

YOURTEVA App

dedicata agli integratori e cosmetici Teva

VIDEO RICETTA



FOGLIETTO ILLUSTRATIVO



CONTENUTI EXTRA



MONDO TEVA



La nuova app di realtà aumentata consente di accedere, inquadrando la confezione del prodotto Teva, a curiosità, suggerimenti e ricette che aiuteranno il benessere dei tuoi clienti.



Scarica la app
YOURTEVA



Inquadra
la confezione



Accedi ai
contenuti extra



www.tevitalia.it

TEVA

Celiac Disease: le ultime evidenze

di **Daria Balsano**, dottoressa in biologia e applicazioni biomediche



Recentemente, uno studio internazionale ha calcolato quanto la celiachia è realmente diffusa in Europa e come la sua frequenza varia da nazione a nazione. Ma cosa è esattamente questo disturbo? E in quali forme si manifesta?

La celiachia, o morbo celiaco (CD, Celiac Disease) è una enteropatia cronica immuno-mediata dell'intestino tenue, causata, in individui geneticamente predisposti, dalla permanente intolleranza al glutine contenuto nella farina di alcuni cereali quali frumento, orzo e segale. L'ingestione di glutine provoca in questi soggetti una complessa reazione immunitaria associata ad alterazioni dell'assorbimento intestinale e a lesioni della mucosa stessa. L'anomala sensibilità nei confronti del glutine è conferita, almeno in parte, da una particolare predisposizione genetica fortemente associata ai geni presenti sul cromosoma 6q21, del sistema HLA II (Human Leukocyte Antigen Complex). In particolare, circa il 90-95% dei pazienti risulta portatore dei geni codificanti le molecole dell'aplotipo HLA-DQ2 (DQA1 * 0501/DQB1 * 0201), mentre quelli che non lo presentano hanno nella maggior parte dei casi l'aplotipo HLA-DQ8 (DQA1 * 0301/DQB1 * 0302). Nonostante ciò, tuttavia, solo l'1% dei soggetti geneticamente predisposti sviluppa la celiachia, suggerendo che altri processi siano necessariamente coinvolti nello sviluppo di questa patologia. Nonostante sia considerata oggi tra le patologie più diffuse al mondo con una frequenza compresa tra lo 0.5 e 1%, troppo spesso la celiachia rimane tuttora non diagnosticata, complice la presentazione clinica asintomatica assai frequente.

Recentemente, uno studio internazionale, il più grande al mondo per numero di pazienti arruolati, ha calcolato con maggiore precisione quanto la celiachia sia realmente diffusa in Europa e come la sua frequenza vari da nazione a nazione. Dalle analisi effettuate è risultato che la prevalenza della celiachia in Europa è pari al 1% e per ogni celiaco diagnosticato ce ne sono ben 4 che non sanno di esserlo. Inoltre, sono state evidenziate notevoli differenze da una nazione all'altra con una prevalenza negli adulti finlandesi (2 %) ed una più bassa frequenza negli adulti tedeschi (0.3 %). In Italia la celiachia risulta presente nell'1% dei bambini e nello 0.7% degli adulti. La diagnosi della celiachia si basa, oltre che sulla tipizzazione HLA, sull'impiego di test sierologici, tra cui l'analisi dei livelli anticorpali IgA anti-gliadina (AGA) e anti-transglutaminasi 2 (anti-TG2) nel sangue. Negli individui che presentano l'analisi sierologica positiva, la diagnosi viene confermata dalla biopsia del duodeno che mostra le tipiche lesioni del piccolo intestino, come iperplasia delle cripte e incremento del numero di linfociti intestinali intraepiteliali (IELs). A livello clinico le manifestazioni possono essere estremamente variabili. L'intolleranza al glutine, nella maggior parte dei casi, si evidenzia a distanza di circa qualche mese dall'introduzione del glutine nella dieta, con un quadro clinico caratterizzato da diarrea, vomito, anoressia, irritabilità, arresto della crescita o calo ponderale. Nelle forme che esordiscono tardivamente, dopo il 2°-3° anno di vita, la sintomatologia gastroenterica risulta perlopiù sfumata, mentre in genere prevalgono altri sintomi quali il deficit dell'accrescimento della statura e/o del peso, ritardo dello sviluppo puberale, dolori addominali ricorrenti. L'espressione del danno intestinale della malattia celiaca è tipicamente rappresentata dall'atrofia dei villi associata a iperplasia delle cripte di Lieberkühn.

Oltre a ciò, possono però essere osservati diversi altri sintomi, più o meno specifici, che consentono la classificazione nelle seguenti tre categorie:

CELIACHIA SINTOMATICA O ATTIVA: può svilupparsi a qualsiasi età durante il corso della vita, soprattutto nelle giovani donne e nei bambini. Sintomi caratteristici sono: l'arresto della crescita nei bambini durante lo svezzamento, dissenteria e gonfiore addominale, debolezza, perdita di peso e disturbi dell'umore. Tali sintomi sono causati, per la maggior parte, dal malassorbimento dei nutrienti e da lesioni sia intra che extra-intestinali che possono essere dovute all'anormale risposta immunitaria scatenata dall'ingestione dei peptidi della gliadina. I sintomi della celiachia, tuttavia, possono simulare quelli di altre malattie, come il colon irritabile, ulcere gastriche, morbo di Chron, infezioni parassitarie o disturbi nervosi.

CELIACHIA SILENTE O ASINTOMATICA: riguarda quei pazienti che non manifestano sintomi particolari ma hanno un'analisi sierologica positiva e presentano comunque danni a livello intestinale. Il rischio di questa situazione è quello di sviluppare gravi complicanze dovute alla continua introduzione di glutine con la dieta proprio per l'assenza di sintomi iniziali.

CELIACHIA LATENTE O POTENZIALE: è stata descritta in pochi casi di individui asintomatici, che possono presentare anticorpi anti-TG2 nel siero, ma una normale istologia intestinale. Questa terza condizione corrisponde ad una variante clinica in cui la malattia esiste ma non si è ancora manifestata fenotipicamente. Alcuni studi hanno evidenziato in questi soggetti caratteristiche sieriche/immunologiche (presenza di anticorpi anti-gliadina, incremento del numero dei linfociti intraepiteliali, aumento delle cellule CD25+ della lamina propria) e genetiche (genotipo HLA-DQA1*0501 e DQB1*0201) tipiche della celiachia. I pazienti con malattia celiaca latente a distanza di tempo possono presentare un'atrofia della mucosa intestinale che regredisce dopo una dieta priva di glutine. L'unica terapia disponibile ad oggi, per persone affette da celiachia, consiste in una dieta rigorosamente priva di glutine da seguire per tutta la vita. Il glutine è composto da due frazioni proteiche, le gliadine e le glutenine, responsabili delle proprietà e delle caratteristiche nutrizionali dei prodotti a base di frumento; le gliadine determinano, ad esempio, l'estensibilità degli impasti, mentre le glutenine la viscosità e l'elasticità.

Entrambe appartengono alla classe delle prolamine (così chiamate per l'alto contenuto in prolina e glutamina) e costituiscono l'80% circa delle proteine totali della cariossida dei frumenti. Le gliadine sono proteine monomeriche, distinguibili in più di cento frazioni peptidiche, che, tuttavia, possono essere classificate in tre gruppi, α/β -, γ - e ω -gliadine, in base alla loro mobilità elettroforetica. Con il termine glutenine viene designato, invece, un complesso polimerico, costituito da subunità ad alto (HMW-GS) e a basso (LMW-GS) peso molecolare, stabilizzato da ponti disolfuro inter ed intramolecolari.

Esse sono state scarsamente caratterizzate a causa delle elevate dimensioni molecolari che possono essere dell'ordine di grandezza di diversi milioni di kDa. Il repertorio dei peptidi del glutine coinvolti nella patogenesi della malattia presenta almeno 50 epitopi tossici che esercitano un'azione citotossica, immunomodulatrice e regolatrice sulla permeabilità intestinale. Queste attività sono state parzialmente attribuite a domini specifici della α -gliadina, la frazione alcol-solubile del glutine, ed, in particolare, ad un peptide altamente immunogeno di circa 33 amminoacidi (33-mer), resistente alla degradazione da parte delle proteasi gastriche, pancreatiche e intestinali della membrana dell'orletto a spazzola nell'intestino umano. Ad oggi non sono stati completamente chiariti i processi cellulari e molecolari responsabili dell'insorgenza della malattia, sebbene dati clinici e sperimentali recenti consentano di iniziare a definire i principali protagonisti della sua patogenesi. In particolare, è noto che affinché si realizzi la reazione immunitaria tipica dei soggetti celiaci, la gliadina deve superare l'epitelio intestinale e raggiungere la lamina propria, sede in cui ha inizio l'anomala risposta del sistema immunitario responsabile del successivo danno tissutale. In condizioni fisiologiche l'epitelio intestinale, grazie alla presenza delle tight-junctions che legano fra loro gli enterociti, funge da barriera al passaggio delle macromolecole.

Gran parte di queste sostanze (> 90%) oltrepassa la barriera solo attraverso la via trans-cellulare e durante questo percorso subisce una degradazione lisosomiale che le rende inattive dal punto di vista immunologico. Solo una piccola quantità di molecole (10% circa) è, invece, in grado di superare la barriera epiteliale intestinale attraverso la via paracellulare, eludendo quindi la degradazione.

Irritazione, infiammazione congiuntivale¹⁻³

Calendula officinalis 3 DH

*"Calendula è il vero
antisettico omeopatico⁴"*

Euphrasia officinalis 3 DH

*"Irritazione o infiammazione
congiuntivale di qualunque origine^{1"}*

Magnesia carbonica 5 CH

"Infiammazioni oculari, blefarite^{2"}

**Sodio cloruro 0,9%
Acqua depurata**



Dolori brucianti, lacrimazione, secrezioni oculari, palpebre agglutinate⁵

Homéoptico® collirio contiene diluizioni omeopatiche che, per le loro basse concentrazioni molari, non presentano generalmente tossicità chimica, controindicazioni, interazioni farmacologiche direttamente legate alla quantità di prodotto assorbito⁶⁻⁸.

Gli eccipienti di Homéoptico® sono costituiti esclusivamente da una soluzione allo 0,9% di sodio cloruro in acqua depurata, che garantisce l'isotonicità del collirio⁹, l'assenza di contaminazione minerale e l'ottimale solubilità in acqua delle sostanze attive.

L'assenza di conservanti, viscosizzanti, EDTA e vasocostrittori permette, generalmente, l'utilizzo di Homéoptico® in tutti i soggetti.

Può essere utilizzato anche nei portatori di lenti a contatto¹⁰.

Homéoptico® è ben tollerato e generalmente sicuro¹¹.

È prodotto con tecnologia Bottelpack®, che assicura simultaneamente la produzione del contenitore monodose e la ripartizione sterile della soluzione sterilizzata^{12,13}.

In associazione con altri colliri, distanziare di almeno 5 minuti le somministrazioni¹⁰.

Homéoptico®, in quanto medicinale omeopatico, è adatto ad adulti, bambini^{6,14}, anziani⁶ e pazienti politrattati¹⁵.

Instillare 1-2 gocce in ciascun occhio, 2-6 volte al giorno.



D. Lgs. 219/2006 art. 85: "Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate".

D. Lgs. 219/2006 art. 120 1 bis: "Trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico".

Medicinale non a carico del SSN.

1. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean V. Farmacologia e materia medica omeopatica. Milano: Tecniche Nuove; 2000. p.174,175. 2. Duprat H. Traité de Matière Médicale Homéopathique. Tome II Paris: J-B Baillière & Fils. p.359. 3. Vithoulkas G. Materia Medica Viva. Calendula Officinalis. Calendula Officinalis - The Essential Features. Int. Academy of Classical Homeopathy; Vol 7. Disponibile su: <http://www.vithoulkas.com/materia-medica-viva-2>. 4. Vannier L, Poirier J. Précis de matière médicale homéopathique. Belgique: Doin éditeurs; 1993. p.116. 5. Kent JT. Repertorio della materia medica omeopatica. Tomo II. Ipsa editore; 1992. p.963, 996, 997, 1009, 1014. 6. Boulet J. Homéopathie - L'enfant. Marabout; 2003. p. 14-17. 7. Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Products. Legislative term 2009-2014 of the European Parliament and the European Commission. ECHAMP E.E.I.G. European Coalition on Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Product. 8. Kirby BJ. Safety of homeopathic products. Journal of the Royal Society of Medicine. 2002; 95 (5):221, 222. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1279671/>. 9. Stella R. Manuale di farmacologia, tecnica, legislazione farmaceutica ed organizzazione dei servizi farmaceutici. Ed. Cortina; 1988. p.289-290, 399-400. 10. Agenzia italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci:12. Oculistica. Anno 2008/5. p.251. 11. Clinical study report. Ocular tolerance of eyedrops versus placebo after single and repeated administration in healthy volunteer. Ref.: HC2001 Aster Ref.: DC378. Date of version 12/09/01. 12. Berrebi H. Le système Bottelpack répond aux besoins de la pharmacie. Emballage Magazine; 1985. p.4-9. 13. Bourny E, Dumolard L, Peronnet A. Remplissage intégré aseptique: la technologie blow-fill-seal (BFS) dans l'industrie pharmaceutique. S.T.P. Pharma Pratiques 1995; 5(3):203-214. 14. Giacomini AL. Infective and Inflammatory Eyelid Disorders: Conventional and Unconventional Therapies to Maintain Eye Health and Avoid Lid Surgery. EC Ophthalmology 3.6; 2016; 435-445. 15. Jouanny J, Crapanne JB, Dancer H, Masson JL. Terapia omeopatica: possibilità in patologia acuta. Ariete Salute; 1993. 1: p.81.

Tuttavia, in presenza di fattori di stress che alterano la permeabilità intestinale, come, ad esempio, a seguito di infezioni gastrointestinali, il passaggio attraverso la via para-cellulare risulta favorito e predominante rispetto a quella trans-cellulare. In questo contesto, diversi studi hanno evidenziato un'alterazione della permeabilità dell'epitelio intestinale nelle prime fasi della celiachia, sebbene ad oggi non sia stato ancora del tutto chiarito se l'aumento di permeabilità sia causa o conseguenza della CD. Sicuramente, un ruolo di primo piano in questo fenomeno è svolto dall'up-regolazione della zonulina, una proteasi intestinale in grado di innescare un riarrangiamento del citoscheletro, con conseguente segnale di apertura delle tight-junctions. A sostegno di questa ipotesi, è stato osservato che i soggetti affetti da celiachia presentano maggiori concentrazioni sieriche di zonulina durante la fase acuta della malattia rispetto ai soggetti sani, e che tali livelli tendono a diminuire in seguito a una dieta priva di glutine. Una volta attraversata la barriera epiteliale, i peptidi del glutine vengono deaminati a livello del lume della parte prossimale dell'intestino tenue da parte della transglutaminasi tissutale (tTG o tG2), un enzima ubiquitario calcio-dipendente che riconosce specificamente i residui di glutammina quando questi sono presenti vicino a sequenze di prolina. La carica negativa introdotta dall'attività della tTG determina l'acquisizione da parte dei peptidi della gliadina di un'elevata affinità per le molecole HLA-DQ2 e DQ8 poste sulla superficie delle cellule APC (Antigen Presenting Cell), che, a loro volta, interagiscono con i linfociti T-Helper presenti nella lamina propria dell'intestino. Ciò determina una massiva produzione di citochine Th1 e Th2; tra le prime troviamo principalmente l'interferon gamma (IFN γ), che riduce la resistenza delle tight-junctions aumentando la permeabilità epiteliale, ed il TNF α (fattore di necrosi tumorale), che stimola, invece, la secrezione di metalloproteasi di matrice (MMP) da parte dei fibroblasti intestinali, svolgendo un ruolo centrale nel rimodellamento tissutale.

Contemporaneamente, la liberazione delle citochine Th2 determina l'attivazione e la selezione di cloni specifici con conseguente produzione di IgA dimeriche rivolte sia verso la gliadina stessa che verso la tTG tissutale e verso complessi proteici tTG-gliadina. Le prime, rilasciate nel lume intestinale, si complessano con la gliadina a formare IgA-Gliadina in grado di legare il recettore CD71, presente sulla superficie apicale de-

gli enterociti, determinando l'attivazione di segnali di trasduzione che esacerbano la risposta immunitaria (retrotranscitosi). Allo stesso tempo, gli autoanticorpi anti-tTG, interagendo con la TG associata alle membrane nella regione basale degli enterociti, possono indurre un riarrangiamento citoscheletrico negli enterociti stessi, responsabile della sofferenza e della morte di questi ultimi. Parallelamente all'induzione della risposta immunitaria mediata dai linfociti Th CD4+, le APC attivate dalla gliadina (principalmente cellule dendritiche e macrofagi) producono anche l'interleuchina 15 (IL-15), un noto mediatore dell'infiammazione.

La sua azione pro-infiammatoria consiste nello stimolare la proliferazione degli IEL, una popolazione comprendente linfociti citotossici CD8+ con TCR α/β , cellule Natural Killer (NK) e i linfociti T con TCR $\gamma/\delta+$, regolandone la migrazione nel comparto intraepiteliale e l'attivazione, con conseguente produzione di IFN γ e, dunque, alterazione della permeabilità intestinale. L'IL-15 favorisce, inoltre, la sopravvivenza delle cellule T CD8+ di memoria che permettono il mantenimento dell'intolleranza al glutine nel paziente celiaco. Sebbene sia ad oggi evidente che la malattia celiachia è il risultato finale di un'inappropriata risposta immunitaria mediata dalle cellule T contro il glutine ingerito, studi recenti hanno dimostrato che anche i macrofagi esercitano un ruolo chiave nella patogenesi della malattia attraverso la produzione di mediatori infiammatori come le citochine e derivati dell'ossido nitrico (NO). I macrofagi svolgono un ruolo importante nel sistema immunitario, sia come cellule effettrici antimicrobiche che come cellule immunomodulanti, inducendo, sopprimendo o modulando la risposta immunitaria adattativa. Storicamente, i macrofagi sono stati divisi in due categorie principali, M1 ed M2: i primi, attivati per via classica, esprimono l'enzima ossido nitrico sintasi (NOS), ed innescano una risposta immunitaria di tipo Th1, pro-infiammatoria, secernendo elevate quantità di NO; gli altri, attivati per via alternativa, esercitano proprietà anti-infiammatorie e mediano l'omeostasi e la riparazione tissutale principalmente attraverso la produzione di poliammine e prolina (coinvolti rispettivamente nella proliferazione cellulare e nella produzione di collagene) mediante l'azione dell'enzima arginasi che compete con NOS per il loro comune substrato L-arginina che è un importante mediatore in differenti processi fisiopatologici, essendo il precursore di diverse vie metaboliche nei diversi organi.

**Liberarsi dal fumo
oggi è possibile.**

**Il tuo Farmacista
può aiutarti.**

Diventa protagonista
di una nuova ed efficace
campagna antifumo!

Contatta ACEF e scopri come!

Citex

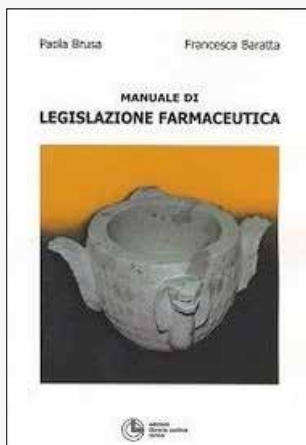
www.progettocitex.it



Via Umbria 8/14 - 29017 FIOREZZUOLA D'ARDA (PC)
Tel. +39 0523 241911 r.a. - Fax +39 0523 241929

Manuale di Legislazione Farmaceutica

Paola Brusa e Francesca Baratta



Nel mese di marzo 2017 è stata pubblicata la V edizione del “Manuale di Legislazione Farmaceutica” (ISBN 9788882391973) di Paola Brusa e Francesca Baratta, testo edito da Edizioni Libreria Cortina di Torino. Il Manuale, come accaduto per le passate edizioni, è stato revisionato ed aggiornato in base alla normativa in essere a fine gennaio 2017. L'intento del testo è quello di mettere a dispo-

sizione uno strumento pratico e costantemente aggiornato, oltre che per lo studente in Farmacia e CTF, per il farmacista che opera in una Farmacia di Comunità. Il manuale infatti tratta, in maniera esaustiva ma pratica, tutti i principali argomenti rientranti nel campo della legislazione farmaceutica. Nel testo, ad esempio, sono presenti: una trattazione dettagliata della gestione dei medicinali stupefacenti in farmacia sia in quanto ai formalismi necessari per la prescrizione, che in quanto alla dispensazione; indicazioni specifiche in merito alla spedizione di tutte le ricette mediche previste dalla normativa vigente sia in quanto all'ambito umano che in quanto all'ambito veterinario; un'analisi della normativa inerente all'introduzione di servizi presso le Farmacia di Comunità, una trattazione esaustiva della legislazione inerente al laboratorio galenico. Su alcune questioni, è stato volutamente fatto riferimento alle esperienze piemontese e/o torinese per fornire applicazioni pratiche legate al territorio con cui c'è maggiore scambio reciproco. In ultimo è di interesse sottolineare che i diritti d'autore vengono versati alla onlus Aid Progress Pharmacist Agreement, in breve A.P.P.A.® onlus (www.progettoappa.it), che si occupa, nell'ambito della Cooperazione Sanitaria Internazionale, dell'apertura di laboratori galenici in strutture sanitarie in Paesi in Via di Sviluppo dell'Africa e dell'America Latina.

Il coinvolgimento dell'arginina nella patogenesi della celiachia è stato finora indagato solo indirettamente, facendo riferimento al suo ruolo di “precursore obbligato” dell'ossido nitrico (NO). Anche se i meccanismi precisi attraverso i quali l'NO può indurre direttamente o indirettamente danni ai tessuti nei CD non sono stati ancora completamente capiti, i risultati suggeriscono un ruolo patogenetico dell'NO nella insorgenza della malattia celiaca. Alti livelli di metaboliti dell'NO (nitriti e nitrati) sono, infatti, stati riscontrati in vivo nel siero e nelle urine di pazienti celiaci. Tale aumento sembra essere conseguente alla up-regolazione dell'enzima iNOS che, nelle cellule intestinali di questi pazienti, appare sovra espresso. Parallelamente, ulteriori risultati in letteratura hanno recentemente evidenziato un significativo coinvolgimento anche del pathway dell'arginasi nella risposta macrofagica al trattamento con gliadina, per tanto le poliammine stanno guadagnando particolare rilevanza nel campo dei disturbi intestinali, a causa dei molteplici ruoli che detengono nel mantenimento delle funzioni epiteliali. Sebbene il contributo di queste molecole nel mantenimento dell'omeostasi intestinale sia ben documentato, il loro ruolo nel compartimento intestinale è ad oggi non ancora del tutto compreso, a causa dei loro effetti ambivalenti: la loro deplezione è, infatti, nota per incrementare la permeabilità paracellulare epiteliale, parzialmente dal reprimere l'espressione delle proteine Tight Junction Zona occludens-1 (ZO-1), occludine ed E-caderine; tuttavia, è stato anche dimostrato che l'accumulo delle poliammine entro linee cellulari intestinali promuove l'apoptosi attraverso molteplici vie di segnalazione, quindi compromette l'integrità intestinale. Appare pertanto evidente come, ad oggi, non sia possibile escludere un ruolo per le poliammine nell'induzione né di alterazioni delle giunzioni tight né di morte delle cellule epiteliali quando si considerino i meccanismi che determinano aumentata permeabilità intestinale. E' possibile, inoltre, speculare che alterazioni costitutive di entrambi i pathways cellulari di arginasi e NOS potrebbero essere responsabili della maggiore suscettibilità dei soggetti celiaci al glutine; tuttavia, ulteriori indagini in questo senso sono assolutamente necessarie allo scopo di verificare e definire il ruolo di questi processi nell'insorgenza dei difetti cellulari e intestinali tipici dei pazienti celiaci.