

Infiammazione cronica e regolazione potenziale di membrana

RegMatEx

www.portalediunit.it

Infiammazione

L'infiammazione o flogosi è un meccanismo di difesa aspecifico, che costituisce una risposta protettiva, seguente all'azione dannosa di agenti fisici, chimici e biologici, il cui obiettivo finale è l'eliminazione della causa iniziale di danno cellulare o tissutale.

Con l'infiammazione avviene una sequenza dinamica di fenomeni con caratteristiche relativamente costanti che si manifestano con una intensa reazione vascolare indipendentemente dall'infinità degli agenti lesivi.

Infiammazione è modulata e controllata da sostanze endogene: mediatori biochimici della flogosi.

L'infiammazione serve a distruggere, diluire e confinare l'agente lesivo, ma allo stesso tempo mette in moto una serie di meccanismi che favoriscono la riparazione o la sostituzione del tessuto danneggiato.

I segni tipici locali dell'infiammazione sono: arrossamento, tumefazione, calore, dolore e alterazioni funzionali.

I tipici effetti a livello sistemico sono:

- perdita di massa magra (FFM),
- la stanchezza cronica (proteolisi muscolare),
- alterazioni dell'equilibrio idrico (TBW) e acido-base (carenza sistemi tampone).
- variazione della termoregolazione
- alterazioni metaboliche (tipico un forte catabolismo proteico)
- aumento della sintesi epatica proteica (proteina C reattiva).

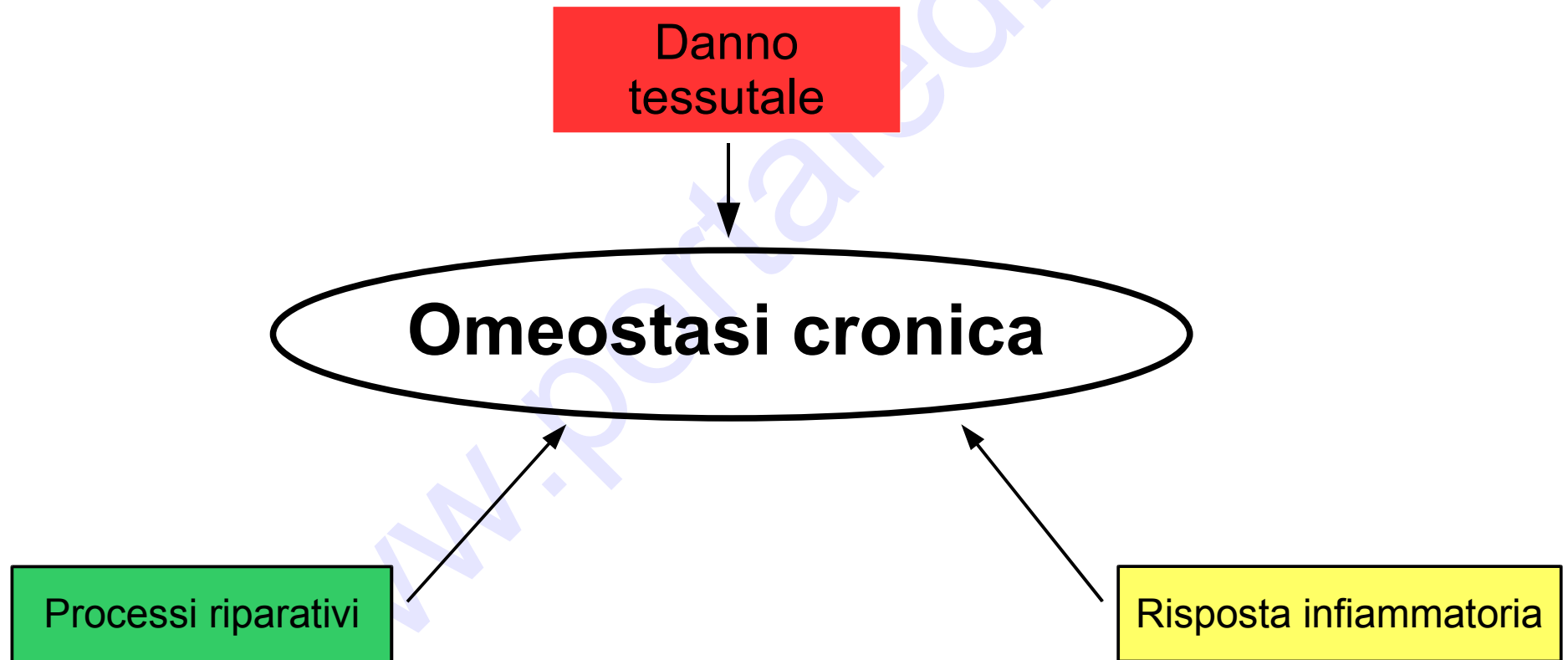
Dal punto di vista idro-elettrolitico:
aumento dell'acqua extracellulare (ECW)
perdita dell'acqua intracellulare (ICW)



alterazione degli elettroliti con conseguente variazione del potenziale di membrana cellulare (PMN)

Inflammation cronica

L'inflammation cronica è un processo flogistico di lunga durata in cui coesistono l'inflammation attiva, la distruzione dei tessuti e i tentativi di riparazione.



Con la cronicizzazione dell'infiammazione nel tempo l'edema viene ulteriormente incrementato e sostenuto da ristagno dei liquidi nei tessuti per aumento della pressione osmotica del tessuto interstiziale con ulteriore aumento di ECW.

Aumenta l'acidità extracellulare per il ristagno e per l'incremento dell'attività catabolica (in particolare quella muscolare) che va ad accentuare la glicogenolisi con accumulo di acido lattico.

Aumenta sia la concentrazione di proteine nell'ambiente extracellulare (dal 2,5% al 10%) che la concentrazione di acidi organici (acido lattico, acido ialuronico, acidi nucleici ed acidi grassi).

I valori del pH extracellulare risultano vicini o inferiori a 6.

Persistenza stimolo

Rimozione del
tessuto necrotico

**Infiammazione
cronica**

+

+

Necrosi

Riparazione

-

-

Cessazione stimolo

Inadeguatezza della
risposta riparativa

Eziopatogenesi dell'inflammatione cronica

➤ **Prolungamento di un' inflammatione acuta per persistenza dello stimolo** (batteri, virus, tessuto necrotico) e/o intervento di fattori che alterano i normali processi di guarigione.

- attenuazione delle modificazioni vascolari
- modificazione dell'infiltrazione cellulare
- comparsa di processi riparativi

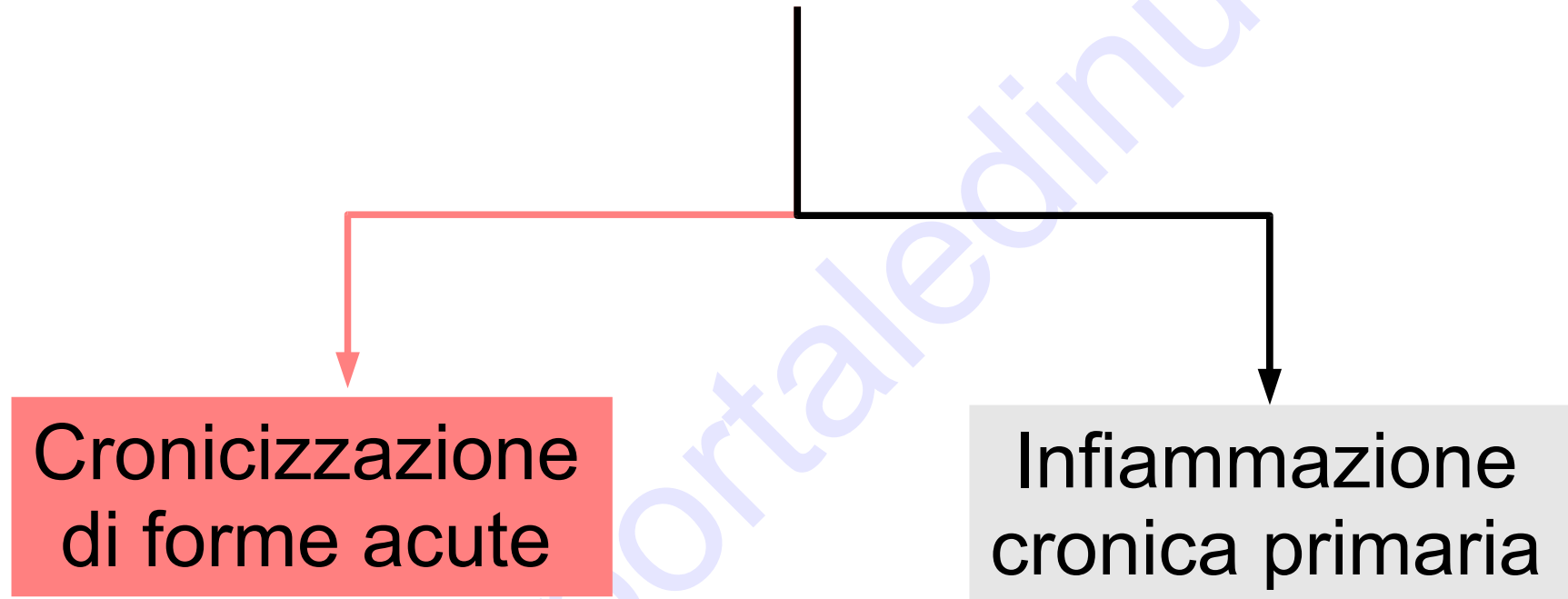
➤ **Episodi flogistici acuti che interessano in maniera ripetuta e reiterata un organo o tessuto**

Stato infiammatorio cronico con

- quadri di inflammatione acuta
- aspetti riparativi che prevalgono nella fase di intervallo

➤ **Inflammatione cronica diffusa interstiziale e/o granulomatosa**

Tipi di infiammazione cronica



Infiammazione cronica primaria

Stimoli flogistici poco intensi, persistenti e/o capaci di determinare anomale risposte difensive:

- a) Sostanze difficilmente degradabili (corpi estranei)
- b) Ricorrente esposizione ad antigeni ambientali inalatori
- c) Microrganismi (batteri, miceti, protozoi, metazoi) capaci di sottrarsi o di resistere alla fagocitosi
- d) Fenomeni di ipersensibilità di tipo III (immunocomplessi) e di tipo IV (ritardata o mediata da linfociti) che inducono processi flogistici cronici su base immunitaria

Tipo III: Infezioni croniche, forme reumatoidi autoimmuni, patologie causate prevalentemente da inalazione protratta di antigeni (tossici ambientali, metalli pesanti...)

Tipo IV: Dermatiti da contatto, reazione a farmaci specifici, tiroidite

Infiammazione cronica primaria

L' infiammazione persistente cronica o autoimmune porta ad una **riduzione di proteine** normalmente presenti in elevata quantità:

l'**albumina** è essenziale per la regolazione ed il mantenimento della pressione osmotica necessaria per la corretta distribuzione dei liquidi corporei nei compartimenti intervascolari e nei tessuti. La **transferrina** è la principale proteina di trasporto del ferro nel sangue.

Queste proteine diminuiscono ulteriormente per malnutrizione e per terapie antinfiammatorie in particolare con uso di cortisonici.

L' infiammazione persistente cronica o autoimmune porta anche alla comparsa di proteine normalmente assenti come la **proteina C-Reattiva (CRP)**

Variazione e modulazione del potenziale di membrana cellulare in condizione di infiammazione cronica

Potenziale di membrana

Tutte le cellule possiedono e mantengono una concentrazione di ioni nei liquidi intra ed extracellulari con un rapporto idroelettrolitico pari a: **ECW 40% - ICW 60%**.

I liquidi extracellulari hanno un'elevata concentrazione di **sodio** e **cloruro**, media concentrazione di bicarbonati e basse concentrazioni di potassio, calcio, magnesio, fosfati e proteine.

I liquidi intracellulari possiedono invece elevate concentrazioni di **potassio**, **fosfati**, medie concentrazioni di anioni organici di grandi dimensioni come proteine e basse concentrazioni di sodio, calcio, magnesio e cloruro.

Potenziale di membrana

Gli ioni positivi sono presenti con una concentrazione leggermente superiore nel lato esterno della membrana, mentre gli ioni negativi lo sono all'interno.

Questa condizione genera tra i due lati della membrana una differenza di cariche elettriche definita come **potenziale di membrana**; tale differenza di cariche viene detta differenza di potenziale e l'unità di misura è il millivolt.

Se esiste un potenziale le cariche opposte ai due lati di una membrana hanno la possibilità di muoversi l'una verso l'altra; se la membrana di una cellula mantiene gli ioni con cariche diverse ai lati opposti si dice **polarizzata**, cioè ha un polo negativo all'interno e un polo positivo all'esterno.

Potenziale di membrana a riposo

Tutte le cellule dell'organismo mantengono un potenziale di membrana che varia da **-70 a -90 mV**.

In alcuni tessuti eccitabili (tessuto nervoso e il tessuto muscolare nei sottotipi scheletrico, liscio e cardiaco) le cellule hanno capacità di generare e condurre dei potenziali.

Quando una cellula di un tessuto eccitabile non genera o conduce impulsi si dice **“a riposo”**.

Il potenziale di membrana di una cellula che non conduce impulsi si definisce **potenziale di membrana a riposo (PRM)** con valori da -70 a -90 mV.

Potenziale di membrana a riposo

I meccanismi che mantengono il PRM promuovono piccoli squilibri ionici attraverso la membrana; tale squilibri di concentrazione sono prodotti dai meccanismi di trasporto degli ioni attraverso la membrana stessa.

In condizioni di **riposo (PRM)** nella membrana **i canali** per il passaggio della maggioranza degli ioni sono **assenti o chiusi**.

Non esistono canali che consentano l'uscita nell'extracellulare delle macromolecole proteiche e gli ioni cloro sono intrappolati nei rispettivi lati della membrana in quanto i loro canali normalmente sono chiusi.

Gli ioni che possono efficacemente attraversare la membrana sono gli ioni positivi sodio e potassio (Na^+ e K^+).

In una **cellula a riposo (PRM)** rimangono **aperti molti canali per il potassio**, mentre molti canali per il sodio sono chiusi.

Potenziale di membrana a riposo

Gli ioni potassio che si trovano dentro la cellula possono quindi diffondere con facilità all'esterno ma le cariche negative dei grandi anioni proteici, (che permangono all'interno della cellula perché non possono uscire per la loro grande dimensione), li richiamano con forte attrattività all'interno.

Essi rientrano quindi facilmente perché la maggior parte dei loro canali sono aperti.

Gli ioni sodio, al contrario, rimangono sulla superficie esterna della membrana perché, pur essendo presente un gradiente elettrico e chimico favorevole all'entrata, la maggior parte dei loro canali sono chiusi.

All'interno della cellula permane quindi una maggior quantità di cariche negative perché gli ioni potassio non bastano a equilibrare gli anioni.

Potenziale di membrana a riposo

Le caratteristiche della membrana ripartiscono quindi gli ioni potassio e sodio in questa modalità, ma per mantenere il PRM **si attiva anche il meccanismo della pompa sodio-potassio** che trasporta 3 ioni sodio al di fuori della cellula e 2 ioni potassio all'interno.

Questa modulazione di cariche provoca un continuo squilibrio elettrico attraverso la membrana contribuendo al mantenimento della differenza di potenziale di membrana a riposo. La modulazione ha anche un ruolo preciso nella regolazione del volume della cellula: essa mantiene sotto controllo la concentrazione dei soluti all'interno della stessa, regolando così le forze osmotiche che possono far aumentare o diminuire i volumi delle cellule (ECW/ICW).

Il PRM può essere mantenuto in una cellula finché le caratteristiche di **permeabilità della membrana** restano costanti e rimane attiva la pompa sodio-potassio.

Variazione del potenziale di membrana

Si parla di **eccitazione cellulare** quando uno stimolo di varia natura provoca l'**apertura** di un certo quantitativo di **canali di sodio** normalmente chiusi.

L'apertura di questi canali permette l'entrata di ioni sodio con conseguente diminuzione del potenziale di membrana.

Quando il potenziale di membrana della cellula diminuisce, cioè si sposta verso lo 0, si parla di **depolarizzazione cellulare**.

Si parla di **inibizione cellulare** quando uno stimolo di varia natura provoca l'**apertura** di un'elevata quantità di **canali di potassio** con la conseguente fuoriuscita di potassio che portano ad un aumento del potenziale di membrana.

Quando il potenziale di membrana della cellula aumenta si parla di **iperpolarizzazione cellulare**.

Potenziale d'azione

Il **potenziale d'azione** è il potenziale di membrana che ha una cellula quando viene “**eccitata**” attraverso la conduzione di **stimoli**. Un potenziale d'azione è di fatto una fluttuazione elettrica che viaggia lungo la superficie della membrana di una cellula.

Le **fasi di un potenziale d'azione** possono essere così descritte:

1) Uno stimolo adeguato provoca l'apertura di alcuni canali per il sodio; il sodio entra nella cellula e si instaura una depolarizzazione parziale.

2) Se il valore della depolarizzazione raggiunge o supera il “**potenziale di soglia**”, (circa 15 mV in meno rispetto al potenziale di riposo) vengono indotti all'apertura molti **canali** per il **sodio** detti **voltaggio-modulati**. I canali voltaggio-modulati si aprono in seguito a variazioni della differenza di potenziale della cellula.

Il **potenziale di soglia** è il valore minimo per avere apertura di tali canali. Se non si raggiunge il valore soglia molti canali per il sodio voltaggio-modulati restano chiusi, e non si genera un potenziale d'azione.

Potenziale d'azione

3) L'entrata di sodio provoca **diminuzione del potenziale di membrana** della cellula, che assume **valori sempre più positivi** fino a circa + 30 mV.

4) I canali voltaggio-modulati rimangono aperti per circa 1 millisecondo per poi richiudersi consentendo al sodio di entrare per periodi di tempo sempre uguali inducendo valori di differenza di potenziale simili.

Il potenziale d'azione è una risposta del tipo “acceso o spento”: se non si raggiunge il potenziale soglia non si genera alcun potenziale d'azione, se si supera il valore soglia il valore della differenza di potenziale raggiunge sempre il valore massimo di circa +30mV.

5) Raggiunto il potenziale d'azione dopo che si sono richiusi i canali del sodio voltaggio-modulati, la cellula comincia a ripolarizzarsi, cioè il potenziale di membrana ritorna verso il valore di riposo. Al **potenziale massimo** di +30mV anche **canali per il potassio** voltaggio-modulanti **si aprono**, il potassio comincia ad uscire dalla cellula per alterate concentrazioni ioniche (è entrato tanto sodio e all'interno della cellula si sono accumulate molte cariche positive).

Potenziale d'azione

6) Il flusso di potassio al di fuori dalla cellula ristabilisce l'eccesso originario di ioni positivi sulla superficie esterna; **i canali del potassio rimangono aperti** anche quando la cellula ha raggiunto il potenziale di riposo e in tal modo può fuoriuscire un ulteriore quantitativo di potassio che porta la cellula, per un breve periodo di tempo, in condizione di **iperpolarizzazione** con valori pari a $-100/120$ mV.

7) **L'azione della pompa sodio-potassio** e la **chiusura di tutti i canali** voltaggio-modulanti riporta il potenziale di membrana a valori di **normalità** ($-70/90$ mV).

Periodo refrattario della cellula

Si distingue in **assoluto** e **relativo**



assoluto è il breve periodo in cui un'azione di **stimolo** sulla membrana non provoca **nessuna risposta** anche con stimoli di intensa portata.



relativo è un periodo di pochi millisecondi dopo il periodo refrattario assoluto; durante questo periodo la membrana risponde solo a **stimoli di intensità elevata**.

Solo stimoli molto intensi possono produrre potenziali d'azione più frequenti; **maggiore** è l'entità dello **stimolo**, **maggiore** è la **frequenza** dei potenziali d'azione.

L'**intensità dello stimolo** può quindi **influenzare la frequenza** dei potenziali d'azione, ma non il valore elettrico del potenziale della membrana che dipende dalla condizione idroelettrolitica ICW/ECW.

Maggiore è la frequenza dei potenziali d'azione maggiore sarà il feedback del sistema nervoso sia centrale che periferico (sistema nervoso somatico e autonomo).

Periodo refrattario della cellula

In condizione di **infiammazione cronica** con alterate condizioni idroelettrolitiche dell'ambiente extracellulare (ECW maggiore di 43%), il **potenziale di membrana** cellulare **cambia lentamente diminuendo** i propri valori di riposo (inferiore al -70mV con tendenza verso lo 0).

Conseguenze:

- diminuzione del potenziale di soglia;
- riduzione della frequenza dei potenziali d'azione;
- diminuzione netta della capacità regolativa idroelettrolitica sia locale che sistemica con ridotte attività funzionali, riparative o conservative.

L'importanza del ripristino del potenziale di membrana a riposo e quindi della normo condizione idroelettrolitica è necessario per uscire dalla condizione di omeostasi cronica.

Stimolazione esogena del potenziale d'azione

Qualunque sia il metodo usato, si hanno potenziali d'azione quando uno stimolo applicato esternamente ha una ampiezza e una durata sufficienti a causare un flusso ionico attraverso la membrana cellulare e a cambiare il suo potenziale al di sopra del valore di soglia.

Il dispositivo medico RegMatEx utilizzando il **principio di biofeedback del potenziale cellulare** consente di **evocare con frequenza molto maggiore** rispetto alla condizione di omeostasi infiammatoria cronica i **potenziali d'azione** utili ad indurre la **ripolarizzazione cellulare** (-70 a -90 mV) ed a stimolare i processi di biofeedback del sistema nervoso.

Rigenerare la ripolarizzazione cellulare significa abbassare significativamente i processi flogistici e concorrere nell'indurre l'equilibrio intra/extra cellulare.

Meccanismo d'azione RegMatEx

- 1) Lettura sistemica dei potenziali tissutali attraverso 2 elettrodi posizionati nei polsi (misura in mV).
- 2) Analizza in tempo reale i potenziali elettrici in tutta la gamma dello spettro di frequenze generate dagli scambi ionici intra ed extracellulari (da 0 a 500KHz).
- 3) Effettua una sorta di biofeedback e **correzione (attenuazione del potenziale)** del valore dei potenziali analizzati, inducendo con altri 2 elettrodi, posizionati nelle caviglie, un controvalore di differenza per portare i potenziali di membrana cellulare al potenziale di soglia e di conseguenza **indurre con una maggiore frequenza i potenziali d'azione.**

RegMatEx: limiti ed avvertenze

I limiti di tale tecnica li troviamo nelle seguenti condizioni:

1) lettura non precisa dei potenziali tissutali per **scarso turnover idrico o TBW molto bassa**

2) ridotto scambio ionico per **uso routinario di farmaci modulatori della flogosi** con bassa induzione dei potenziali d'azione.

3) **Scarsa presenza extracellulare degli elettroliti fondamentali** in particolare quelli dell'omeostasi del pH: sistemi tampone bicarbonato e fosfato.

Questa condizione porta a minori performance in termini di efficacia/tempo della terapia.

Vedi preparazione alla terapia con sistemi tampone-Melcalin Base.

4) Scarsa presenza dell'organismo di acidi grassi EPA+DHA essenziali per la modulazione delle citochine pro-infiammatorie IL2, IL6, TN-alfa.

Vedi preparazione alla terapia con EPA + DHA – Melcalin Lupes.

RegMatEx: limiti ed avvertenze

A chi il divieto di utilizzare tale tecnica:

Anche se la tecnica risulta non invasiva e senza cessione di energia, il biofeedback generato porta all'induzione dei potenziali d'azione che potrebbe causare stimoli indiretti a:

- portatori di pacemaker
- ai soggetti con epilessia
- ai soggetti con grave scompenso cardiovascolare (sensibili all'alta modulazione ionica).

Tale tecnica è vietata alle donne in gravidanza accertata in quanto la terapia è inutile per il tipico scompenso idrico-fisiologico.

L'attività di monitoraggio dell'utilizzo del dispositivo terapeutico RegMatEx dall'immissione in commercio (2004) ad oggi, conferma assenza totale di effetti collaterali.

Valutazione efficacia della terapia di modulazione del potenziale di membrana in soggetti con presenza di patologie infiammatorie croniche e autoimmuni

autori: D.Boschiero, F.Converso

Per valutare l'efficacia della terapia della modulazione del potenziale di membrana in soggetti con **presenza di infiammazione cronica o infiammazione cronica su base autoimmune** si è utilizzato come strumento di indagine e follow-up dell'infiammazione, il test di misura della **concentrazione della proteina C reattiva (CRP) nel sangue.**

La CRP è una sostanza prodotta dal fegato e poi rilasciata nel circolo sanguigno. In condizioni normali i suoi livelli nel sangue sono bassi o assenti, ma in presenza di un'infezione o di uno stato infiammatorio i valori possono aumentare di molte unità. Il ritorno di CRP a valori normali avviene non appena l'infiammazione scompare.

Il test della CRP viene utilizzato come marker aspecifico per accertare la presenza di uno stato infiammatorio; in genere si ricorre alla misurazione della CRP nel sangue quando si sospetta una malattia infiammatoria cronica o autoimmune. Il test viene usato anche per determinare l'efficacia di una terapia antinfiammatoria.

Nelle **persone sane** il valore medio della **CRP è compreso tra 0,5 mg/L e 5 mg/L**, con una variabilità che dipende dall'età e dal sesso del paziente.

Per la maggior parte dei casi di **infezione e infiammazione cronica** si registrano incrementi della CRP, misurabili attraverso il test, che vanno **da 5 mg/L in su** con valori medi che si attestano a 15 mg/L.

Campione monitorato

Maschi: **21** Età media: **50 anni** Età minima: **27 anni**
Femmine: **34** Età massima: **82 anni**

Patologie valutate:	Maschio	Femmina
Artrite Reumatoide	12	15
Artrosi	2	3
Artrosi Generalizzata	1	2
Cervicalgie Croniche	0	3
Coxartrosi Bilaterale	0	3
Fibromialgia	0	2
Lombartrosi	0	1
Polimialgia	3	0
Psoriasi	3	2
Psoriasi Artropatica	0	3
	<hr/>	<hr/>
	21	34

Materiali

- Dispositivo RegMatEx
- Sistemi tampone supplementati con Melcalin Base
- Acidi grassi EPA + DHA supplementati con Melcalin Lupes
- Analisi di laboratorio della CRP

Protocollo

- Reclutamento pazienti con CRP alterata, sintomatologie e patologie note.
- Supplementazione paziente adottata pre e durante il ciclo terapeutico:
3 cpr di Melcalin Base (30% RDA) diluite in 1,5 lt di acqua da bere durante la giornata;
1 cps di Melcalin Lupes da prendere prima di cena;
consigliato di limitare l'introduzione di carboidrati a cena.
- Pre ciclo terapeutico (preparazione paziente): 7 gg prima dell'inizio delle sedute terapeutiche
- Ciclo terapeutico: da 6 a 10 sedute con dispositivo RegMatEx, distribuite con 2 trattamenti a settimana di 30 minuti ciascuno, in modalità aspecifica (default).
- Analisi della CRP , anamnesi ed esame obiettivo al termine del ciclo terapeutico.

Variazione media della CRP per patologia, prima e dopo il ciclo di terapia di modulazione del potenziale di membrana

	CRP media prima del ciclo RegMatEx	CRP media dopo il ciclo di terapie
Artrite Reumatoide	20,80	8,15
Artrosi	6,80	5,08
Artrosi Generalizzata	7,00	5,63
Cervicalgie Croniche	7,53	3,60
Coxartrosi Bilaterale	17,17	13,17
Fibromialgia	31,20	11,55
Lombartrosi	7,00	4,20
Polimialgia	11,77	4,70
Psoriasi	9,14	5,06
Psoriasi Artropatica	9,07	4,73

Grafico variazione CRP campione femminile

■ CRP prima del ciclo RegMatEx
■ CRP dopo il ciclo di terapie

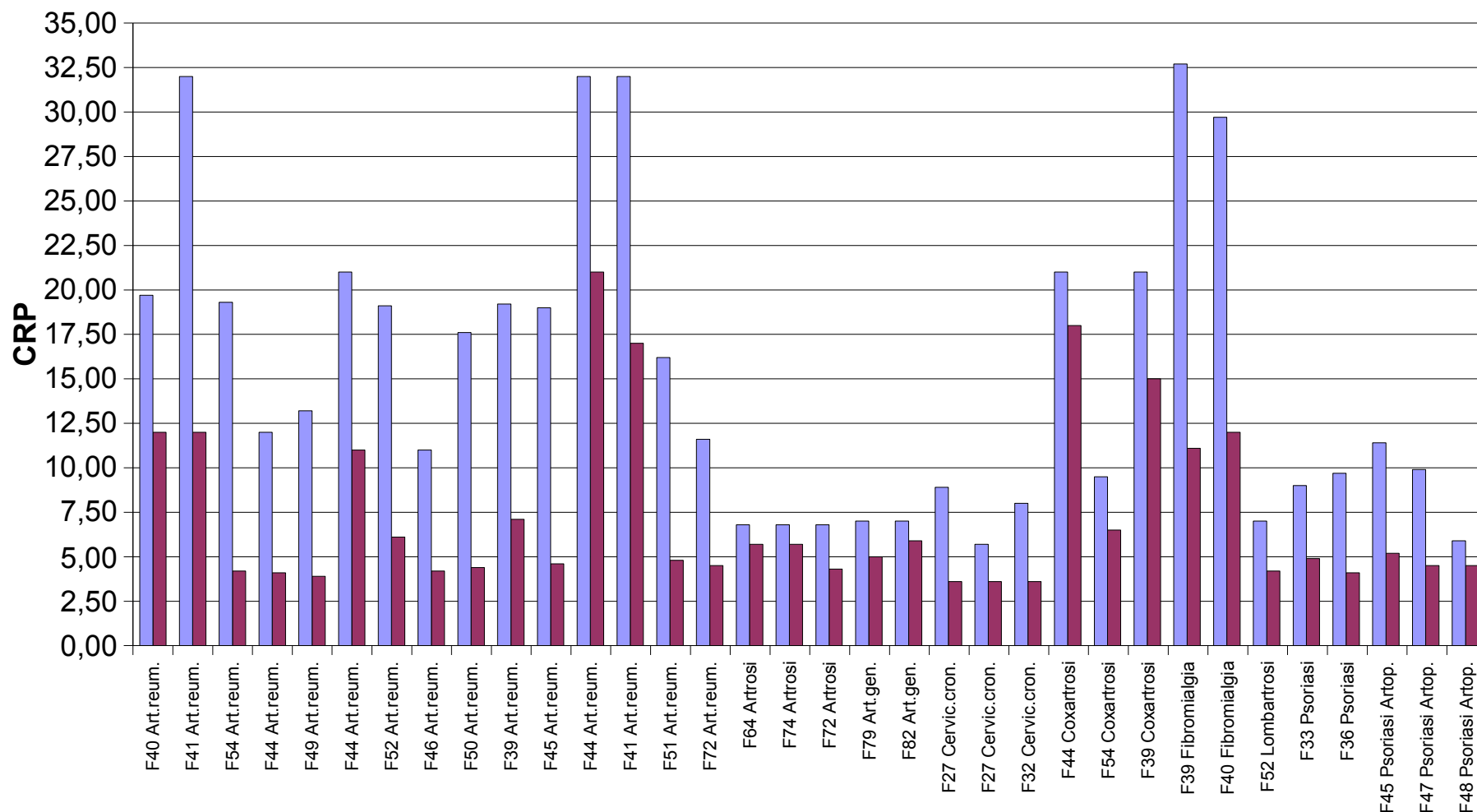
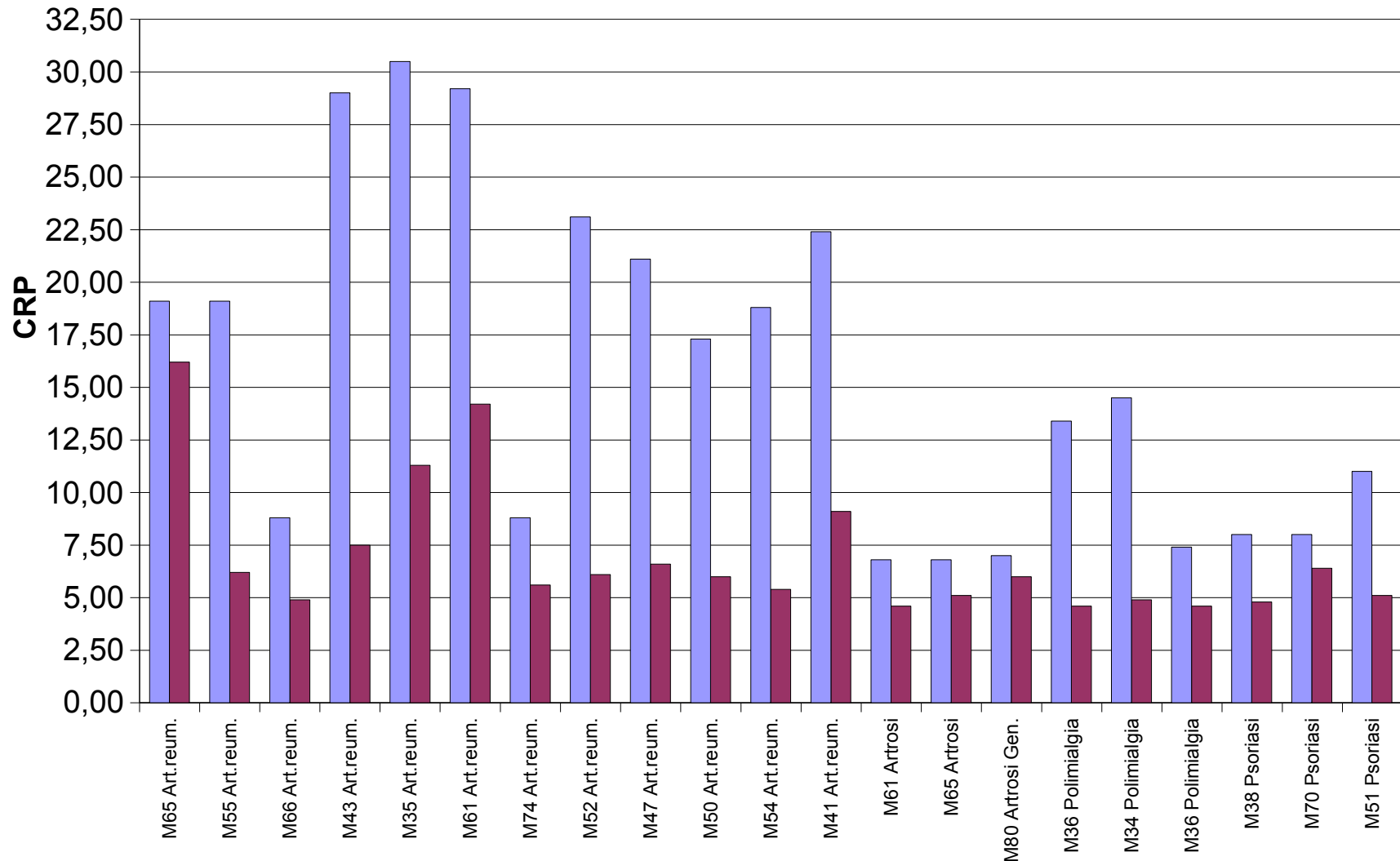


Grafico variazione CRP campione maschile

■ CRP prima del ciclo RegMatEx
■ CRP dopo il ciclo di terapie



Conclusioni

La terapia a biofeedback del potenziale di membrana (RegMatEx) ha portato risultati significativi nel ridurre l'infiammazione cronica con stabilità nel tempo. Dopo il ciclo di terapie si sono sempre attenuati i valori della della proteina C-reattiva (CRP).

La sintomatologia dei pazienti risulta notevolmente migliorata in termini attenuazione del dolore con miglioramento della mobilità osteoarticolare.

Tale metodica ha evidenziato non invasività, priva di effetti collaterali, facilità d'uso, elevata accettabilità da parte del paziente, buona efficacia e durata dei risultati nel tempo.

Il metodo risulta altamente concorrenziale all'attuale trattamento con somministrazione a base di cortisonici dove l'efficacia è immediata alla somministrazione ma i risultati terapeutici non sono duraturi nel tempo se sospeso. Inoltre si ha uno scarso miglioramento biomeccanico ed effetti collaterali a medio e lungo termine non trascurabili.