	278-230-201-145-106-56-54-51-49-37
7	INTERAZIONI del Fe con ALCOL, PIOMBO e/o Ac. C20:4	274-210-95
8	EFFETTI PATOGENI del Fe sul SISTEMA NERVOSO	301-270-252-229-228-227-208-191-188-152-139-135-129-94-89-88-58-43-36-23-22-21
9	EFFETTI PATOGENI del Fe sul POLMONE (PM)	183-122-45
10	EFFETTI PATOGENI del Fe sul SIST. CARDIOVASCOLARE	119-98-96-30
11	EFFETTI PATOGENI del Fe sul RENE	66-40
12	EFFETTI PATOGENI del Fe sul PANCREAS	85-48-44
13	EFFETTI PATOGENI del Fe sull'INTESTINO	213-212
14	EFFETTI PATOGENI del Fe sulla RETINA	216-150-74-38
15	EMOPOIESI	192-100-61-20
16	Fe & CANCRO	184-137-82-78-60

CONTRAPPOSIZIONE CARNE DI PESCE / OLIO DI MAIS PER IL MIGLIOR APPORTO ALIMENTARE DI ACIDO LINOLEICO

Le figure 1 e 2 illustrano in modo sufficientemente esplicitivo il possibile equilibrio della bilancia tra l'apporto alimentare degli cibi grassi essenziali ed il rischio di assunzione di quantità indesiderabili di mercurio, un veleno neuro- e nefro-tossico. L'ittiofauna è un'efficacissima calamita del mercurio presente nell'acqua dei corpi idrici (fiumi, laghi, mari, oceani), il suo ambiente di vita. (1) e (2)

Dai dati esposti si capisce che la carne di pesce, consumata con una certa regolarità, ci può fornire l'apporto del fabbisogno alimentare di acidi grassi essenziali (EFA). Tuttavia, a seconda del grado di inquinamento da mercurio (Hg) dei corpi idrici in cui l'ittiofauna è vissuta, oltre che dalla longevità di essa, il consumatore può correre il rischio di esporre il suo organismo ad un avvelenamento surretizio non trascurabile, soprattutto per sistema nervoso e rene.

L'alternativa offerta alla scelta del consumatore potrebbe essere quella di usare olio di mais o di arachide per cucinare i suoi cibi: esso coprirebbe in modo adeguato il fabbisogno di acido linoleico (C 18:3), il precursore essenziale della sintesi dell'acido arachidonico (C 20:4), componente prezioso delle membrane cellulari dei nostri tessuti, senza esporsi al rischio di assumere mercurio.

1. Bidone E.D., Castilhos Z.C., Santos T.J.S., Souza T.M.C., Lacerda L.D. Contaminazione del pesce ed esposizione umana al mercurio nel fiume Tartarugalzinho, stato di Amapa, Amazzonia settentrionale, Brasile. *Fish contamination and human exposure to mercury in Tartarugalzinho river, Amapa state, northern Amazon, Brazil. A screening approach.* Water, Air, Soil Pollut. 97, 9-15, 1997.

2. Clarkson T. W.
La tossicologia del mercurio *The toxicology of mercury*
Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 34, 369-403, 1997.

Figura 1. Ciclo del mercurio nelle derrate alimentari originate da ittiofauna oppure da allevamenti avicoli o bovinicoli

CICLO DEL MERCURIO NELLA CATENA ALIMENTARE ACQUATICA E DI TERRAFERMA

"dal mare al piatto"

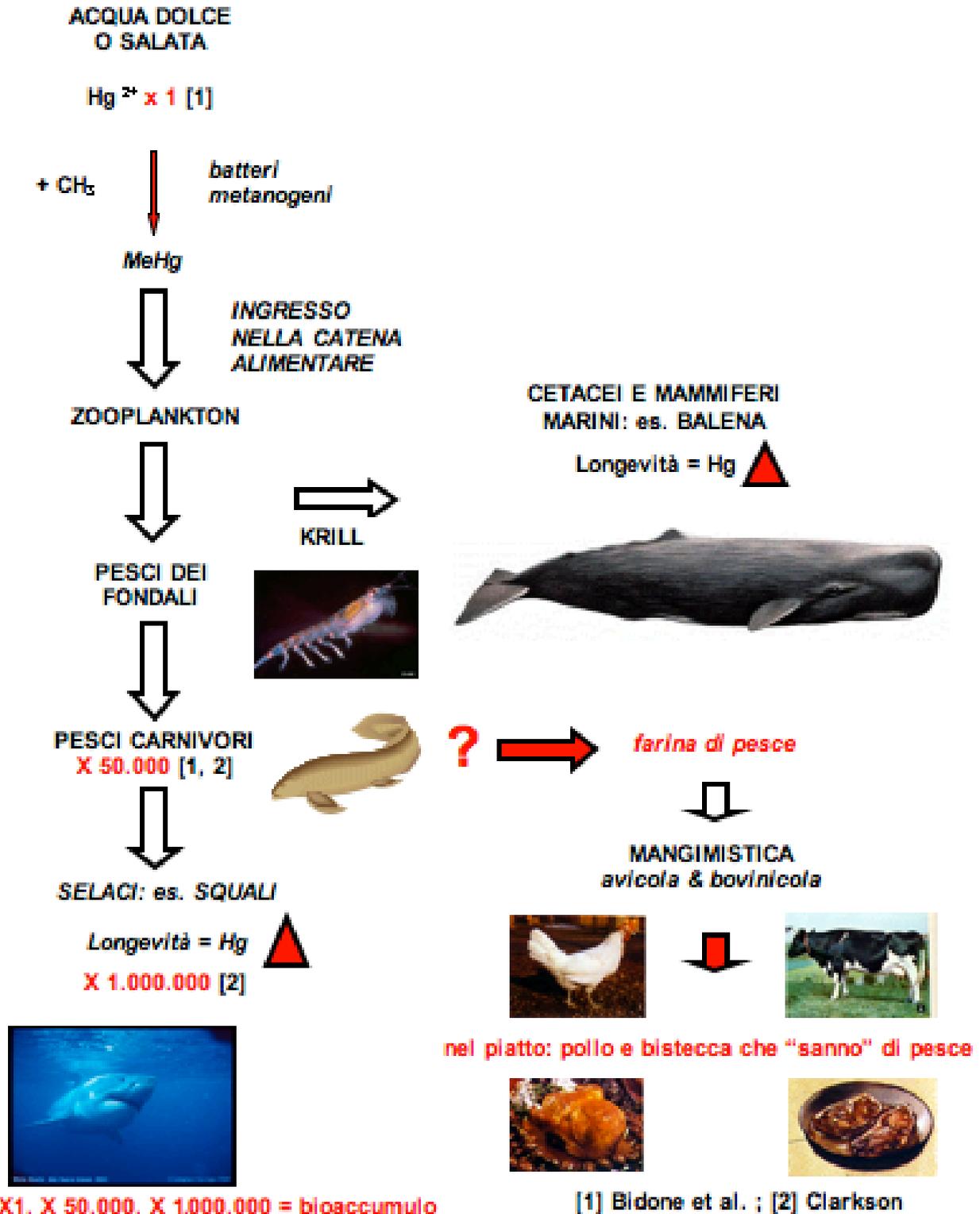


Figura 2. Quadro sinottico dell'apporto alimentare di acidi grassi essenziali da parte di oli di frutti oleari oppure di carni da ittiofauna o di origine avicola

PRINCIPALI ACIDI GRASSI ALIMENTARI		
BUTIRRICO	C 4: 0	■
CAPRONICO	C 6: 0	■
CAPRILICO	C 8: 0	■
CAPRICO	C10: 0	■
LAURICO	C 12: 0	■
LAUROLEICO	C 12: 1	■
MIRISTICO	C 14: 0	■
MIRISTOLEICO	C 14: 1	■
PALMITICO	C 16: 0	■
PALMITOLEICO	C 16: 1	■
STEARICO	C 18: 0	■
OLEICO	C 18: 1	■
LINOLEICO	C 18; 2	■
LINOLENICO	C 18: 3	■
ARACHICO	C 20: 0	■
GADOLEICO	C 20: 1	■
ARACHIDONICO	C 20: 4	■
ERUCICO	C 22: 1	■

COMPOSIZIONE % IN ACIDI GRASSI DI LIPIDI COMMESTIBILI			
LIPIDI	SATURI ■	MONOINSATURI ■	POLINSATURI ■
OLIVA	14,46	72,95	7,52
MAIS	14,96	30,66	50,43
GIRASOLE	11,24	33,37	50,22
ARACHIDI	19,39	52,52	27,87
BURRO	48,78	23,72	2,7
OLIVA			
MAIS			
GIRASOLE			
ARACHIDI			
BURRO			
	SATURI ■	INSATURI ■	
CARNE DI SALMONE	59,30	41,70	
CARNE DI POLLO	95,40	4,60	
CARNE DI SALMONE			
CARNE DI POLLO			