



THERAPEUTICS

S. Brici

RIASSUNTO

Numerose evidenze cliniche indicano il coinvolgimento del microbiota intestinale nel mantenere l'integrità della barriera mucosa, fornire sostanze nutritive come le Vitamine, proteggere dalla colonizzazione di patogeni enterici e favorire un corretto sviluppo e funzionamento del Sistema Immunitario.

– La condizione di Disbiosi intestinale si correla non solo a squilibri dell'Apparato gastrointestinale, ma anche ad alterazioni del Sistema Immunitario che si ripercuotono a livello sistemico, in termini di malattie dismetaboliche, autoimmuni, allergiche e tumorali.

– Questo studio osservazionale intende indagare l'efficacia clinica del protocollo terapeutico secondo la "Regola delle 3R" con Enterogel®, Colostrononi e Proflora su una popolazione affetta da Disbiosi intestinale.

PAROLE CHIAVE

MICROBIOTA INTESTINALE, DISBIOSI INTESTINALE, SISTEMA IMMUNITARIO, ENTEROSGEL®, COLOSTRONONI, PROFLORA, REGOLA DELLE 3R

SUMMARY: Many clinical evidences indicate the involvement of the intestinal microbiota in maintaining the integrity of the mucosal barrier, providing nutrients such as Vitamins, protecting against colonization of enteric pathogens, and promoting proper development and functioning of the Immune System.

– A condition of intestinal dysbiosis correlates not only to imbalances of the Gastrointestinal Apparatus, but also to alterations of the Immune System that have consequences at systemic level, in terms of dysmetabolic, autoimmune, allergic, and cancer pathologies.

– This observational study aims at investigating the clinical efficacy of the protocol according to the "3R Rule" with Enterogel®, Colostrononi and Proflora in a population affected by intestinal dysbiosis.

KEY WORDS: INTESTINAL MICROBIOTA, INTESTINAL DYSBIOSIS, IMMUNE SYSTEM, ENTEROSGEL®, COLOSTRONONI, PROFLORA, 3R RULE



<https://www.thehealthy.com/wp-content/uploads/2016/09/07-cramps-things-happen-stop-sex-AndreyPopov-1024x640.jpg>

EFFICACIA DELLA TERAPIA BIOLOGICA NELLA GESTIONE DELLA DISBIOSI INTESTINALE – LA "REGOLA DELLE 3R"

EFFICACY OF THE BIOLOGICAL THERAPY IN THE CONDUCTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS – THE "3R RULE"

IL MICROBIOTA INTESTINALE

Recentemente il **Microbiota Intestinale (MI)** e le sue alterazioni hanno richiamato l'interesse della letteratura medico-scientifica, sia per la diffusione della Disbiosi intestinale nella popolazione sia per l'impatto della stessa sulla salute dell'individuo.

Ne conseguono – infatti – non solo squilibri degli organi dell'Apparato gastrointestinale, ma anche alterazioni del Sistema Immunitario (**S.I.**) che si ripercuotono a livello sistemico, in termini di malattie dismetaboliche, autoimmuni, allergiche e tumorali.

– Grazie al grande contenuto genomico ed al complemento metabolico, il MI offre una serie di benefici all'ospite.

Alcuni dei ruoli più importanti dei germi intestinali sono:

1. contribuire al mantenimento dell'integrità della barriera mucosa (tramite gli Acidi grassi a catena corta SCFA: butirrato, propionato ed acetato) (1)
2. fornire sostanze nutritive come Vitamine B e K (2)
3. proteggere dalla colonizzazione di patogeni enterici con regolazione diretta (competizione per nutrienti e nicchie fisiche, produzione di batteriocine e modificazione dell'ambiente) ed indiretta, stimolando il S.I. dell'ospite (3)
4. favorire il corretto sviluppo e funzionamento del S.I. (GALT, cellule B produttrici di IgA, linfociti T CD4+, Th17, T-regolatori, neutrofili e macrofagi) (4).

Inoltre il MI influenza incidenza, progressione e risposta alla terapia dei tumori (5) anche di quelli non a localizzazione gastrointestinale (6,7) ed è fortemente coinvolto nella comunicazione intestino-cervello; evidenze precliniche suggeriscono una partecipazione alla risposta allo stress, al comportamento emotivo, al comportamento alimentare, alla modulazione del dolore, ecc. (8).

– I batteri colonizzano l’ospite immediatamente dopo la nascita; fattori genetici ed ambientali svolgono un ruolo importante nella composizione del MI. Quelli maggiormente coinvolti sono: tipo di parto ed allattamento, dieta, muco intestinale, S.I. dell’ospite, fattori ambientali (localizzazione geografica, urbanizzazione, fumo, ecc.) e terapie antibiotiche (9,10).

DISBIOSI INTESTINALE

Tra le cause di alterazione patologica della flora intestinale si annoverano (9):

- disordini alimentari, “dispepsia da viaggio”, diete iperproteiche
- effetti jatrogeni
- cause endogene (malattie epatiche, pancreatiche, ecc.)
- infezioni intestinali
- enteropatie
- allergie ed intolleranze alimentari
- tossine ambientali (metalli pesanti, alimenti additivati, radiazioni ionizzanti, ecc.)
- stress.

Considerati i numerosi benefici forniti all’organismo dalla flora batterica, una colonizzazione irregolare dell’intestino porta inevitabilmente a:

1. riduzione delle resistenze alla colonizzazione
2. cambiamenti del *milieu* intestinale con aumento della flora putrefattiva
3. sofferenza epatica causata da metaboliti tossici; vengono a generarsi le ptomaine epatotossiche (cadaverina, putrescina, scatolo, indolo) ad azione vasocostrittrice e ritenitiva, con conseguente aumento della pressione arteriosa
4. produzione di sostanze cancerogene
5. indebolimento della difesa immunitaria mucosale e generale: alterata permeabilità della barriera intestinale con l’instaurazione di un quadro di *Low Grade Inflammation* fino alla comparsa di *Leaky Gut Syndrome* e sbilanciamento immunitario in senso Th2 (11).

Tutto quanto sopra elencato produce quadri clinici intestinali come Sindrome dell’intestino irritabile (12), morbo di Crohn-Rettocolite ulcerosa (3), Colite microscopica (13) e Carcinoma del colon (14).

– L’impatto a livello metabolico ed immunitario del MI ha evidenziato il ruolo della sua alterazione in diversi altri meccanismi fisiopatologici: disordini metabolici come Diabete e Obesità (15), intolleranze alimentari, Asma ed altre allergopatie (3), malattie di origine autoimmune come Sclerosi multipla ed

Artrite reumatoide (3), affezioni vescico-urinarie (16), Sindrome da fatica cronica (17) ed alcune altre minori.

LO STUDIO

Scopo di questo studio osservazionale è verificare l’efficacia terapeutica del protocollo secondo la “Regola delle 3R” con Enterosgel®, Colostrononi e Proflora in una popolazione affetta da Disbiosi intestinale.

MATERIALI E METODI

La popolazione in esame è costituita da 17 pazienti (13 F e 4 M, età media 52 aa compresa tra 17 e 79 aa).

– Di questi, 15 presentavano sintomi gastrointestinali (G.I.) e 2 accusavano Cistiti recidivanti e Sindrome da affaticamento cronico, presente anche in uno dei pazienti con sintomatologia G.I., parametri trattati con protocollo 3R, poichè inquadrabili in una condizione di Disbiosi intestinale.

I pazienti hanno assunto per 14 giorni:

- **Enterosgel®**, 1 cucchiaino sciolto in un bicchiere d’acqua prima di coricarsi
- **Colostrononi**, 1 bustina sublinguale prima di colazione.

A seguire, per ulteriori 14 giorni:

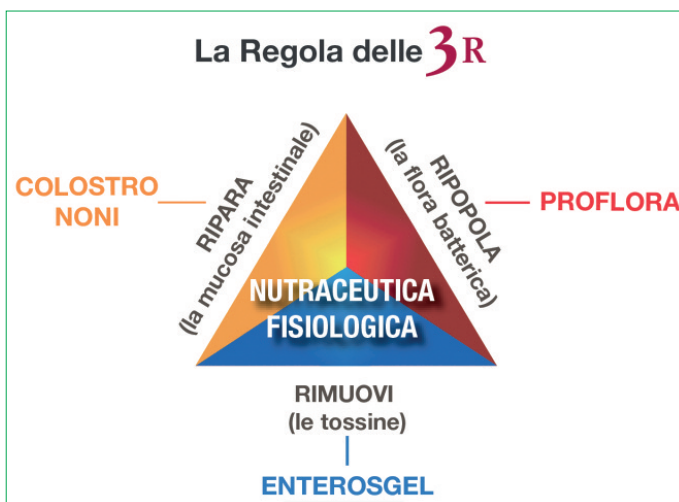
- **Proflora**, 1 bustina sciolta in un bicchiere d’acqua prima di colazione.

Per ciascun paziente sono stati valutati 5 parametri clinici di funzionalità intestinale prima e dopo terapia:

1. regolarità dell’alvo
2. qualità delle feci secondo le 7 classi della *Bristol Stool Chart* (18)
3. soddisfacente svuotamento intestinale
4. dolore addominale
5. distensione addominale.

Quattro pazienti hanno assunto anche medicinali: una paziente con Colite linfocitica ha assunto **Guna-Interleukin 10**, 10 gtt x 2 vv/die, per la modulazione dell’aspetto infiammatorio e 1 fl di **Gallium-Heel®** e di **Nux vomica-Homac-**

FIG. 1



Modificato da:
<https://www.lifegate.it/media-page/la-regola-delle-3r-nutraceutica-fisiologica-700x597>

cord® sublinguali, 2 vv/settimana per il drenaggio ECM ed emuntoriale.

La paziente con Cistiti recidivanti ha assunto anche 1 fl di **Galium-Heel® + Berberis-Homaccord®** i.m., 2 vv/settimana per il drenaggio ECM ed emuntoriale e la prevenzione delle recidive.

– Dalla tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie e serologia dei due pazienti con Sindrome da fatica cronica si è evidenziata una riattivazione virale multipla con stato di iper-reattività immunitaria: alla terapia della Disbiosi è stato aggiunto **2LXFS®** (Labo’Life) x 3 mesi.

GESTIONE DELLA SIMBIOSI – LA REGOLA DELLE 3R

La Regola delle 3R rappresenta il metodo più semplice e fisiologico per garantire la salute intestinale ottimale in sintonia con i paradigmi della Nutraceutica Fisiologica di Regolazione. Si compone di 3 fasi (FIG. 1):

RIMUOVI

Il primo passo consiste nel rimuovere le tossine intestinali grazie all’azione dell’enteroadsorbente **Enterosgel®**.

– Enterosgel® è un idrogel inerte di Silicio, composto per il 70% da polimetilsilossano polioidrato (PMSPI) e per il 30% di acqua purificata, che opera un wash-out selettivo, rimuovendo dal lume intestinale le tossine prima che attraversino la mucosa.

Preserva l’integrità della mucosa o la rigenera quando necessario, ripristinando la microcircolazione, la produzione di muco e normalizzando i livelli di IgA secretorie intestinali; riduce il sovraccarico tossinico; riduce lo stimolo antigenico a livello del GALT e favorisce una selezione del MI fisiologico.

Enterosgel® ha una struttura idrofobica – per cui non aderisce o penetra la mucosa, ma crea uno strato citoprotettivo che non interferisce con la funzione fisiologica intestinale – e porosa, che permette di eliminare molecole tossiche di dimensioni medie, preservando i nutrienti essenziali.



TAB. 1

Proiezione grafica comparativa della regolarità dell'alvo prima e dopo terapia 3R.

RIPARA

Successivamente è necessario riparare la mucosa intestinale con **Colostroni**, integratore alimentare a base di colostro bovino liofilizzato e di *Morinda citrifolia* L. (Noni).

– Il colostro è il più completo strumento di preparazione (prebiosi) alla colonizzazione dell’intestino in fase di completamento dello sviluppo poiché ricco in substrati in rapporto ottimale: Vitamine A, C, D ed E, Acido folico, oligoelementi e coenzimi, minerali, fattori di crescita ed ormonali, immunoglobuline ed altri componenti immunomodulatori (es. lattoferrina), peptidi ad azione antibatterica e batteriostatica. L’estratto di *Morinda citrifolia* L. offre importanti capacità anabolizzanti ed immunostimolanti.

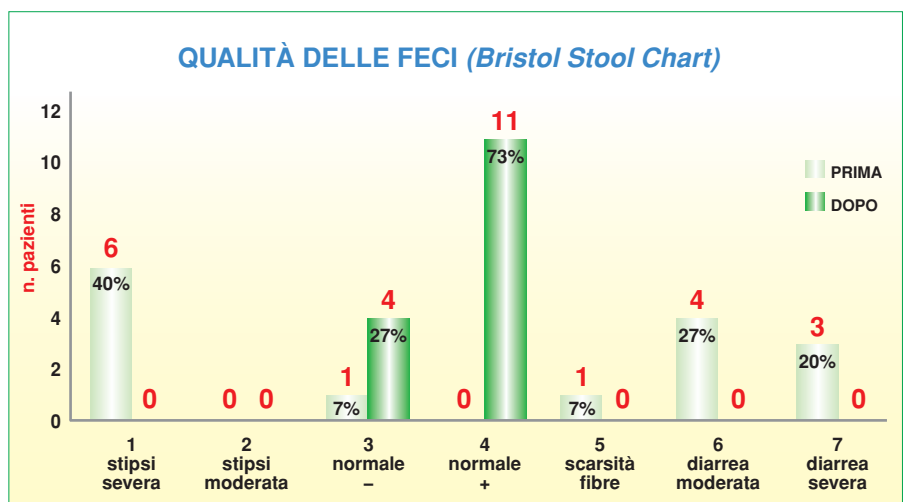
Uno studio recente ha dimostrato che il trattamento abbinato di colostro e di Noni influenza positivamente la curva di crescita batterica e che l’effetto è nettamente superiore quando sono presenti entrambi nel terreno di coltura (19).

RIPOPOLA

Ultimo passaggio è il ripopolamento della flora batterica intestinale.

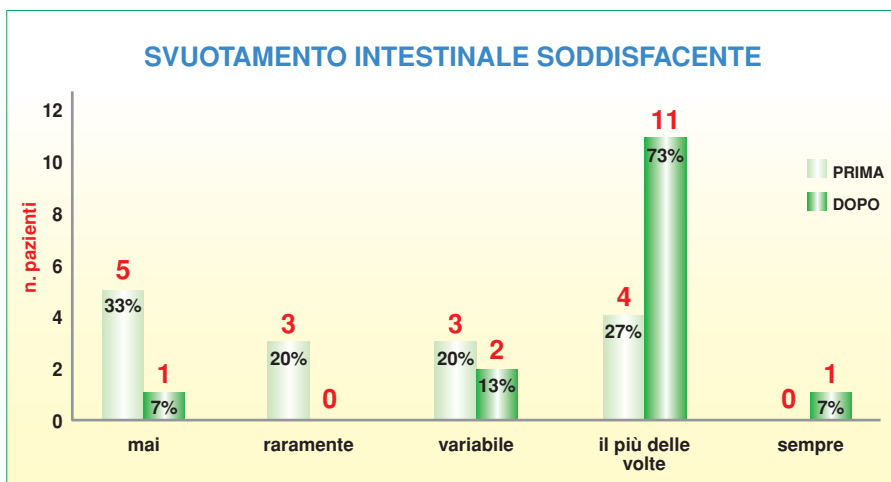
– I fermenti lattici contenuti nel bioterapico devono essere numerosi (carica batterica iniziale non inferiore a 200 milioni/cm³) per consentire alla maggior parte di essi di superare la barriera gastrica acida e – così – poter colonizzare l’intero intestino.

Inoltre devono essere assunti vivi e biologicamente attivi; allo scopo la tecnica migliore è la liofilizzazione, che li mantiene in stasi metabolica (11).



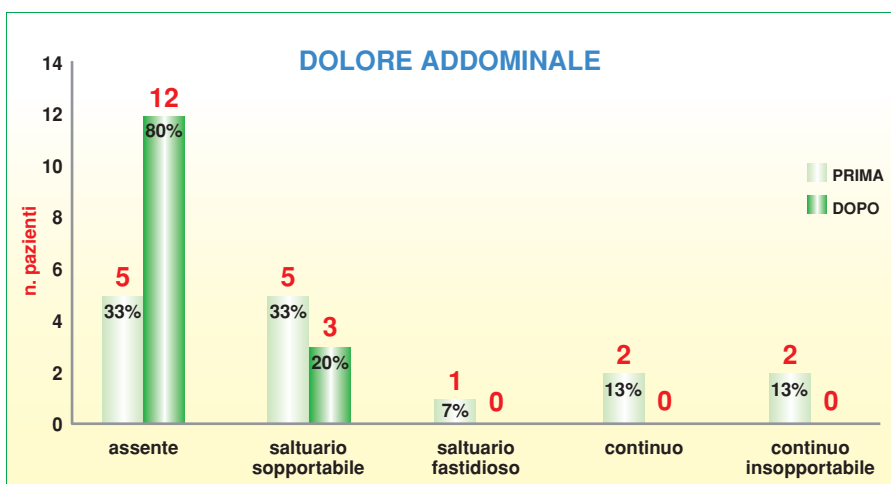
TAB. 2

Proiezione grafica comparativa della qualità delle feci prima e dopo terapia 3R.



TAB. 3

Proiezione grafica comparativa della soddisfazione dello svuotamento intestinale prima e dopo terapia 3R.



TAB. 4

Proiezione grafica comparativa della presenza di dolore addominale prima e dopo terapia 3R.

Il probiotico Proflora risponde a queste caratteristiche ed è particolarmente indicato per il riequilibrio dell'ecosistema dei diversi Tratti intestinali.

– Contiene più di 2 miliardi di cellule per dose e 6 ceppi probiotici microincapsulati gastroprotetti che raggiungono l'intestino *in toto* vivi e vitali:

- *Bifidobacterium lactis* BS01 (LMG P-21384), *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717), *Lactobacillus paracasei* LPC00 (LMG P-21380), ceppi specifici per un'efficace colonizzazione;
- *Lactobacillus plantarum* LP02 (LMG P-21020) e *Lactobacillus rhamnosus* LR06 (DSM 21981), in grado di produrre sostanze attive limitanti la crescita batterica coliforme;
- *Lactobacillus salivarius* LS03 (DSM

22776), che garantisce una colonizzazione duratura, grazie all'elevata capacità adesiva dei ceppi alla mucosa epiteliale.

– La componente prebiotica è costituita da frutto-oligosaccaridi (FOS), che giungono intatti nel colon dove vengono fermentati selettivamente dalla componente "buona" della microflora intestinale, in particolare dai Lattobacilli e dai Bifidobatteri.

I FOS svolgono, inoltre, un ruolo attivo sul metabolismo dei Carboidrati e dei Lipidi, migliorano la struttura della mucosa intestinale aumentandone l'effetto "barriera" e favoriscono l'assorbimento di alcuni minerali, in particolare di Calcio e di Magnesio.

RISULTATI

La terapia con Enterogel®, Colostroni e Proflora ha fornito risultati positivi sia a livello dell'Apparato digerente sia a livello sistemico.

Confrontando i parametri clinici soggettivi, valutati nei **15 pazienti** con sintomi intestinali, si registra un miglioramento generale dopo la terapia per Disbiosi.

In particolare:

1 - Regolarità dell'alvo: la maggioranza dei pazienti presentava inizialmente un alvo poco o affatto regolare (12 pazienti, pari all'80%). Dopo terapia, tutti hanno riferito l'alvo come discretamente (40%) o molto regolare (60%) (TAB. 1).

2 - Qualità delle feci: inizialmente solo 1 paziente presentava feci di consistenza normale.

Il resto della popolazione soffriva di stipsi severa con feci caprine (6 pazienti, pari al 40%) o feci non formate (scarsità di fibre) fino a diarrea moderata-severa (7 pazienti, pari al 47%). La qualità delle feci si è normalizzata nella totalità dei casi (TAB. 2).

3 - Svuotamento intestinale soddisfacente: inizialmente 5 pazienti (pari al 33%) riferivano di non raggiungerlo mai, 3 raramente (pari al 20%), 3 in modo variabile (pari al 20%). Solo 4 pazienti (pari al 27%) prima della terapia si ritenevano il più delle volte soddisfatti, valore che sale al 73% dopo il trattamento (TAB. 3).

4 - Dolore addominale: presente nel 66% della popolazione prima della terapia (in 6 pazienti in modo saltuario, in 4 in modo continuo).

Dopo terapia il dolore risulta assente nell'80% dei casi (TAB. 4).

5 - Distensione addominale: sintomo presente nella metà ≈ dei pazienti al momento iniziale (7 pazienti pari al 47%), la distensione addominale è completamente scomparsa dopo il trattamento (TAB. 5).

– Alcuni pazienti hanno tratto beneficio anche per i sintomi da Disbiosi intestinale non di pertinenza gastrointestinale: Sindrome da affaticamento cronico (integrazione della terapia 3R con Microimmunoterapia), Dermatite e Cistiti recidivanti (con riduzione della frequenza delle infezioni urinarie e sintomatologia più lieve).

CONCLUSIONI

Questo studio osservazionale ha inteso indagare l'efficacia clinica del protocollo definito "Regola delle 3R" con Enterosgel®, Colostroni e Proflora su una popolazione di 15 pazienti affetta da Disbiosi intestinale.

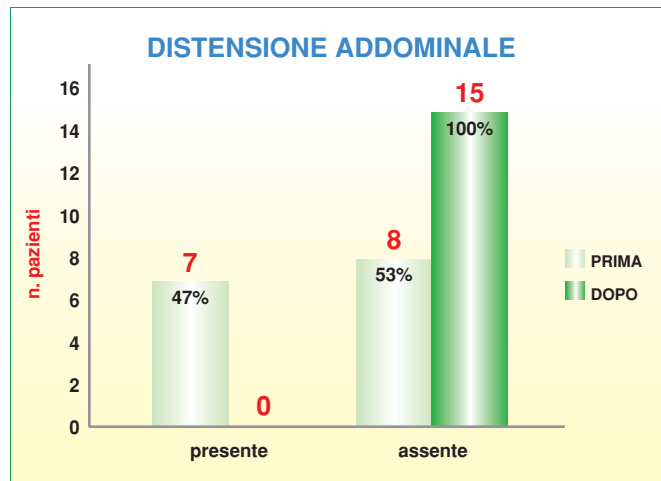
– La popolazione esaminata evidenzia un miglioramento delle condizioni generali di salute ed un'importante riduzione/scomparsa della sintomatologia a carico dell'Apparato digerente.

A conferma della sicurezza del trattamento, non sono stati segnalati eventi avversi o casi di intolleranza alla terapia, che ha avuto una buona *compliance* all'adesione e al mantenimento di tutto il protocollo.

– I buoni risultati clinici ottenuti, pur considerando il ridotto numero di pazienti arruolati, fanno raccomandare tale protocollo per il trattamento delle condizioni cliniche conseguenti a Disbiosi intestinale. ■

Bibliografia

1. Corrêa-Oliveira R. *et Al.* – Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* **2016**; 5(4):e73. doi:10.1038/cti.2016.17.
2. Kleerebezem M., Vaughan E.E. – Probiotic and Gut Lactobacilli and Bifidobacteria: Molecular Approaches to Study Diversity and Activity. *Annu Rev Microbiol.* **2009**; 63(1):269-290. doi:10.1146/annurev.micro.091208.073341.



TAB. 5

Proiezione grafica comparativa della presenza di **distensione addominale** prima e dopo terapia 3R.

3. Kim D., Zeng M.Y., Núñez G. – The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* **2017** May; 49(5): e339. doi:10.1038/emm.2017.24.
4. Pickard J.M. *et Al.* – Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* **2017**; 279(1):70-89. doi:10.1111/imr.12567.
5. Bonnet M. *et Al.* – Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* **2014**; 20(4):859-867. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.
6. Xuan C. *et Al.* – Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE.* **2014**; 9(1):e83744. doi:10.1371/journal.pone.0083744.
7. Dapito D.H. *et Al.* – Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* **2012**; 21(4):504-516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007.
8. Mayer E.A. *et Al.* – Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* **2015**; 125(3):926-938. doi:10.1172/JCI76304.
9. Thursby E., Juge N. – Introduction to the human gut microbiota. **2017**; 0:1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
10. Rodríguez J.M. *et Al.* – The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* **2015**; 26:26050. doi:10.3402/mehd.v26.26050.
11. Maglio T. – Clinica omeopatica e omeotossicologica in Gastroenterologia - Dispensa. Scuola di Omeotossicologia e Discipline Integrate, a.a. **2017-2018**.
12. Principi N. *et Al.* – Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: the potential role of probiotics. *J Infect.* **2018**; 76(2):111-120. doi:10.1016/j.jinf.2017.12.013.
13. van Hemert S. *et Al.* – Microscopic colitis-microbiome, barrier function and associated diseases. *Ann Transl Med.* **2018**; 6(3):39. doi:10.21037/atm.2017.03.83.
14. Elinav E. *et Al.* – Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* **2013**; 13(11):759-771. doi:10.1038/nrc3611.
15. Lin L., Zhang J. – Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* **2017** Jan; 6:18(1):2. doi:10.1186/s12865-016-0187-3.
16. Gupta V. *et Al.* – Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? *Indian J Med Microbiol.* **2017**; 35(3):347. doi:10.4103/ijmm.IJMM_16_292.
17. Du Preez S. *et Al.* – A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Syst Rev.* **2018**; 7(1):241. doi:10.1186/s13643-018-0909-0.
18. Mínguez Pérez M., Benages Martínez A. – The Bristol scale - a useful system to assess stool form? *Rev Esp Enferm Dig.* **2009**; 101(5):305-311.
19. Cardani D. – Effetti di COLOSTRO NONI sul *turn-over* delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *Minerva Gastroenterol Dietol.* **2014**; 60(1):1-9.

Riferimento bibliografico

BRICI S. – Efficacia della terapia biologica nella gestione della Disbiosi intestinale. La "Regola delle 3R". *La Med. Biol.*, **2020/3**; 27-31.

autore

Dott.ssa Silvia Brici

Via De Marchi, 13
I – 44124 Ferrara